Aprende de una forma nueva con **Student Consult**

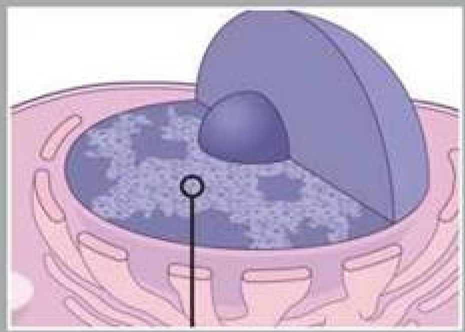
KUMAR
ABBAS
ASTER

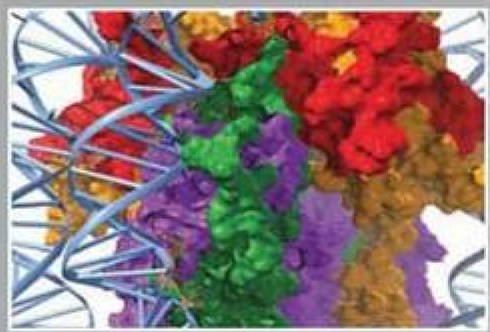
Robbins y Cotran
PATOLOGÍA ESTRUCTURAL Y FUNCIONAL

NOVENA EDICIÓN









ELSEVIER
SAUNDERS

Robbins y Cotran
Patología estructural y funcional

Página deliberadamente en blanco

ROBBINS Y COTRAN

Patología estructural y funcional

NOVENA EDICIÓN

Vinay Kumar, MBBS, MD, FRCPath
Donald N. Pritzker Professor
and Chairman, Department of Pathology
Biologic Sciences Division and
The Pritzker School of Medicine
The University of Chicago
Chicago, Illinois

Abul K. Abbas, MBBS
Distinguished Professor and Chair
Department of Pathology
University of California San Francisco
San Francisco, California

Jon C . Aster, MD, PhD
Professor of Pathology
Harvard Medical School
Brigham and Women's Hospital
Boston, Massachusetts

CON ILUSTRACIONES DE
James A. Perkins, MS, MFA

Más información disponible *online*

ELSEVIER

Ámsterdam Barcelona Beijing Boston Filadelfia Londres Madrid
México Milán Múnich Orlando París Roma Sídney Tokio Toronto

ELSEVIER

Edición en español de la novena edición de la obra original en inglés
Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease

This edition of *Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease* by Vinay Kumar, Abul K. Abbas and Jon C. Aster is published by arrangement with Elsevier Inc.

Revisión científica
Dr. Félix Manzarbeitia Arambarri
Jefe del Servicio de Anatomía Patológica. Fundación Jiménez Díaz. Grupo IDC. Madrid
Profesor Asociado de Anatomía Patológica. Universidad Autónoma de Madrid

Dra. M.ª J. Fernández-Aceñero
Médica Adjunta del Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Clínico San Carlos. Madrid
Profesora Asociada de Anatomía Patológica. Universidad Complutense de Madrid

Avda. Josep Tarradellas, 20-30, 1.º - 08029 Barcelona, España

ISBN edición original: 978-1-4557-2613-4
ISBN edición española (versión impresa): 978-84-9022-878-4
ISBN edición española (versión electrónica): 978-84-9022-879-1

Depósito legal (versión impresa): B. 4.596-2015
Depósito legal (versión electrónica): B. 4.597-2015
Servicios editoriales: ***Gea*** **Consultoría Editorial, s.l.**

Advertencia

La medicina es un área en constante evolución. Aunque deben seguirse unas precauciones de seguridad estándar, a medida que aumenten nuestros conocimientos gracias a la investigación básica y clínica habrá que introducir cambios en los tratamientos y en los fármacos. En consecuencia, se recomienda a los lectores que analicen los últimos datos aportados por los fabricantes sobre cada fármaco para comprobar las dosis recomendadas, la vía y duración de la administración y las contraindicaciones. Es responsabilidad ineludible del médico determinar las dosis y el tratamiento más indicados para cada paciente, en función de su experiencia y del conocimiento de cada caso concreto. Ni los editores ni los directores asumen responsabilidad alguna por los daños que pudieran generarse a personas o propiedades como consecuencia del contenido de esta obra.

El Editor

DEDICATORIA

A
nuestros maestros
por inspirarnos

A
nuestros alumnos
por representar un reto constante

A nuestras esposas
Raminder Kumar
Ann Abbas
Erin Malone
por su apoyo incondicional

Página deliberadamente en blanco

Colaboradores

Charles E. Alpers, MD
Professor and Vice-Chair
Department of Pathology
University of Washington School of Medicine
Pathologist
University of Washington Medical Center
Seattle, Washington
Riñón

Douglas C. Anthony, MD, PhD
Professor
Pathology and Laboratory Medicine
Warren Alpert Medical School of Brown University
Chief of Pathology
Lifespan Academic Medical Center
Providence, Rhode Island
Sistema nervioso central; Nervios periféricos y músculos esqueléticos

Anthony Chang, MD
Associate Professor of Pathology
Director of Renal Pathology
Department of Pathology
The University of Chicago
Chicago, Illinois
Riñón

Umberto De Girolami, MD
Professor of Pathology
Harvard Medical School
Director of Neuropathology
Brigham and Women's Hospital
Boston, Massachusetts
Sistema nervioso central

Lora Hedrick Ellenson, MD
Professor and Director of Gynecologic Pathology
Department of Pathology and Laboratory Medicine
New York Presbyterian Hospital-Weill Cornell Medical College
Attending Pathologist
New York Presbyterian Hospital
New York, New York
Aparato genital femenino

Jonathan I. Epstein, MD
Professor of Pathology, Urology, and Oncology
The Reinhard Professor of Urologic Pathology
The Johns Hopkins University School of Medicine
Director of Surgical Pathology
The Johns Hopkins Hospital
Baltimore, Maryland
Vías urinarias bajas y aparato genital masculino

Robert Folberg, MD
Founding Dean and Professor of Biomedical Sciences, Pathology, and Ophthalmology
Oakland University William Beaumont School of Medicine
Rochester, Michigan
Chief Academic Officer
Beaumont Hospitals
Royal Oak, Michigan
Ojo

Matthew P. Frosch, MD, PhD
Lawrence J. Henderson Associate Professor of Pathology and Health Sciences and Technology
Harvard Medical School
Director
Neuropathology Core
Massachusetts General Hospital
Boston, Massachusetts
Sistema nervioso central

Andrew Horvai, MD, PhD
Professor
Department of Pathology
Associate Director of Surgical Pathology
University of California San Francisco
San Francisco, California
Huesos, articulaciones y tumores de partes blandas

Ralph H. Hruban, MD
Professor of Pathology and Oncology
Director of the Sol Goldman Pancreatic Cancer Research Center
The Johns Hopkins University School of Medicine
Baltimore, Maryland
Páncreas

Aliya N. Husain, MBBS
Professor
Department of Pathology, Director of Pulmonary, Pediatric and Cardiac Pathology
Pritzker School of Medicine
The University of Chicago
Chicago, Illinois
Pulmón

Christine A. Iacobuzio-Donahue, MD, PhD
Attending Physician
Department of Pathology
Associate Director for Translational Research
Center for Pancreatic Cancer Research
Memorial Sloan Kettering Cancer Center
New York, New York
Páncreas

Alexander J.F. Lazar, MD, PhD
Associate Professor
Departments of Pathology and Dermatology
Sarcoma Research Center
University of Texas M.D. Anderson Cancer Center
Houston, Texas
Piel

Susan C. Lester, MD, PhD
Assistant Professor of Pathology
Harvard Medical School
Chief, Breast Pathology
Brigham and Women's Hospital
Boston, Massachusetts
Mama

Mark W. Lingen, DDS, PhD, PRCPath
Professor
Department of Pathology, Director of Oral Pathology
Pritzker School of Medicine
The University of Chicago
Chicago, Illinois
Cabeza y cuello

Tamara L. Lotan, MD
Associate Professor of Pathology and Oncology
The Johns Hopkins Hospital
Baltimore, Maryland
Vías urinarias bajas y aparato genital masculino

Anirban Maitra, MBBS
Professor of Pathology and Translational Molecular Pathology
University of Texas M.D. Anderson Cancer Center
Houston, Texas
Enfermedades de la lactancia y la infancia; Sistema endocrino

Alexander J. McAdam, MD, PhD
Vice Chair
Department of Laboratory Medicine
Medical Director
Infectious Diseases Diagnostic Laboratory
Boston Children's Hospital
Associate Professor of Pathology
Harvard Medical School
Boston, Massachusetts
Enfermedades infecciosas

Danny A. Milner, MD, MSc, FCAP
Assistant Professor of Pathology
Assistant Medical Director, Microbiology
Harvard Medical School
Boston, Massachusetts
Enfermedades infecciosas

Richard N. Mitchell, MD, PhD
Lawrence J. Henderson Professor of Pathology and Health Sciences and Technology
Department of Pathology
Harvard Medical School
Staff Pathologist
Brigham and Women's Hospital
Boston, Massachusetts
La célula como unidad de salud y enfermedad; Vasos sanguíneos; Corazón

George F. Murphy, MD
Professor of Pathology
Harvard Medical School
Director of Dermatopathology
Brigham and Women's Hospital
Boston, Massachusetts
Piel

Edyta C. Pirog, MD
Associate Professor of Clinical Pathology and Laboratory Medicine
New York Presbyterian Hospital-Weil Medical College of Cornell University
Associate Attending Pathologist
New York Presbyterian Hospital
New York, New York
Aparato genital femenino

Peter Pytel, MD
Associate Professor, Director of Neuropathology
Department of Pathology
The University of Chicago Medicine
Chicago, Illinois
Nervios periféricos y músculos esqueléticos

Frederick J. Schoen, MD, PhD
Professor of Pathology and Health Sciences and Technology
Harvard Medical School
Director
Cardiac Pathology
Executive Vice Chairman
Department of Pathology
Brigham and Women's Hospital
Boston, Massachusetts
Corazón

Arlene H. Sharpe, MD, PhD
Professor of Pathology
Co-Director of Harvard Institute of Translational Immunology
Harvard Medical School
Department of Pathology
Brigham and Women's Hospital
Boston, Massachusetts
Enfermedades infecciosas

Neil Theise, MD
Professor, Pathology and Medicine
Division of Digestive Diseases
Beth Israel Medical Center—Albert Einstein College of Medicine
New York, New York
Hígado y vesícula biliar

Jerrold R. Turner, MD, PhD
Sara and Harold Lincoln Thompson Professor
Associate Chair
Department of Pathology
Pritzker School of Medicine
The University of Chicago
Chicago, Illinois
Tubo digestivo

Raminder Kumar, MBBS, MD
Chicago, Illinois
Director médico para enfermedades del corazón, los pulmones, el tubo digestivo, el hígado y los riñones

Página deliberadamente en blanco

Prefacio: un nuevo capítulo

Cuando publicamos la novena edición de *Patología estructural y funcional*, miramos hacia el futuro de la anatomía patológica como disciplina y pensamos en qué modo este libro de texto puede seguir siendo útil para los lectores del siglo XXI. Es evidente que nuestra comprensión de los mecanismos de la enfermedad se basa más que nunca en sólidos conocimientos de las ciencias básicas. Siempre hemos entrelazado los aspectos relevantes de la biología molecular y celular básica en las secciones de fisiopatología de los distintos capítulos. *En esta edición hemos avanzado más y se ha introducido un nuevo capítulo al principio de la obra titulado «La célula como unidad de salud y enfermedad»*. En él hemos tratado de incorporar los aspectos de la biología molecular y celular que consideramos útiles como preparación para la lectura de comentarios más detallados sobre las enfermedades específicas. Nos gustaría recordar a los lectores que la última vez que esta obra incorporó un capítulo nuevo fue en 1967, cuando Stanley Robbins, por entonces el único autor, decidió añadir un capítulo sobre las enfermedades genéticas, una de las muchas decisiones visionarias del Dr. Robbins. Esperamos que esta nueva aportación también haga honor a este legado.

En el prefacio de la primera edición (1957), Stanley Robbins escribió:

«Al patólogo no solo le interesa reconocer las alteraciones estructurales sino también su significado, es decir, *los efectos de estos cambios sobre la función celular y tisular* y, en último término, los efectos de estos cambios sobre el paciente. No es una disciplina aislada del paciente vivo, sino que se trata, en realidad, de *un abordaje básico para comprender mejor la enfermedad y, en ese aspecto, es la base de una medicina clínica con sentido*».

Esperamos seguir ilustrando los principios de la anatomía patológica que el Dr. Robbins enunció con tanta elegancia y claridad hace más de 50 años.

Esta edición, igual que las anteriores, ha sido extensamente revisada y algunas partes han sido reescritas por completo. Algunos cambios importantes son los siguientes:

- Una característica novedosa de esta edición es la introducción de cuadros con «Conceptos clave» distribuidos por toda la obra para resumir los mensajes que deben recordarse en relación con los principales temas que se abordan acerca de cada enfermedad o grupo de enfermedades.
- El capítulo 2 se ha actualizado para incluir las nuevas vías sobre la muerte celular, además de las bien conocidas de la necrosis y la apoptosis. De hecho, la distinción entre estos dos procesos se está difuminando. Se ha revisado la autofagia, que ha empezado a ocupar un papel central en las enfermedades que van desde el envejecimiento hasta el cáncer o la neurodegeneración, al igual que los posibles mecanismos moleculares del envejecimiento.
- El capítulo 3 combina ahora la información sobre la inflamación y la reparación, dado que ambos procesos ocurren de forma simultánea y comparten mediadores comunes.
- El capítulo 5 incluye una sección totalmente reescrita sobre el diagnóstico molecular que refleja los rápidos avances en la tecnología de secuenciación del ADN.
- El capítulo 7 ha sido revisado ampliamente para incorporar los conocimientos y conceptos sobre la biología tumoral derivados de la secuenciación en profundidad de los cánceres.
- La actual revolución en «medicina genómica» ha permitido la extensa actualización de muchas entidades patológicas asociadas a alteraciones genéticas somáticas o en la línea germinal de reciente descripción. A lo largo de toda la obra, hemos hecho un gran esfuerzo por destacar las lesiones que son más frecuentes y que aportan más información sobre la patogenia de la enfermedad.
- El capítulo 18, sobre las enfermedades hepáticas, ha sido ampliamente reorganizado y revisado para incluir un comentario sobre la base molecular de la fibrosis hepática y su regresión.
- El capítulo 27, que aborda las enfermedades de los nervios y los músculos, también ha sido «rejuvenecido». Ahora las enfermedades se organizan por criterio anatómico, desde las neuronas hasta los músculos, con las alteraciones de la unión neuromuscular entre ambos.
- Además de la revisión y la reorganización del texto, se han incorporado muchas fotografías y esquemas nuevos. Asimismo, los antiguos «tesoros» se han mejorado gracias a la tecnología digital.

A pesar de todos los cambios que se han comentado anteriormente, nuestros objetivos siguen siendo los mismos que plantearon Robbins y Cotran en todos estos años:

- Integrar la información –tanto morfológica como molecular– más reciente disponible en los comentarios sobre los procesos y trastornos patológicos.
- Organizar la información en presentaciones lógicas y uniformes que faciliten la lectura, la comprensión y el aprendizaje.
- Mantener una obra de tamaño razonable, pero que aporte información adecuada sobre las lesiones, los procesos y los trastornos más importantes. Por eso, a pesar de haber incorporado un capítulo nuevo de 30 páginas y los cuadros «Conceptos clave», hemos mantenido la misma extensión que en ediciones anteriores. Una de las tareas más difíciles ha sido decidir qué se podía eliminar para que cupieran los nuevos datos.
- Tratar de mantener una redacción clara y un uso del lenguaje adecuado, porque sabemos que tener que esforzarse por comprender consume mucho tiempo, es agotador y dificulta el proceso de aprendizaje.
- Conseguir que este texto pensado sobre todo para estudiantes –y empleado por los alumnos de Medicina durante toda su carrera y en sus años de residencia– aporte información con una profundidad y un detalle suficientes para satisfacer también las necesidades de los lectores más avanzados.

Nuestros lectores han destacado en repetidas ocasiones que la constante actualización de la obra le da gran valor. Hemos tratado de mantenernos al día aportando información

de la bibliografía más reciente, y algunas referencias son incluso de 2014, año en que se realizó esta edición. Hemos eliminado las referencias bibliográficas del texto y agregado los artículos de revisión más útiles en nuestras listas de lecturas recomendadas.

La obra se acompaña de un acceso a la versión digital en inglés que ofrece a los lectores la posibilidad de realizar búsquedas en el texto, seleccionar pasajes y añadir comentarios personales, usar PubMed para visualizar la bibliografía y explorar otras muchas atractivas características. Además, se recogen casos clínicos desarrollados por uno de nosotros (VK) en colaboración con Herb Hagler, PhD, y Nancy Schneider, MD, PhD, de la University of Texas Southwestern Medical School en Dallas. Estos casos están pensados para facilitar y reforzar el aprendizaje, tratando de fomentar que los alumnos apliquen sus conocimientos en la resolución de los casos clínicos.

Los directores hemos revisado, analizado y editado cada uno de los capítulos para garantizar la uniformidad de estilo y el ritmo, que han sido las características de esta obra. Confiamos en haber conseguido dotar a los lectores de la base científica para la práctica de la medicina y haber estimulado su apetito por el aprendizaje más allá de lo que puede ofrecer ningún libro de texto.

Vinay Kumar
Abul K. Abbas
Jon C. Aster

Agradecimientos

En primer lugar, queremos expresar nuestro respeto y profunda gratitud al difunto Dr. Nelson Fausto, codirector de las dos últimas ediciones de esta obra. Muchas de sus palabras se conservan en esta edición y seguirán beneficiando a los futuros lectores. Lo echaremos mucho de menos.

Los tres directores queremos agradecer el compromiso de los autores que han participado en esta obra. Muchos son veteranos de ediciones previas, mientras que otros participan por primera vez en esta novena edición. Todos ellos están incluidos en el índice de contenidos. Sus nombres dan autoridad a esta obra y les estamos agradecidos por ello. Como en las ediciones previas, no hemos incluido nuestros nombres en aquellos capítulos de cuya redacción hemos sido responsables, parcial o totalmente.

Muchos compañeros han mejorado el texto leyendo varios capítulos y realizando útiles análisis sobre su área de experiencia. Entre ellos cabe citar a los Dres. Seungmin Hwang, Kay McLeod, Megan McNerney, Ivan Moskovitz, Jeremy Segal, Humaira Syed, Helen Te y Shu-Yuan Xiao de la University of Chicago; Marcus Peter de la Northwestern University, de Chicago; el Dr. Meenakshi Jolly de la Rush University, de Chicago; los Dres. Kimberley Evason, Kuang-Yu Jen, Richard Jordan, Marta Margeta y Zoltan Laszik de la University of California, de San Francisco; el Dr. Antony Rosen de la Johns Hopkins University; el Dr. Lundy Braun de la Brown University; el Dr. Peter Byers de la University of Washington; los Dres. Frank Bunn, Glenn Dranoff y John Luckey de la Harvard Medical School; el Dr. Richard H. Aster del Milwaukee Blood Center y del Medical College of Wisconsin, y el Dr. Richard C. Aster de la Colorado State University. Deseamos expresar nuestro especial agradecimiento a la Dra. Raminder Kumar por actualizar la información clínica y realizar una extensa lectura de pruebas de varios capítulos, además de por su participación como directora clínica consultora en varios capítulos. Muchos compañeros han aportado joyas fotográficas de sus colecciones, detalle que se agradece individualmente en el texto.

Gracias también a nuestro personal administrativo por mantener el orden en la caótica vida de los autores y colaborar gustosamente siempre que se le ha necesitado para las múltiples tareas relacionadas con el texto. Nos referimos a Nhu Trinh y Garcia Wilson de la University of Chicago; a Ana Narvaez de la University of California en San Francisco y a Muriel Goutas del Brigham and Women's Hospital. Todos los gráficos de esta obra han sido creados por James Perkins, profesor de Ilustración Médica del Rochester Institute of Technology. Su capacidad de convertir ideas complejas en esquemas sencillos y estéticamente agradables ha mejorado en gran medida esta obra.

Agradecemos el estupendo trabajo del equipo editorial de Elsevier (bajo el sello de WB Saunders), con una mención especial para Jennifer Nemec, directora del proyecto y colaboradora en la producción de esta obra. Su comprensión de las necesidades de los autores, su rapidez al dar respuesta a nuestras demandas (razonables o no) y su animosa actitud contribuyeron en gran medida a reducir el estrés y a hacer nuestras vidas menos complicadas. William (Bill) Schmitt, director editorial de textos médicos, siempre nos ha animado y se ha convertido en un amigo querido. Queremos dar las gracias también a la editora jefe Rebecca Gruliow y al director de diseño Lou Forgione de Elsevier. Sin duda hay muchas más personas que podemos haber olvidado sin quererlo y a todas ellas les decimos «gracias» y les expresamos nuestras sentidas disculpas por no haberlas citado individualmente.

Esfuerzos de esta magnitud repercuten en las familias de los autores. Deseamos agradecer a nuestras esposas, Raminder Kumar, Ann Abbas y Erin Malone, su paciencia, amor, comprensión y apoyo en esta aventura.

Vinay Kumar
Abul K. Abbas
Jon C. Aster

Página deliberadamente en blanco

Índice de capítulos

Patología general

Patología sistémica: enfermedades de los sistemas orgánicos

Los capítulos en los que no aparecen colaboradores están escritos por los directores de la obra.

Véase *TARGETED THERAPY* (TRATAMIENTO DIRIGIDO), disponible *online* en
www.studentconsult.com

CAPÍTULO 1

La célula como unidad de salud y enfermedad

Richard N. Mitchell

ÍNDICE DEL CAPÍTULO

Patología significa literalmente estudio del *sufrimiento* (del griego *pathos,* sufrimiento, y *logos,* estudio); más sencillamente, el término *patología* viene a representar el estudio de la *enfermedad.* Al hilo de este capítulo inicial, Virchow acuñó el término *patología celular* para destacar el axioma básico de que todas las enfermedades tienen su origen en la célula. Así pues, la patología moderna es, básicamente, el estudio de las anomalías *celulares.* Por tanto, la mejor manera de abordar las enfermedades y sus mecanismos subyacentes es dentro del contexto de la estructura y función *normales* de la célula.

No es realista (ni tampoco deseable) condensar el campo de la biología celular, enorme y fascinante, en un solo capítulo. Además, los estudiantes de biología probablemente estén bastante familiarizados con muchos de los grandes conceptos de la estructura y función celular. En consecuencia, en vez de intentar una revisión exhaustiva, nuestro objetivo será repasar algunos principios básicos y enfatizar ciertos avances recientes relevantes para las bases patológicas de la enfermedad destacadas en todo el texto. Esperamos que este capítulo le resulte útil para revisar aspectos esenciales de la biología celular normal en lo que respecta a las áreas de la patología cubiertas del capítulo 2 en adelante.

Genoma

La secuenciación del genoma humano representó un gran hito de la ciencia biomédica. Publicada en forma de borrador en 2001, y más detallada en 2003, la información ya ha conducido a avances notables en la ciencia y la medicina. Desde entonces, el coste de la secuenciación ha disminuido exponencialmente y los datos se han acumulado en la misma magnitud; esta nueva información, literalmente al alcance de la mano ahora, promete revolucionar nuestro conocimiento de la salud y la enfermedad. No obstante, el volumen absoluto de los datos es tremendo y cada vez nos damos más cuenta de que solo hemos empezado a arañar la superficie de su complejidad; el descubrimiento de la relevancia respecto a la enfermedad y el desarrollo consiguiente de nuevos tratamientos siguen siendo retos que emocionan e inspiran a científicos y público en general.

ADN no codificante

El genoma humano contiene unos 3.200 millones de pares de bases de ADN. Dentro del genoma hay cerca de 20.000 genes codificantes de proteínas, que solo suman aproximadamente el 1,5% del genoma. Estas proteínas funcionan como enzimas, componentes estructurales y moléculas transmisoras de señales, y se usan para ensamblar y mantener todas las células del organismo. Aunque la cifra 20.000 infraestima el número de proteínas codificadas por el genoma humano (ya que muchos genes producen múltiples transcritos de ADN que codifican distintas isoformas de proteínas), de todas formas resulta llamativo darse cuenta de que gusanos compuestos por menos de 1.000 células (con genomas de solo unos 100 millones de pares de bases de ADN) también son ensamblados usando aproximadamente 20.000 genes para producir proteínas. Resulta incluso más sorprendente el hecho de que muchas de esas proteínas son homólogos reconocibles de las moléculas expresadas en humanos. ¿Qué distingue a las personas de los gusanos, entonces?

La respuesta no se conoce del todo, pero la mayoría de los datos científicos actuales indica que buena parte de la diferencia reside en el 98,5% del genoma humano que no codifica proteínas. Hace tiempo que se sabe que los genes codi-

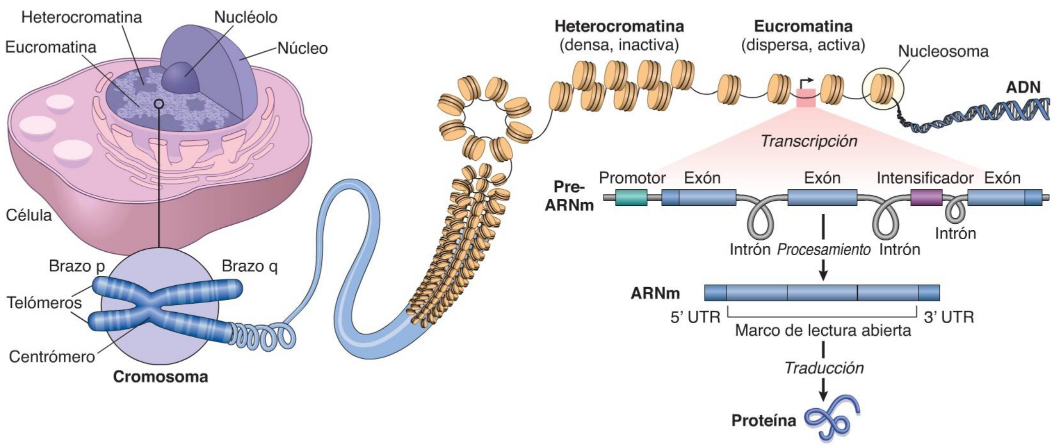


Figura 1-1 Organización del ADN nuclear. Con microscopio óptico, se observa que el material genético nuclear se organiza en *eucromatina* dispersa, transcripcionalmente activa, y *heterocromatina,* densamente comprimida y transcripcionalmente inactiva; la cromatina también puede conectarse mecánicamente con la membrana nuclear, y las alteraciones de esta última pueden, en consecuencia, afectar a la transcripción. Los cromosomas (como se muestra) solo se visualizan con el microscopio óptico durante la división celular. En la mitosis, se organizan en cromátidas emparejadas unidas por los *centrómeros;* estos actúan como lugar de formación del *cinetocoro,* un complejo proteínico que regula la segregación de cromosomas en la metafase. Los *telómeros* son secuencias repetidas de nucleótidos que conforman los extremos de las cromátidas y permiten la replicación cromosómica repetida sin pérdida de ADN en los extremos del cromosoma. Las cromátidas se organizan en brazos cortos «P» *(«petite»)* y largos «Q» *(«siguiente letra en el alfabeto»).* El patrón en bandas característico de las cromátidas se ha atribuido al contenido relativo en GC (menos contenido en GC en las bandas que en las zonas entre ellas), y los genes tienden a localizarse en las regiones entre bandas. Las fibras de cromatina individuales están compuestas por una hilera de nucleosomas (ADN enrollado alrededor de centros de histonas octaméricas), con los nucleosomas unidos mediante conectores de ADN. Los promotores son regiones no codificantes del ADN que inician la transcripción génica; están en la misma cadena y retrógradamente a su gen asociado. Los intensificadores son elementos reguladores que modulan la expresión génica a distancias de 100 kb o más, girándose de vuelta hacia los promotores y reclutando factores adicionales necesarios para impulsar la expresión de pre-ARNm. Las secuencias intrónicas se eliminan posteriormente del pre-ARNm para producir el mensaje definitivo que se traducirá en una proteína, sin las regiones 3' y 5' no traducidas (UTR). Además de intensificadores, promotores y secuencias UTR, se encuentran elementos no codificantes por todo el genoma; estos incluyen repeticiones cortas, regiones de unión a factores reguladores, ARN reguladores no codificantes y transposones.

ficantes de proteínas en los organismos superiores están separados por largas tiras de ADN cuya función ha sido desconocida durante muchos años, llamadas a veces «materia oscura» del genoma. Esta concepción se ha modificado posteriormente, a resultas del proyecto multinacional ENCODE *(Encyclopedia of DNA Elements),* que se puso en marcha en 2007 con el fin de identificar todas las regiones del genoma a las que pudiera adscribirse alguna función. La sorprendente conclusión es que hasta **el 80% del genoma humano o se une a proteínas, lo que significa que participa en la regulación de la expresión génica, o bien se le puede asignar cierta actividad funcional, en su mayoría relacionada con la regulación de la expresión génica, a menudo de una forma específica para el tipo celular.** De esto resulta que, aunque las proteínas aportan los ladrillos y la maquinaria necesarios para ensamblar células, tejidos y organismos, son las regiones no codificantes del genoma las que proporcionan la «planificación arquitectónica» esencial. En la práctica, la diferencia entre gusanos y personas reside aparentemente más en los «planos» genómicos que en los materiales de construcción.

Las clases principales de secuencias funcionales no codificantes de proteínas presentes en el genoma humano son las siguientes (fig. 1-1):

- Regiones *promotoras* e *intensificadoras* que constituyen lugares de unión para los factores de transcripción.
- Lugares de unión de factores que organizan y mantienen las *estructuras cromatínicas* de orden superior.
- *ARN reguladores no codificantes.* Más del 60% del genoma se transcribe a ARN que nunca se traduce a proteínas, pero que, sin embargo, puede regular la expresión génica a través de distintos mecanismos. Más adelante describiremos los dos tipos mejor conocidos, micro-ARN y ARN largos no codificantes.
- *Elementos genéticos móviles* (p. ej., *transposones*). Curiosamente, más de un tercio del genoma humano está compuesto por estos elementos, llamados popularmente «genes saltarines». Estos segmentos son capaces de desplazarse por el genoma, mostrando una gran variación en su número y posición incluso en especies estrechamente relacionadas (como humanos y otros primates). Participan en la regulación génica y organización de la cromatina, pero su función aún no está bien establecida.
- Regiones estructurales especiales del ADN, especialmente *telómeros* (extremos de los cromosomas) y *centrómeros* («anclajes» de los cromosomas).

Uno de los motivos subyacentes al gran interés que han suscitado estos hallazgos es que muchas, y quizás la mayoría, de las variaciones genéticas *(polimorfismos)* asociadas a las enfermedades están situadas en las regiones del genoma que no codifican proteínas. Así pues, la variación de la regulación génica podría resultar más importante en la génesis de enfermedades que las alteraciones estructurales en proteínas específicas.

Otra revelación sorprendente de los estudios genómicos recientes es que, en promedio, dos personas cualesquiera com-

parten más del 99,5% de sus secuencias de ADN. Probablemente resulte más extraordinario el que seamos idénticos a los chimpancés en un 99%. Así pues, la variación interindividual, incluida la distinta susceptibilidad a las enfermedades y la respuesta a compuestos y sustancias ambientales, está codificada en menos del 0,5% de nuestro ADN. Aunque esta cifra es pequeña comparada con la secuencia total de nucleótidos, el 0,5% representa unos 15 millones de pares de bases. **Las dos formas más frecuentes de variación del ADN en el genoma humano son *polimorfismos de nucleótido único (PNU) y variaciones del número de copias (VNC).*** Los PNU son variantes en las posiciones de un solo nucleótido y casi siempre son bialélicos (es decir, en la población solo existen dos posibilidades para una localización determinada, como A o T). Se ha dedicado un gran trabajo a cartografiar los PNU frecuentes en distintas poblaciones. Ya se han identificado más de 6 millones de PNU humanos, muchos de los cuales muestran una gran variedad en su frecuencia en las distintas poblaciones. Los PNU se distribuyen por todo el genoma, dentro de exones, intrones, regiones intergénicas y regiones codificantes. Globalmente, cerca del 1% de los PNU está en regiones codificantes, número que se aproxima al esperable por azar, puesto que las regiones codificantes constituyen cerca del 1,5% del genoma. Los PNU situados en regiones no codificantes pueden estar en elementos reguladores del genoma, alterando de este modo la expresión de los genes; en ese caso, es posible que los PNU tengan una influencia directa sobre la susceptibilidad a la enfermedad. En otros, el PNU sería una variante «neutral» sin efectos sobre la función génica ni el fenotipo del portador. Sin embargo, incluso los PNU «neutrales» podrían ser marcadores útiles si se heredan conjuntamente con un gen asociado a enfermedad como resultado de su proximidad física. En otras palabras, el PNU y el factor genético causal estarían en *desequilibrio de ligamiento.* Hay esperanza de que grupos de PNU puedan servir como marcadores de enfermedades complejas multigénicas, como la hipertensión arterial y la diabetes de tipo II. No obstante, el efecto de la mayoría de los PNU sobre la susceptibilidad a la enfermedad es débil, y aún queda por descubrir si la identificación de esas variantes, solas o combinadas, puede utilizarse para desarrollar estrategias eficaces de prevención de enfermedades.

Las VNC son una forma de variación genética identificada más recientemente que consiste en distintos números de largas tiras contiguas de ADN, desde 1.000 a millones de pares de bases. En algunos casos, esos *loci* son, al igual que los PNU, bialélicos y simplemente duplicados o eliminados en un subgrupo de la población. En otros, hay reordenamientos complejos del material genómico, con múltiples alelos en la población humana. La estimación actual es que las VNC son responsables de diferencias de secuencia de 5 a 24 millones de pares de bases entre dos personas cualesquiera. Cerca del 50% de las VNC afectan a secuencias codificantes de genes, de forma que las VNC podrían explicar una gran parte de la diversidad fenotípica humana. Actualmente sabemos mucho menos de las VNC que de los PNU, por lo que su influencia en la susceptibilidad a las enfermedades está menos establecida.

Hay que destacar que, a pesar de todos estos avances en el conocimiento de la variación genética humana, está claro que las variaciones en la secuencia de ADN no pueden explicar por sí mismas la diversidad de fenotipos en las poblaciones humanas. La genética clásica tampoco permite explicar cómo los gemelos monocigóticos pueden tener distintos fenotipos. La respuesta podría estar en la *epigenética,* definida como cambios heredables en la expresión génica que no están causados por variaciones en la secuencia de ADN. A continuación abordaremos las bases moleculares de las variaciones epigenéticas.

Organización de las histonas

Aunque prácticamente todas las células del organismo contienen el mismo material genético, las células con diferenciación terminal muestran distintas estructuras y funciones. Claramente, los diferentes tipos celulares se distinguen por programas de expresión génica específicos del linaje. Estas diferencias específicas del tipo celular en la transcripción y traducción del ADN dependen de *factores epigenéticos* (literalmente, factores que están «por encima de la genética»), que pueden describirse como sigue (fig. 1-2):

- *Histonas y factores modificadores de histonas.* Los *nucleosomas* son segmentos de ADN de 147 pares de bases envueltos alrededor de una estructura central de proteínas de bajo peso molecular altamente conservadas llamadas *histonas.* El complejo ADN-histona resultante se parece a una serie de cuentas unidas por pequeños conectores de ADN y genéricamente se les denomina *cromatina.* El ADN desnudo de una célula humana alcanza aproximadamente 1,8 m de longitud, pero enrollado alrededor de las histonas como en un carrete el ADN puede comprimirse en un núcleo que solo mide 7-8 μm de diámetro, la anchura de un linfocito en reposo. En la mayoría de los casos, el ADN no está enrollado de modo *uniforme* y compacto. Por este motivo, al microscopio óptico, la cromatina nuclear adopta dos formas básicas: 1) *heterocromatina,* densa en cuanto a su citoquímica y transcripcionalmente inactiva, y 2) *eucromatina,* dispersa y transcripcionalmente activa (v. fig. 1-1). Es más, qué porción de la cromatina nuclear «se desenrolla» regula la expresión génica y, por tanto, determina la identidad y actividad de la célula.

  Las histonas no son estructuras estáticas, sino muy dinámicas, y están reguladas por un gran grupo de proteínas nucleares y modificaciones químicas. Así pues, los *complejos remodeladores de la cromatina* pueden recolocar los nucleosomas en el ADN, exponiendo (u ocultando) elementos reguladores génicos, como los promotores. Por otra parte, los *complejos «escritores de cromatina»* llevan a cabo más de 70 modificaciones distintas de las histonas globalmente conocidas como *marcas.* Esas alteraciones covalentes comprenden metilación, acetilación o fosforilación de residuos de aminoácidos específicos en las histonas.

  Los genes activamente transcritos en la eucromatima se asocian con marcas de histonas que hacen al ADN accesible a las ARN-polimerasas. Por el contrario, los genes inactivos tienen marcas de histonas que permiten la compactación del ADN en heterocromatina. Las marcas de histonas son reversibles gracias a la actividad de «*borradores de cromatina*». Además, otras proteínas funcionan como «*lectores de cromatina*», uniéndose a histonas que portan determinadas marcas y, por tanto, regulando la expresión génica.
- *Metilación de histonas.* Las lisinas y argininas pueden ser metiladas por enzimas escritoras específicas; en concreto, la metilación de residuos de lisina en las histonas podría asociarse con activación o represión de la transcripción, según el residuo de la histona que sea «marcado».
- *Acetilación de histonas.* Los residuos de lisina son acetilados por histona-acetil transferasas (HAT), cuyas modificaciones tienden a abrir la cromatina y aumentar la transcripción. A su vez, estos cambios pueden ser revertidos por histona-desacetilasas (HDAC), que provocan la condensación de la cromatina.
- *Fosforilación de histonas.* Los residuos de serina pueden modificarse mediante fosforilación; según el residuo espe-

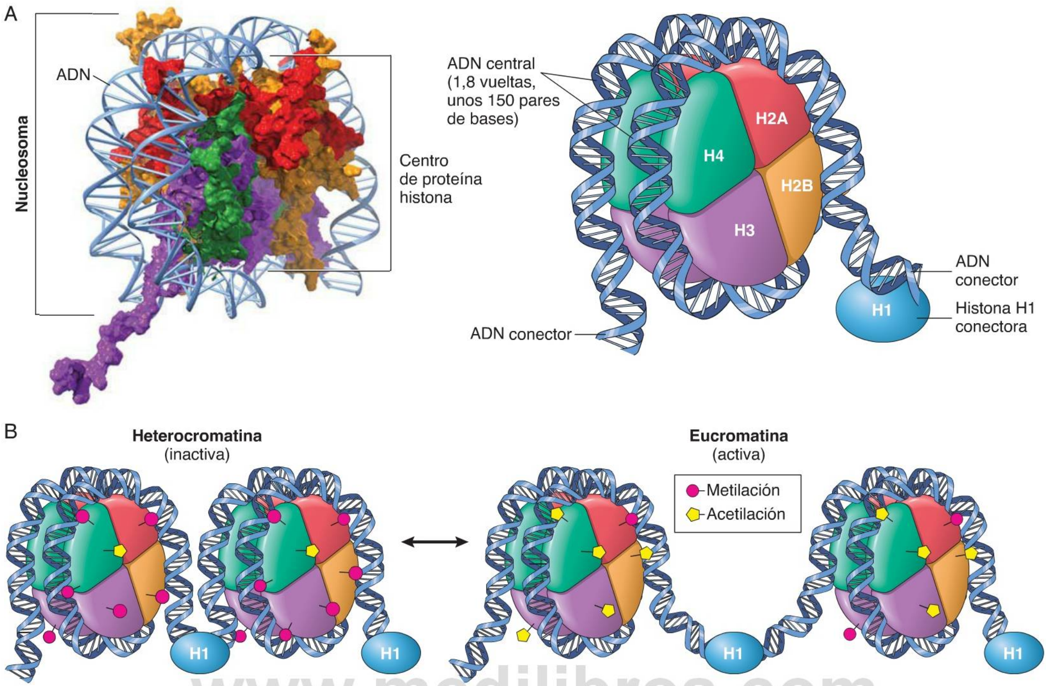


Figura 1-2 Organización de las histonas. **A.** Los nucleosomas están compuestos por octámeros de proteínas histonas (dos de cada de las subunidades H2A, H2B, H3 y H4), rodeadas por 1,8 vueltas de 147 pares de bases de ADN; la histona H1 se encuentra sobre el conector de ADN de 20-80 nucleótidos sito entre los nucleosomas y ayuda a estabilizar la arquitectura global de la cromatina. Las subunidades de histonas tienen carga positiva, permitiendo así la compactación del ADN, de carga negativa. **B.** El estado relativo de desenrollado del ADN (y, por tanto, el acceso de los factores de transcripción) está regulado por modificaciones de histonas, por ejemplo, mediante acetilación, metilación o fosforilación (las denominadas «marcas»); las marcas se crean y eliminan de forma dinámica. Ciertas marcas, como la acetilación de la histona, «abren» la estructura de la cromatina, mientras que otras, por ejemplo la metilación de determinados residuos de la histona, tienden a condensar el ADN y conducen al silenciamiento de genes. El propio ADN también puede ser metilado, modificación asociada con la inactivación de la transcripción.

cífico, el ADN se abre para ser transcrito o se condensa con el fin de quedar inactivo.

- *Metilación del ADN*. Un nivel elevado de metilación del ADN en elementos reguladores de genes produce típicamente el silenciamiento de la transcripción. Al igual que las modificaciones de histonas, la metilación del ADN está regulada estrictamente por metiltransferasas, enzimas desmetiladoras y proteínas de unión al ADN metilado.
- *Factores organizadores de la cromatina*. Conocemos mucho menos acerca de estas proteínas; se cree que se unen a regiones no codificantes y controlan la formación de vueltas de largo alcance del ADN, importante en la regulación de las relaciones espaciales entre los intensificadores y los promotores de genes que controlan la expresión génica.

Descifrar los mecanismos que permiten a los factores epigenéticos controlar la organización genómica y la expresión génica de un modo específico para el tipo celular es una tarea extraordinariamente compleja. A pesar de las dificultades, ya hay múltiples indicios de que la desregulación del «epigenoma» resulta muy importante en las neoplasias malignas (v. capítulo 7), y cada vez más datos científicos apuntan a que muchas otras enfermedades están asociadas a alteraciones epigenéticas heredadas o adquiridas. Otro motivo para el entusiasmo es que, a diferencia de las modificaciones genéticas, muchas variaciones epigenéticas (p. ej., acetilación de histonas y metilación del ADN) son reversibles y susceptibles de someterse a intervenciones terapéuticas; así pues, ya se están estudiando inhibidores de HDAC y de la metilación del ADN en el tratamiento de distintos tipos de cáncer.

Micro-ARN y ARN largo no codificante

Otro mecanismo de regulación génica depende de las funciones de ARN no codificantes. Como su nombre implica, están codificados por genes que se transcriben, pero no son traducidos. Aunque hay muchas familias diferentes de ARN no codificantes, solo nos ocuparemos de dos ejemplos: pequeñas moléculas de ARN llamadas *micro-ARN* y *ARN largos no codificantes* > 200 nucleótidos de longitud.

Micro-ARN (miARN)

Los miARN no codifican proteínas, sino que su función principal consiste en modular la traducción de ciertos ARNm a sus proteínas correspondientes. **El silenciamiento postranscripcional de la expresión génica que realizan los miARN es un mecanismo de regulación génica fundamental y bien conservado presente en todos los eucariotas (plantas y ani-**

males). Incluso los microorganismos tienen una versión más primitiva de la misma maquinaria genérica, que emplean para protegerse del ADN ajeno (p. ej., de fagos y virus). Por la gran influencia de los miARN sobre la regulación génica, estos ARN relativamente cortos (22 nucleótidos de promedio) han adquirido una importancia crucial en el esclarecimiento de las vías de desarrollo normales y de estados patológicos como el cáncer. Así, el Premio Nobel de Fisiología o Medicina de 2006 reconoció el descubrimiento de los miARN.

Según las estimaciones actuales, el genoma humano codifica cerca de 1.000 genes de miARN, unas 20 veces menos que los genes codificantes de proteínas. Sin embargo, los miARN individuales parecen regular múltiples genes codificantes de proteínas, permitiendo que cada miARN corregule programas completos de expresión génica. La transcripción de los genes de miARN produce un miARN primario, que se procesa progresivamente a través de varios pasos, incluido el recorte por parte de la enzima *DICER*. Esto genera miARN maduros monocatenarios de 21 a 30 nucleótidos que se asocian a un agregado multiproteínico denominado complejo silenciador inducido por ARN (RISC; fig. 1-3). El emparejamiento consiguiente de bases entre la cadena de miARN y su ARNm objetivo dirige al RISC a inducir la escisión del ARNm o reprimir su traducción. Todos los ARNm contienen la denominada *secuencia semilla* en su región 3′ no traducida (UTR), que determina la especificidad de la unión del miARN y el silenciamiento génico. De esta forma se *silencia postranscripcionalmente* el ARNm en cuestión.

Los *ARN pequeños de interferencia (ARNsi)* son secuencias cortas de ARN que pueden introducirse experimentalmente en las células. Sirven de sustrato a Dicer e interaccionan con el complejo RISC de forma análoga a los miARN endógenos. Los ARNsi sintéticos dirigidos contra ARNm específicos se han convertido en herramientas de laboratorio útiles para estudiar la función génica (la denominada tecnología de *recorte*); también se están desarrollando como posibles compuestos terapéuticos para silenciar genes patógenos, por ejemplo, los oncogenes implicados en la transformación neoplásica.

ARN largo no codificante (ARNlnc)

Estudios recientes han identificado, además, un universo virgen de ARNlnc: según algunos cálculos, el número de ARNlnc podría ser unas 10-20 veces mayor que el de ARNm codificantes. **Los ARNlnc modulan la expresión génica de muchas formas** (fig. 1-4); por ejemplo, pueden unirse a regiones de cromatina, restringiendo al acceso de la ARN-polimerasa a genes codificantes de esa región. El ejemplo mejor conocido de función represora es el XIST, transcrito a partir del cromosoma X y esencial en la inactivación fisiológica de este cromosoma. El propio XIST elude la inactivación del X, pero forma una «capa» represora sobre el cromosoma X del que se transcribe, consiguiendo así el silenciamiento génico. Por el contrario, recientemente se ha descubierto que muchos intensificadores son zonas de síntesis de ARNlnc, y que estos ARNlnc aparentemente aumentan a menudo la transcripción a partir de promotores génicos mediante distintos mecanismos (v. fig. 1-4). Estudios nuevos están explorando la participación de los ARNlnc en varias enfermedades humanas, desde la ateroesclerosis hasta el cáncer.

Mantenimiento celular

La viabilidad y la actividad normal de las células dependen de un conjunto de funciones de mantenimiento fundamentales que todas las células diferenciadas tienen que realizar.

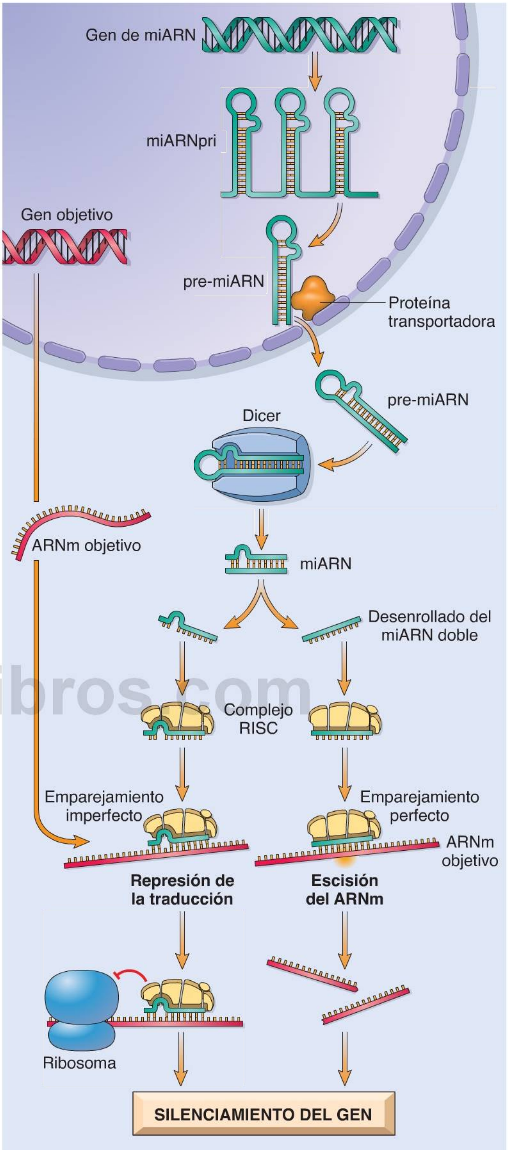


Figura 1-3 Generación de micro-ARN (miARN) y su mecanismo de acción en la regulación de la función génica. Los genes de miARN se transcriben para producir un miARN primario *(miARNpri)*, que es procesado dentro del núcleo y da lugar a *pre-miARN* compuesto por una sola cadena de ADN con estructura en horquilla secundaria que forma fragmentos de ARN bicatenario. A continuación, el pre-miARN sale del núcleo gracias a proteínas transportadoras específicas, la *enzima Dicer* citoplásmica recorta el pre-miARN para generar miARN maduros bicatenarios de 21 a 30 nucleótidos. Posteriormente, el miARN se desenrolla, y las cadenas individuales resultantes se incorporan al *complejo silenciador inducido por ARN (RISC)* multiproteínico. El emparejamiento de bases entre el miARN monocatenario y su ARNm objetivo dirige al RISC a escindir ese ARNm o reprimir su traducción. En ambos casos, el gen del ARNm objetivo se silencia postranscripcionalmente.

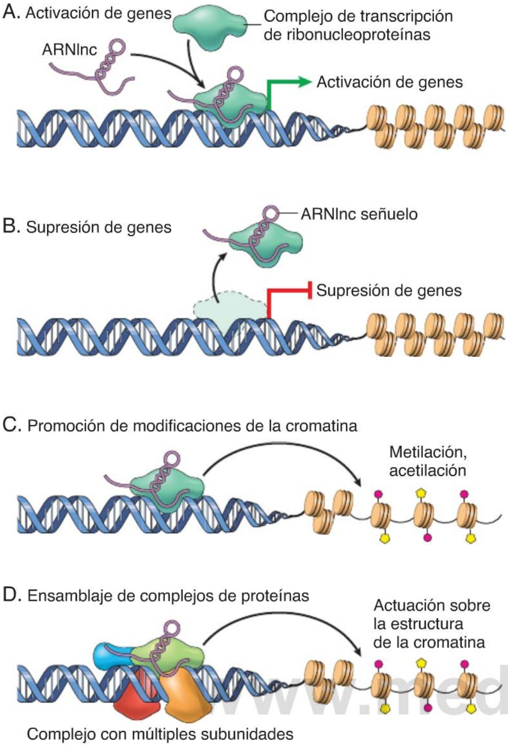


Figura 1-4 Funciones de los ARN largos no codificantes. **A.** Los ARN largos no codificantes (ARNlnc) facilitan la unión de factores de transcripción, promoviendo así la activación de genes. **B.** Al contrario, los ARNlnc son capaces de unirse preventivamente a factores de transcripción, impidiendo de este modo la transcripción de genes. **C.** La modificación de histonas y ADN por parte de acetilasas o metilasas (o desacetilasas y desmetilasas) puede estar dirigida por la unión de ARNlnc. **D.** En otros casos, los ARNlnc sirven de andamios para estabilizar estructuras secundarias o terciarias, y complejos con múltiples subunidades que influyen en la arquitectura general de la cromatina o la actividad génica. (Adaptado de Wang KC, Chang HY: Molecular mechanisms of long noncoding RNAs. Mol Cell 43:904, 2011.)

Estas funciones son *protección frente al entorno, obtención de nutrientes, comunicación, movimiento, renovación de moléculas envejecidas, catabolismo molecular* y *generación de energía.*

Muchas funciones de mantenimiento normales están compartimentalizadas dentro de orgánulos intracelulares rodeados de membrana (fig. 1-5). Al aislar ciertas funciones celulares dentro de compartimentos distintos, funcionalmente importantes, es posible concentrar o almacenar en altas concentraciones enzimas destructoras potencialmente lesivas o metabolitos reactivos sin el riesgo de dañar otros componentes celulares. Además, la compartimentalización permite crear entornos intracelulares exclusivos (p. ej., de pH bajo o calcio elevado) que pueden entonces regular selectivamente la función de enzimas o vías metabólicas.

Las proteínas nuevas destinadas a la membrana plasmática y fuera de esta se sintetizan en el *retículo endoplásmico rugoso (RER)* y se ensamblan en el *aparato de Golgi;* las proteínas del citosol se sintetizan en ribosomas libres. El *retículo endoplásmico liso (REL)* abunda en ciertos tipos celulares, como hígado y gónadas, en los que se encarga de la síntesis de hormonas esteroideas y lipoproteínas, así como de la transformación de compuestos hidrófobos (p. ej., fármacos) en moléculas hidrófilas para la secreción.

Las proteínas y los orgánulos también deben ser degradados si resultan dañados, al igual que las proteínas y otras moléculas captadas por la célula mediante endocitosis. El catabolismo de estos componentes tiene lugar en tres zonas diferentes y cumple funciones distintas. Los *lisosomas* son orgánulos intracelulares que contienen enzimas destructoras destinadas a la digestión de un amplio grupo de macromoléculas, incluidos polisacáridos, proteínas, lípidos y ácidos nucleicos. Los *proteosomas,* por otra parte, son un tipo especializado de «trituradora» que destruye selectivamente las proteínas desnaturalizadas, liberando sus péptidos. En algunos casos, los péptidos así generados pueden presentarse en el contexto de las moléculas del complejo principal de histocompatibilidad clase I (v. capítulo 6). En otros, las moléculas transmisoras de señales activan la degradación proteosómica de proteínas reguladoras negativas, provocando la activación de vías que alteran la transcripción. Estas se describen con más detalle en próximas secciones del capítulo. Los *peroxisomas* están especializados en la degradación de ácidos grasos, generando peróxido de hidrógeno en el proceso.

Los contenidos y la posición de los orgánulos celulares también están sujetos a regulación. Las *vesículas endosómicas* transportan el material interiorizado a las zonas intracelulares apropiadas o dirigen materiales recién sintetizados a la superficie celular o el orgánulo diana. El movimiento celular, de orgánulos y proteínas *dentro* de la célula, así como el movimiento de la célula en su entorno, se realiza gracias al *citoesqueleto.* Estas proteínas estructurales también mantienen la forma celular básica y la organización intracelular, requisitos para preservar la *polaridad celular.* Esto resulta especialmente crítico en el epitelio, en el que la parte superior de la célula *(apical)* y la inferior y lateral *(basolateral)* a menudo están expuestas a distintos ambientes y tienen funciones diferentes. La mayoría del ATP que alimenta la célula se produce mediante fosforilación oxidativa en las *mitocondrias.* Además, las mitocondrias son una fuente importante de intermediarios metabólicos necesarios para el metabolismo anabólico; en ellas se produce la síntesis de ciertas macromoléculas (p. ej., hemo), y también contienen sensores importantes de daño celular capaces de iniciar y regular el proceso de muerte celular programada.

El crecimiento y el mantenimiento de la célula requieren un aporte constante de energía y los ladrillos necesarios para la síntesis de macromoléculas. En las células en crecimiento y división, todos estos orgánulos tienen que ser replicados *(biogenia celular)* y divididos correctamente entre las células hijas tras la mitosis. Además, dado que las macromoléculas y los orgánulos tienen una vida finita (p. ej., las mitocondrias solo duran unos 10 días), también deben existir mecanismos que permitan el reconocimiento y la degradación de los componentes celulares «gastados».

Tras esta introducción, ahora procederemos a describir los componentes celulares y sus funciones con más detalle.

Membrana plasmática: protección y obtención de nutrientes

Las membranas plasmáticas (y las membranas de todos los demás orgánulos) son algo más que cubiertas estáticas de lípidos. Constituyen más bien bicapas fluidas de fosfolípidos anfipáticos con cabezas hidrófilas enfrentadas al entorno acuoso y colas lipídicas hidrófobas que interaccionan entre sí

Volumen relativo de los orgánulos intracelulares (hepatocito)

Compartimento	% del volumen total	número/célula	función en la célula
Citosol	54%	1	metabolismo, transporte, traducción de proteínas
Mitocondria	22%	1.700	generación de energía, apoptosis
RE rugoso	9%	1*	síntesis de proteínas de membrana y secretadas
RE liso, Golgi	6%	1*	modificación, clasificación y catabolismo de proteínas
Núcleo	6%	1	regulación celular, proliferación, transcripción del ADN
Endosomas	1%	200	transporte intracelular y excreción, ingestión de sustancias extracelulares
Lisosomas	1%	300	catabolismo celular
Peroxisomas	1%	400	metabolismo de ácidos grasos de cadena muy larga

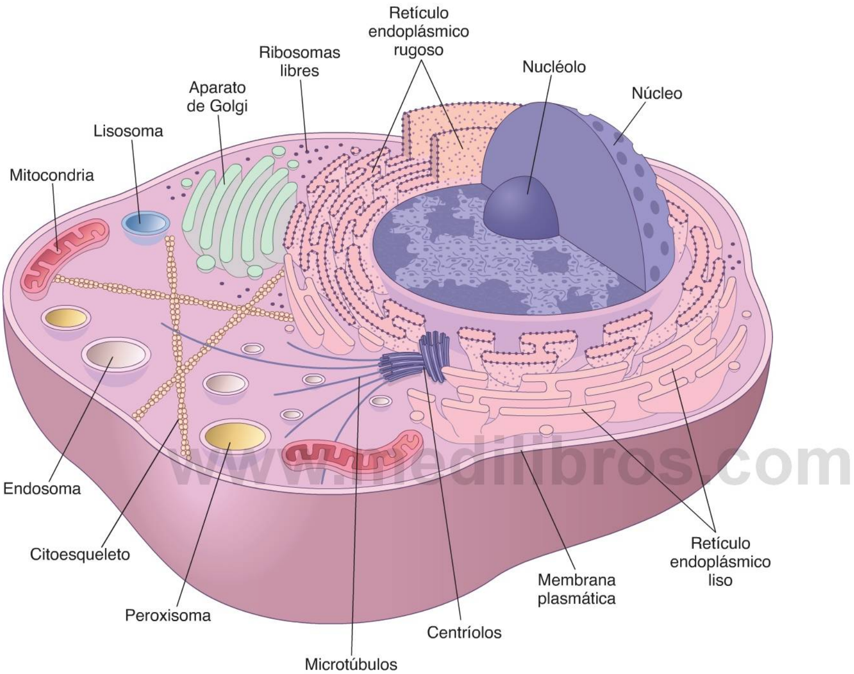


Figura 1-5 Componentes subcelulares básicos de la célula. La tabla presenta el número de los distintos orgánulos de un hepatocito prototípico, así como su volumen en la célula. La figura muestra las relaciones geográficas, pero no pretende ser precisa en cuanto a la escala. (Adaptado de Weibel ER, Stäubli W, Gnägi HR, et al: Correlated morphometric and biochemical studies on the liver cell. I. Morphometric model, stereologic methods, and normal morphometric data for rat liver. J Cell Biol 42:68, 1969.)

para formar una barrera a la difusión pasiva de moléculas grandes o con carga (fig. 1-6). La bicapa está compuesta por una colección heterogénea de distintos fosfolípidos, distribuidos de forma asimétrica: por ejemplo, ciertos lípidos de membrana se asocian preferencialmente a la cara extracelular o la citosólica. La organización correcta de los fosfolípidos es importante para la salud celular, ya que ciertos fosfolípidos concretos interaccionan con proteínas de membrana específicas, influyendo en su distribución y función. Además, la distribución asimétrica de los fosfolípidos resulta esencial en otros procesos celulares:

- *Fosfatidilinositol:* situado en la hoja interna de la membrana, puede ser fosforilado y servir así como andamio electrostático para las proteínas intracelulares; también, los polifosfoinosítidos son hidrolizados por la fosfolipasa C para generar segundos mensajeros intracelulares, inositol trifosfato y diacilglicerol.
- *Fosfatidilserina:* normalmente está restringida a la cara interna, a la que confiere una carga negativa implicada en las interacciones proteínicas electrostáticas; sin embargo, cuando se gira a la cara extracelular, como sucede en las células que van a sufrir apoptosis (muerte celular programada), se convierte en una señal de «cómeme» para los fagocitos. En el caso particular de las plaquetas, sirve de cofactor en la coagulación de la sangre.
- *Glucolípidos* y *esfingomielina:* expresados mayoritariamente en la cara extracelular; los glucolípidos (y especialmente los gangliósidos, con enlaces de glúcidos complejos y ácidos siálicos terminales que les confieren cargas negativas) son importantes para las interacciones intercelulares y entre célula y matriz, incluidos el reclutamiento de células inflamatorias y las interacciones espermatozoide-óvulo.

Además, ciertos componentes de la membrana tienen predilección por asociarse a través de interacciones horizontales

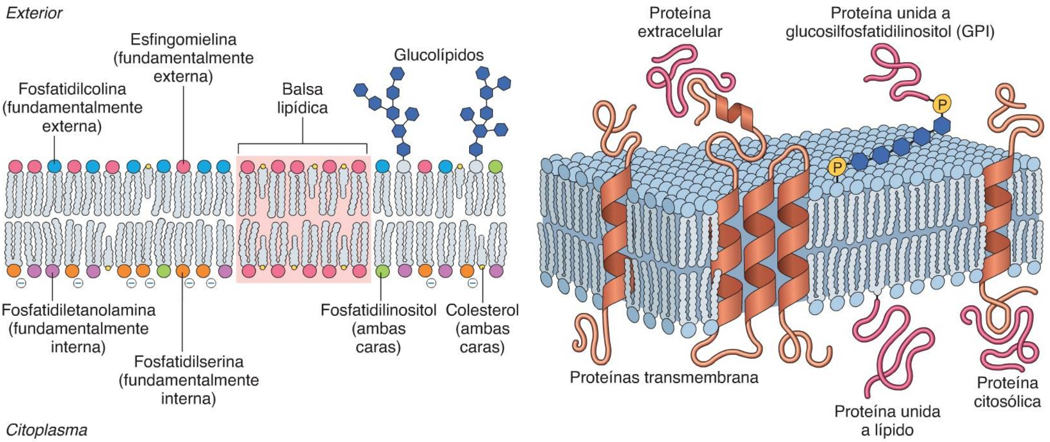


Figura 1-6 Organización y asimetría de la membrana plasmática. La membrana plasmática es una bicapa de fosfolípidos, colesterol y proteínas asociadas. La distribución de fosfolípidos en la membrana es asimétrica debido a la actividad de las *flipasas;* la *fosfatidilcolina* y la *esfingomielina* están sobrerrepresentadas en la cara externa, y la *fosfatidilserina* (carga negativa) y la *fosfatidiletanolamina* se encuentran predominantemente en la interna; los glucolípidos solo están presentes en la hoja externa, donde contribuyen al glucocáliz extracelular. Aunque la membrana es fluida lateralmente y sus distintos componentes pueden difundir al azar, también se desarrollan dominios específicos estables *(balsas lipídicas).* Algunas proteínas asociadas a la membrana atraviesan esta (una o más veces) mediante secuencias hidrófobas de aminoácidos en hélice α; según el contenido lipídico de la membrana y lo hidrófobos que sean los dominios proteínicos, esas proteínas se distribuyen de forma no aleatoria en la membrana. Las proteínas en la cara citosólica se asocian en ocasiones con las membranas gracias a modificaciones postraducción, por ejemplo, farnesilación, o adición de ácido palmítico. Las proteínas de la cara extracitoplásmica pueden asociarse con la membrana mediante enlaces de glucosilfosfatidilinositol. Además de las interacciones interproteínicas dentro de la membrana, las proteínas de la membrana también se asocian con proteínas extracelulares y citoplásmicas para generar grandes complejos relativamente estables (p. ej., *complejo de adhesión focal*). Las proteínas de membrana son capaces de trasladar fuerzas mecánicas (p. ej., del citoesqueleto o la matriz extracelular) y señales químicas a través de la membrana. Es importante recordar que en las membranas de los distintos orgánulos hay una organización similar de lípidos y proteínas asociadas.

en la bicapa, lo que conduce a la creación de dominios lipídicos definidos conocidos como «*balsas lipídicas*». Puesto que las proteínas de membrana insertadas tienen distinta solubilidad intrínseca en varios dominios lipídicos, tienden a acumularse en ciertas regiones de la membrana y ser escasas en otras. Como podría deducirse, la distribución no aleatoria de lípidos y proteínas de membrana ejerce efectos importantes en las interacciones intercelulares y entre células y matriz, así como en las señales intracelulares y la generación de regiones especializadas de membrana implicadas en vías secretoras o endocíticas.

En la membrana plasmática se insertan libremente multitud de proteínas y glucoproteínas distintas implicadas en: 1) transporte de iones y metabolitos; 2) captación de macromoléculas en fase líquida y mediada por receptores, y 3) interacciones entre las células y los ligandos, la matriz u otras células. Las proteínas se asocian con la bicapa lipídica mediante uno de cuatro engranajes globales; la forma en que se integran en la membrana apunta a su función.

- La mayoría de las proteínas son integrales o transmembrana, con uno o más segmentos en hélice α relativamente hidrófobos que atraviesan la bicapa lipídica. Las proteínas de membrana integrales contienen típicamente aminoácidos con carga positiva en su dominio citoplásmico, que anclan las proteínas a las cabezas de los fosfolípidos de membrana cargados negativamente.
- Las proteínas pueden sintetizarse en el citosol y unirse después de la transcripción a grupos prenilo (p. ej., farnesilo, relacionado con el colesterol) o ácidos grasos (p. ej., ácido palmítico o mirístico), que se insertan en la cara citosólica de la membrana plasmática.
- La inserción en la membrana puede producirse mediante anclajes de glucosilfosfatidilinositol (GPI) en la cara extracelular de la membrana.
- Las proteínas de membrana periféricas pueden asociarse de forma no covalente con auténticas proteínas transmembrana.

Muchas proteínas de la membrana plasmática funcionan conjuntamente como grandes complejos; estos pueden agregarse bajo el control de las chaperonas en el RER o mediante difusión lateral en la membrana plasmática seguida de formación del complejo *in situ.* Este último mecanismo es característico de muchos receptores proteínicos (p. ej., receptores de citocinas), que forman dímeros o trímeros en presencia del ligando para constituir unidades señalizadoras funcionales. Aunque las bicapas lipídicas son fluidas en el plano bidimensional de la membrana, los componentes de esta también pueden estar confinados a dominios definidos. Esto se consigue mediante su localización en balsas lipídicas, ya mencionada, o gracias a interacciones intercelulares entre proteínas (p. ej., en las *uniones herméticas*), que establecen fronteras precisas; sin duda, esta estrategia es la usada para mantener la *polaridad celular* (p. ej., superior/apical frente a inferior/basolateral) en las capas epiteliales. Además, pueden generarse dominios de membrana exclusivos mediante la interacción de proteínas con moléculas del citoesqueleto o la matriz extracelular.

En la cara extracelular de la membrana plasmática están insertos hidratos de carbono de forma difusa, no solo oligosacáridos complejos en glucoproteínas y glucolípidos, sino también en forma de cadenas de polisacáridos unidas a proteoglucanos integrales de la membrana. Este *glucocáliz* funcio-

na como barrera química y mecánica, y también participa en las *interacciones intercelulares* y *célula-matriz.*

Difusión pasiva a través de la membrana. Las moléculas pequeñas no polares, como O_2 y CO_2, se disuelven fácilmente en las bicapas lipídicas, y, por tanto, difunden rápidamente a su través; además, las moléculas hidrófobas (p. ej., moléculas esteroideas como estradiol o vitamina D) también atraviesan las bicapas con relativa impunidad. Del mismo modo, moléculas polares cuya masa sea inferior a 75 Da cruzan sin problemas las membranas (p. ej., agua, etanol y urea). Sin embargo, en aquellos tejidos donde el agua se transporta en grandes volúmenes (p. ej., epitelio tubular renal), unas proteínas integrales de membrana especiales, llamadas *acuaporinas,* potencian el transporte pasivo de agua. Por el contrario, la bicapa lipídica constituye una barrera eficaz para moléculas polares de masa superior a 75 Da, incluso aquellas solo un poco más grandes, como la glucosa. Las bicapas lipídicas también son impermeables a los iones de cualquier tamaño, debido a su carga y alto grado de hidratación. A continuación abordaremos los mecanismos especializados que regulan el tráfico a través de las membranas plasmáticas.

Transportadores y canales. Para cada una de las moléculas polares más grandes que deben atravesar las membranas con el fin de ocuparse de funciones celulares normales (p. ej., captación de nutrientes y retirada de desechos), típicamente es necesaria una proteína de membrana plasmática exclusiva. En el caso de las sustancias de bajo peso molecular (iones y moléculas pequeñas de unos 1.000 Da como máximo), pueden utilizarse *proteínas canal* y *proteínas transportadoras* (aunque este apartado se dedica a las membranas plasmáticas, hay que mencionar que el transporte a través de las membranas de los orgánulos exige poros y canales similares). Cada molécula transportada (p. ej., ion, glúcido, nucleótido) requiere un transportador, que suele ser altamente específico para una molécula determinada de cada clase (p. ej., glucosa sí, pero no galactosa):

- *Proteínas canal:* crean poros hidrófilos que, al abrirse, permiten el desplazamiento rápido de solutos (habitualmente restringido según tamaño y carga; fig. 1-7).
- *Proteínas transportadoras:* se unen a su soluto específico y experimentan una serie de cambios de conformación para transferir el ligando al otro lado de la membrana; su transporte es relativamente lento.

En la mayoría de los casos, un gradiente de concentración y/o eléctrico entre el interior y el exterior de la célula impulsa el desplazamiento de solutos mediante *transporte pasivo* (prácticamente todas las membranas plasmáticas tienen una diferencia de potencial eléctrico entre sus dos caras, con el interior negativo respecto al exterior). En algunos casos, el *transporte activo* de ciertos solutos *en contra* de su gradiente de concentración se realiza mediante moléculas transportadoras (no canales) empleando energía generada por la hidrólisis de ATP o un gradiente iónico acoplado. Las ATPasas transportadoras también incluyen la tristemente célebre *proteína de resistencia a múltiples fármacos (MDR),* que expulsa compuestos polares (p. ej., fármacos quimioterápicos) fuera de la célula y puede convertir a las células cancerosas en resistentes al tratamiento.

Como las membranas plasmáticas son libremente permeables al agua, esta sale y entra en las células por ósmosis, dependiendo de las concentraciones relativas de solutos. Así pues, si la sal extracelular supera a la del citosol *(hipertonía),* se producirá una salida neta de agua de las células, mientras que la *hipotonía* provoca una entrada neta de agua al interior celular. Como en el citosol abundan los metabolitos y compuestos proteínicos cargados que atraen un gran número de iones contrarios que tienden a aumentar la osmolaridad intracelular, las células necesitan expulsar todo el tiempo pequeños iones inorgánicos (p. ej., Na^+ y Cl^-), típicamente mediante la actividad de la ATPasa de sodio/potasio de la membrana, ya que, si no lo hicieran, se hidratarían excesivamente. La pérdida de la capacidad de generar energía (p. ej., en una célula dañada por tóxicos o isquemia) condiciona la tumefacción osmótica y, en último término, la rotura celular. Otros mecanismos de transporte similares regulan también el pH del interior de la célula y los orgánulos; la mayoría de las enzimas citosólicas funcionan mejor con pH de 7,4, mientras que las lisosómicas prefieren pH de 5 o menos.

Captación en fase líquida y mediada por receptores (v. fig. 1-7). La captación de fluidos o macromoléculas por parte de la célula, denominada *endocitosis,* se produce por dos mecanismos fundamentales. Ciertas moléculas pequeñas, como algunas vitaminas, son captadas por invaginaciones de la membrana plasmática llamadas *cavéolas.* La captación de moléculas más grandes se produce tras unirse a receptores específicos de la superficie celular; la internalización tiene lugar mediante un proceso de invaginación de la membrana realizado por una cubierta intracelular de proteínas *clatrinas.* La clatrina es un hexámero proteínico que se ensambla espontáneamente en un encaje de tipo cesta para llevar a cabo el proceso de invaginación. Más adelante volveremos sobre este.

El proceso por el que se secretan grandes moléculas de las células es la *exocitosis;* en esta, las proteínas sintetizadas y empaquetadas en el RER y aparato de Golgi se concentran en vesículas secretoras, que después se fusionan con la membrana plasmática y expulsan su contenido.

La *transcitosis* es el movimiento de vesículas captadas por endocitosis entre el compartimento apical y el basolateral de las células; este es el mecanismo usado para transportar grandes cantidades de proteínas intactas a través de barreras epiteliales (p. ej., anticuerpos ingeridos con la leche materna a través del epitelio intestinal) o el movimiento rápido de grandes volúmenes de soluto. De hecho, el aumento de la transcitosis probablemente participe en la mayor permeabilidad de la pared vascular observada en las heridas en cicatrización y los tumores.

Ahora nos ocupamos de los dos tipos de endocitosis ya mencionados:

- *Endocitosis mediada por cavéolas.* Las cavéolas («cuevas pequeñas») son invaginaciones de la membrana plasmática *no recubiertas* asociadas con moléculas ligadas a GPI, proteínas de unión al monofosfato de adenosina cíclico (AMPc), cinasas de la familia SRC y el receptor de folato. La caveolina es la proteína estructural principal de las cavéolas. La internalización de las cavéolas con sus proteínas unidas y el líquido extracelular asociado se denomina, en ocasiones, *potocitosis:* literalmente, «sorbo celular». Aunque las cavéolas probablemente participen en el transporte transmembrana de algunas moléculas (p. ej., folato), cada vez se les implica más en la regulación de las señales transmembrana y la adhesión celular mediante la internalización de integrinas y receptores.
- *Pinocitosis y endocitosis mediada por receptor* (v. fig. 1-7). La *pinocitosis* («bebida celular») es un proceso de fase líquida durante el cual la membrana plasmática se invagina y desprende para formar una vesícula citoplásmica. Las vesículas así captadas pueden reciclarse de nuevo a la membrana plasmática *(exocitosis)* para llevar a cabo otra ingestión.

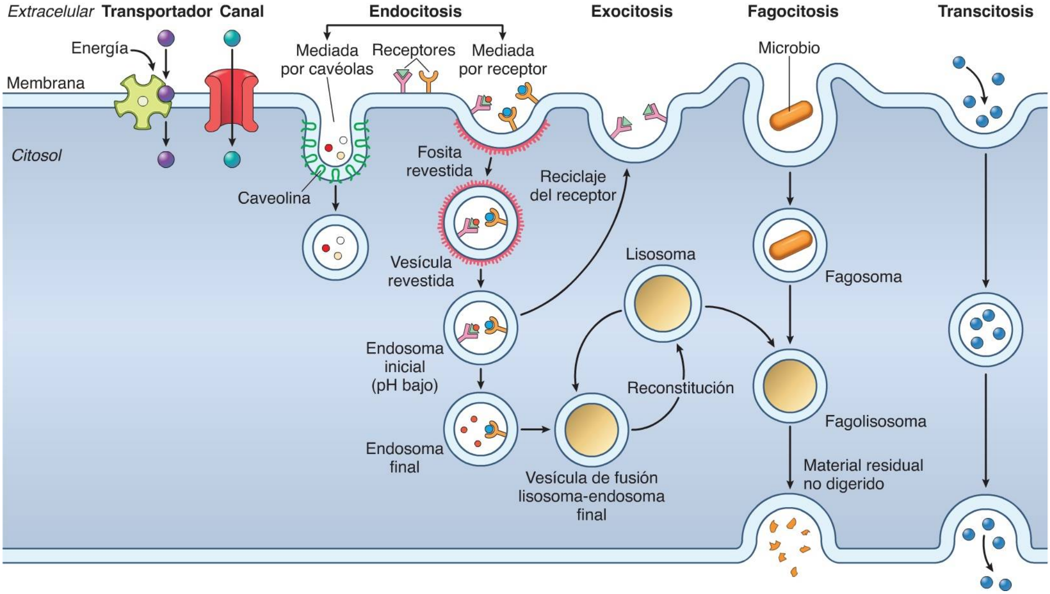


Figura 1-7 Movimiento de moléculas pequeñas y estructuras más grandes a través de las membranas. La bicapa lipídica es relativamente impermeable a todas las moléculas, excepto las de menor tamaño y/o más hidrófobas. Así pues, la entrada o salida de sustancias con carga requiere proteínas transportadoras transmembrana específicas; la internalización o externalización de proteínas grandes, partículas complejas, o incluso células, precisa que sean envueltas por segmentos de la membrana.

Los solutos pequeños con carga pueden atravesar la membrana mediante canales o transportadores; por lo general, cada molécula requiere un transportador exclusivo. Los *canales* se usan cuando los gradientes de concentración pueden alimentar el movimiento de solutos. Los *transportadores* son necesarios si el soluto se desplaza *en contra* del gradiente de concentración.

La captación de materiales mediada por receptor y de fase líquida cuenta con vacuolas rodeadas por membrana. Las *cavéolas* internalizan por endocitosis líquido extracelular, proteínas de membrana y algunas moléculas unidas a receptores (p. ej., folato) en un proceso realizado por las caveolinas concentradas en las balsas lipídicas *(potocitosis).* La *pinocitosis* de líquido extracelular y de la mayoría de las parejas ligando-receptor de membrana se realiza a través de *fositas y vesículas revestidas por clatrina.* Tras la internalización, la clatrina se disocia y puede ser reutilizada, mientras que la vesícula resultante madura y se acidifica progresivamente. En el endosoma inicial y el final, es posible que el ligando se libere de su receptor (p. ej., hierro liberado de la transferrina unida al receptor de transferrina), con el reciclaje del receptor a la superficie celular para volver a ejercer su función. Otra alternativa es que el receptor y el ligando dentro de los endosomas estén dirigidos a fusionarse con lisosomas (p. ej., factor de crecimiento endodérmico unido a su receptor); tras la degradación completa, la vesícula de fusión endosoma final-lisosoma regenera el lisosoma. La *fagocitosis* supone una invaginación de la membrana no mediada por clatrina que atrapa grandes partículas, típicamente por fagocitos especializados (p. ej., macrófagos o neutrófilos). Los fagosomas resultantes acaban fusionándose con lisosomas para facilitar la degradación del material internalizado. La *transcitosis* consiste en el transporte transcelular endocítico de solutos o ligandos unidos desde una cara de una célula a la otra. La *exocitosis* es el proceso por el que las vesículas rodeadas por membrana se fusionan con la membrana plasmática y liberan su contenido al espacio extracelular.

La endocitosis y la exocitosis tienen que estar acopladas íntimamente, ya que una célula típicamente ingiere por pinocitosis el 10-20% de su propio volumen cada hora, o cerca del 1-2% de su membrana plasmática cada minuto. La pinocitosis y la endocitosis mediada por receptor comienzan en una región especializada de la membrana plasmática llamada *fosita revestida por clatrina,* que se invagina rápidamente hasta desprenderse para formar la *vesícula revestida por clatrina;* en su interior queda atrapada una porción del medioambiente extracelular, y, en algunos casos, macromoléculas unidas a receptores que se describen más adelante. A continuación, las vesículas pierden rápidamente el revestimiento y se fusionan con una estructura intracelular ácida llamada *endosoma inicial,* a la que descargan su contenido para su digestión y paso posterior al lisosoma.

La *endocitosis mediada por receptor* es el mecanismo de captación principal para ciertas macromoléculas, como ilustran la transferrina y las lipoproteínas de baja densidad (LDL). Estas macromoléculas se unen a receptores localizados en las fositas revestidas por clatrina. Una vez unidas a sus receptores específicos, LDL y transferrina son captadas por endocitosis en vesículas que se fusionan con lisosomas. En el medio ambiente ácido del lisosoma, liberan su carga (colesterol y hierro, respectivamente), que a continuación pasa al citoplasma. Hay que destacar que el receptor de LDL y el de transferrina son resistentes al entorno inclemente del lisosoma, lo que posibilita su reciclaje a la membrana plasmática. Los defectos en el transporte de LDL mediado por receptor son los responsables de la hipercolesterolemia familiar, tal y como se describe en el capítulo 5.

Interacciones intercelulares y citoesqueleto

La capacidad de las células de adoptar una forma particular, mantener la polaridad, organizar la relación de los orgánulos intracelulares y moverse depende del andamiaje intracelular de unas proteínas denominadas *citoesqueleto* (fig. 1-8). En las

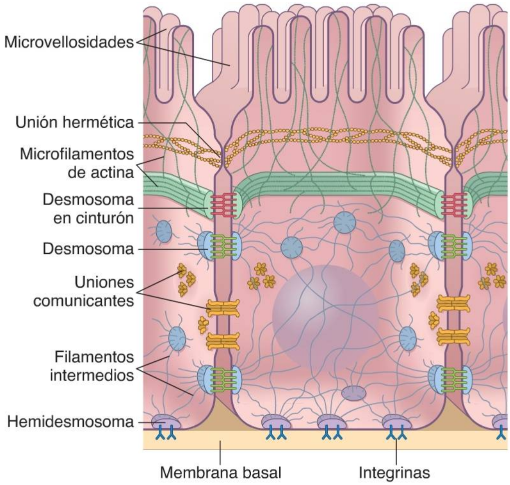


Figura 1-8 Elementos del citoesqueleto e interacciones intercelulares. La adhesión interepitelial comprende varias interacciones distintas entre proteínas de membrana, incluidas *uniones intercelulares herméticas* y *desmosomas;* en la adhesión a la matriz extracelular participan integrinas celulares (y proteínas asociadas) dentro de los *hemidesmosomas.* Véanse detalles en el texto.

células eucariotas, hay tres clases principales de proteínas citoesqueléticas:

- *Microfilamentos de actina:* son fibrillas de 5 a 9 nm de diámetro formadas a partir de la proteína **g**lobular actina (**G**-actina), la proteína citosólica más abundante de las células. Los monómeros de G-actina se polimerizan de forma no covalente en **f**ilamentos largos (**F**-actina) que se entrecruzan para formar hélices de dos cadenas con una polaridad definida: en el extremo «positivo» de la cadena se añaden (o pierden) nuevas subunidades globulares. En las células musculares, la proteína filamentosa *miosina* se une a la actina y se desplaza a lo largo de ella, movimiento alimentado por la hidrólisis de ATP (base de la contracción muscular). En células no musculares, la F-actina se ensambla mediante una colección de proteínas de unión a actina en haces y redes bien organizados que controlan la forma de la célula y su movimiento.
- *Filamentos intermedios:* son fibrillas de 10 nm de diámetro que componen una familia numerosa y heterogénea. Cada tipo celular tiene patrones de expresión característicos, específicos de tejido, que resultan útiles para asignar una célula de origen a los tumores poco diferenciados.
  - *Lámina A, B y C:* lámina nuclear de todas las células.
  - *Vimentina:* células mesenquimatosas (fibroblastos, endotelio).
  - *Desmina:* células musculares; forman el andamiaje sobre el cual se contraen la actina y la miosina.
  - *Neurofilamentos:* axones de neuronas; confieren resistencia y rigidez.
  - *Proteína ácida fibrilar de la glía:* células de la glía alrededor de las neuronas.
  - *Citoqueratinas:* existen al menos 30 variedades distintas, subdivididas en ácidas (tipo I) y neutras/básicas (tipo II); los distintos tipos están presentes en células diferentes, por lo que pueden emplearse como marcadores celulares.

  Estas fibras de *filamentos intermedios* en forma de cuerda se encuentran predominantemente en una conformación polimerizada dentro de las células y, por lo general, no se reorganizan activamente como la actina y los microtúbulos. Confieren resistencia a la tensión y permiten que las células soporten fuerzas mecánicas. Las láminas de la membrana nuclear son importantes para mantener la morfología del núcleo y regular la transcripción nuclear normal. La relevancia de las láminas se aprecia en los trastornos, infrecuentes pero muy interesantes, causados por mutaciones de estas, que abarcan desde ciertos tipos de distrofia muscular hasta la progeria, enfermedad que cursa con un envejecimiento prematuro. Los filamentos intermedios también forman las principales proteínas estructurales de la piel y el pelo.
- *Microtúbulos:* son fibrillas de 25 nm de diámetro compuestas por dímeros polimerizados no covalentemente de α y β-tubulina dispuestos en tubos huecos con polaridad definida que están continuamente alargándose o reduciéndose; los extremos se designan «+» o «–». El extremo «–» está inserto típicamente en un *centro organizador de microtúbulos (COM o centrosoma)* próximo al núcleo, en el que se asocia con *centríolos* emparejados; el extremo «+» se alarga o retrocede en respuesta a varios estímulos mediante la adición o sustracción de dímeros de tubulina. Dentro de las células, los microtúbulos sirven de cables conectores a las proteínas «motoras moleculares» que utilizan ATP para trasladar vesículas, orgánulos y otras moléculas por la célula a lo largo de los microtúbulos. Hay dos tipos de estas proteínas motoras: *cinesinas,* para el transporte anterógrado (de – a +), y *dineínas,* dedicadas al transporte retrógrado (de + a –); también participan en la separación de las cromátidas hermanas durante la mitosis. Hay que destacar que los microtúbulos (y sus motores asociados) se han adaptado para formar estructuras móviles, cilios (p. ej., en el epitelio bronquial) y flagelos (en los espermatozoides).

Interacciones intercelulares. **Las células interaccionan y se comunican entre sí, formando uniones que aportan conexiones mecánicas y permiten a los receptores de superficie reconocer ligandos en otras células.** Las *uniones celulares* se organizan en tres tipos básicos (v. fig. 1-8):

- *Uniones oclusivas (uniones intercelulares herméticas o estrechas):* sellan células adyacentes entre sí para crear una barrera continua que restringe el movimiento paracelular (entre células) de iones y otras moléculas. Vistas de frente, las uniones oclusivas forman una densa red de tipo malla de contactos macromoleculares entre células próximas. Los complejos que median las interacciones intercelulares están compuestos por múltiples proteínas transmembrana, incluidas *ocludina, claudina, zonulina* y *catenina.* Además de formar una barrera de alta resistencia frente al movimiento de solutos, esta zona también representa la frontera que permite la segregación de los dominios apical y basolateral de las células, ayudando a mantener la polaridad celular. Sin embargo, estas uniones (y los desmosomas descritos a continuación) son estructuras dinámicas capaces de disociarse y reformarse según sea necesario para facilitar la proliferación epitelial o la migración de células inflamatorias.
- *Uniones de anclaje (desmosomas):* unen mecánicamente las células (y sus citoesqueletos intracelulares) a otras células o a la matriz extracelular (MEC). Cuando el centro de adhesión está entre células y es pequeño y en forma de clavo, se denomina *desmosoma puntual* o *mácula adherente.* Cuando

ese centro une la célula a la MEC, se llama *hemidesmosoma.* También puede haber dominios de adhesión similares en forma de bandas anchas entre células, y estos se conocen como *desmosomas en cinturón.*

Las uniones intercelulares mediante desmosomas están formadas por la asociación homotípica de unas glucoproteínas transmembrana llamadas *cadherinas.* En los desmosomas puntuales, las cadherinas se denominan *desmogleínas* y *desmocolinas;* están unidas a filamentos intermedios intracelulares y permiten que las fuerzas extracelulares se transfieran mecánicamente (disipándose) a múltiples células. En los desmosomas en cinturón, las moléculas de adhesión transmembrana son las *cadherinas E,* y se asocian a microfilamentos de actina intracelulares, mediante los cuales actúan sobre la forma y motilidad celular. En los hemidesmosomas, las proteínas conectoras transmembrana se denominan *integrinas;* al igual que las cadherinas, se conectan a filamentos intermedios intracelulares, uniendo así funcionalmente el citoesqueleto con la matriz extracelular. Los *complejos de adhesión focal* son grandes complejos macromoleculares (> 100 proteínas) que pueden localizarse en los hemidesmosomas y contienen proteínas capaces de generar señales intracelulares cuando las células son objeto de una mayor tensión de cizallamiento, como el endotelio del torrente sanguíneo, o los miocitos cardíacos en un corazón con insuficiencia.

- *Uniones comunicantes (uniones en hendidura):* median el paso de señales eléctricas o químicas de una célula a otra. La unión consiste en un conjunto plano y denso de poros de 1,5 a 2 nm (llamados *conexones*) formados por hexámeros de unas proteínas transmembrana denominadas *conexinas.* Estos poros permiten el paso de iones, nucleótidos, glúcidos, aminoácidos, vitaminas y otras moléculas pequeñas; la permeabilidad de la unión disminuye rápidamente al descender el pH intracelular o aumentar el calcio intracelular. Las uniones comunicantes son esenciales para la comunicación entre células; en los miocitos cardíacos, por ejemplo, el flujo de calcio entre células a través de las uniones comunicantes permite que el miocardio se comporte como un sincitio funcional capaz de generar ondas de contracción coordinadas: el latido del corazón.

Maquinaria biosintética: retículo endoplásmico y aparato de Golgi

Las proteínas estructurales y las enzimas de la célula se renuevan constantemente mediante una síntesis continua cuidadosamente equilibrada con su degradación intracelular. El retículo endoplásmico (RE) es el lugar de síntesis de todas las proteínas transmembrana y los lípidos de la membrana plasmática y orgánulos celulares, incluido el propio RE. También es el lugar inicial de síntesis de todas las moléculas destinadas a salir de la célula. El RE se organiza en un laberinto interconectado a modo de malla de tubos ramificantes y láminas aplanadas que forman una hoja continua alrededor de una sola luz, topológicamente equivalente al medio ambiente extracelular. El RE está compuesto por dos dominios contiguos, pero distintos, que se diferencian por la *presencia* (RE rugoso o RER) o *ausencia* (RE liso o REL) de ribosomas (v. fig. 1-5).

Los ribosomas unidos a la membrana en la cara citosólica del RER traducen el ARNm en proteínas que se extruyen a la luz del RE o bien se integran en su membrana. Este proceso está dirigido por *secuencias señal* específicas en el extremo N-terminal de las proteínas nacientes. En el caso de las proteínas que carecen de una secuencia señal, la traducción ocurre en los ribosomas libres del citosol. Típicamente, esos transcritos son leídos por múltiples ribosomas a la vez *(polirribosomas),* y la inmensa mayoría de esas proteínas se queda en el citoplasma. Las proteínas insertadas en el RE se pliegan y pueden formar complejos polipeptídicos *(oligomerización);* además, se forman enlaces disulfuro y se añaden *oligosacáridos unidos a N* (restos glucídicos asociados a residuos de asparagina). Las *moléculas de chaperonas* retienen las proteínas en el RE hasta que dichas modificaciones están completadas y se ha conseguido la conformación correcta. Si una proteína no se oligomeriza o pliega adecuadamente, queda retenida y es degradada dentro del RE. La mutación patógena más frecuente de la proteína CFTR, un transportador de membrana defectuoso en la fibrosis quística (v. capítulo 5), ilustra este mecanismo de control de calidad. Esta mutación causa la ausencia de un solo aminoácido (phe_{508}), que provoca el plegamiento incorrecto de la proteína CFTR, su retención en el RE y su posterior degradación. Además, la acumulación en exceso de proteínas mal plegadas (que supera la capacidad del RE de supervisarlas y degradarlas) conduce a la *respuesta al estrés del RE* (también llamada *respuesta a proteínas no plegadas* o *RPNP*), que desencadena la muerte celular por *apoptosis* (v. capítulo 2).

Desde el RER, las proteínas y los lípidos destinados a otros orgánulos o secreción extracelular se transportan al *aparato de Golgi.* Este orgánulo está constituido por cisternas apiladas que modifican progresivamente las proteínas de una forma ordenada desde la cara *cis* (próxima al RE) a la *trans* (próxima a la membrana plasmática); las macromoléculas son transportadas entre las distintas cisternas en vesículas rodeadas por membrana. A medida que las moléculas se desplazan de *cis* a *trans,* los *oligosacáridos unidos a N* añadidos originalmente a las proteínas en el RE son podados y modificados nuevamente paso a paso; también se añaden *oligosacáridos unidos a O* (moléculas de glúcidos unidos a serina o treonina). Parte de esta glucosilación es importante para dirigir las moléculas a los lisosomas (a través del *receptor de manosa-6-fosfato;* v. capítulo 5); otros añadidos de la glucosilación podrían ser relevantes en las interacciones intercelulares y entre las células y la matriz, o bien para eliminar las células envejecidas (p. ej., plaquetas y eritrocitos). Además de la glucosilación paso a paso de los lípidos y las proteínas, la *red Golgi cis* puede reciclar proteínas al RE; la *red Golgi trans* clasifica proteínas y lípidos y los envía a otros orgánulos (membrana plasmática incluida) o a vesículas secretoras destinadas a la liberación extracelular. El complejo Golgi es especialmente prominente en células especializadas en la secreción, como las células caliciformes del intestino, el epitelio bronquial (que secreta grandes cantidades de moco rico en polisacáridos) y las células plasmáticas (secreción de una gran cantidad de anticuerpos).

El REL es relativamente escaso en la mayoría de las células y existe básicamente como zona de transición del RER a las vesículas de transporte desplazándose hacia el Golgi. Sin embargo, en células que sintetizan hormonas esteroideas (p. ej., en gónadas o suprarrenales), o que catabolizan moléculas liposolubles (p. ej., en el hígado), el REL puede ser especialmente visible. Sin duda, la exposición repetida a compuestos metabolizados por el REL (p. ej., catabolismo del fenobarbital por el sistema del citocromo P-450) puede provocar una hiperplasia reactiva del REL. Este es también el responsable del secuestro de calcio intracelular; la liberación posterior del REL al citosol media distintas respuestas a las señales extracelulares (incluida la muerte por apoptosis). Además, en las células musculares, un REL especializado llamado *retículo sarcoplásmico* es el responsable de la liberación y el secuestro cíclicos de iones calcio que regulan la contracción y relajación muscular, respectivamente.

Eliminación de desechos: lisosomas y proteosomas

Como ya se ha mencionado brevemente, **la eliminación de desechos celulares depende de las actividades de lisosomas y proteosomas** (fig. 1-9).

- **Lisosomas:** son orgánulos rodeados por una membrana que contienen unas 40 hidrolasas ácidas diferentes (enzimas que funcionan mejor con pH ácidos, ≤ 5); estas hidrolasas incluyen proteasas, nucleasas, lipasas, glucosidasas, fosfatasas y sulfatasas. Las enzimas lisosómicas se sintetizan inicialmente en la luz del RE y después se marcan con un residuo de manosa-6-fosfato (M6P) en el aparato de Golgi. Las proteínas modificadas con M6P se transportan posteriormente a lisosomas a través de vesículas trans de Golgi que expresan receptores para M6P. Las macromolé-

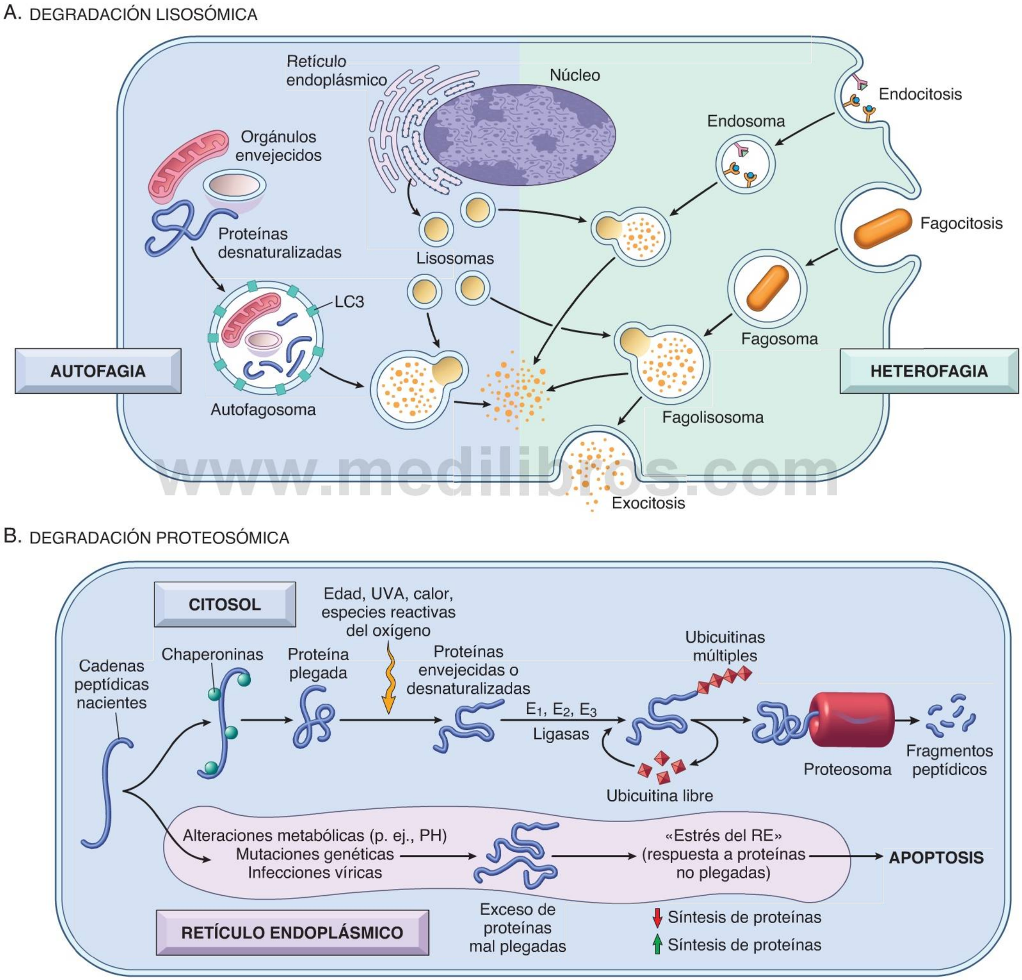


Figura 1-9 Catabolismo intracelular. **A.** Degradación lisosómica. En la *heterofagia (derecha),* los lisosomas se fusionan con endosomas o fagosomas para facilitar la degradación del contenido de estos últimos (v. fig. 1-7). Los productos finales pueden ser liberados al citosol para la nutrición o bien descargarse al espacio extracelular *(exocitosis).* En la *autofagia (izquierda),* se seleccionan orgánulos envejecidos o proteínas desnaturalizadas para ser degradados en lisosomas, rodeándolos con una doble membrana proveniente del retículo endoplásmico y marcada con proteínas LC3 (proteína asociada a microtúbulos 1A/1B-cadena ligera 3). Estresores celulares como depleción de nutrientes o ciertas infecciones intracelulares también activan la vía autofagocítica. **B.** Degradación proteosómica. Las proteínas citosólicas destinadas a ser destruidas (p. ej., factores de transcripción, proteínas reguladoras), proteínas envejecidas, o aquellas que se han desnaturalizado por fuerzas extrínsecas mecánicas o químicas pueden ser marcadas con múltiples moléculas de ubicuitina (mediante la actividad de las ubicuitina ligasas E_1, E_2 y E_3). Esto marca a las proteínas para ser degradadas en proteosomas, complejos citosólicos con múltiples subunidades que deshacen las proteínas en pequeños fragmentos peptídicos. Una concentración elevada de proteínas mal plegadas en el retículo endoplásmico (RE) desencadena la *respuesta a las proteínas mal plegadas,* reacción protectora que ocasiona una gran reducción en la síntesis de proteína, pero aumento específico de las proteínas chaperoninas, que facilitan el nuevo plegamiento de proteínas. Si esto no es suficiente para contrarrestar la concentración de proteínas mal plegadas, se induce la apoptosis.

culas destinadas a ser catabolizadas en los lisosomas acceden a estos por una de tres posibles vías (v. fig. 1-9):

- El material internalizado por *pinocitosis de fase líquida* o *endocitosis mediada por receptor* pasa de la membrana plasmática al endosoma inicial, después al endosoma final y, por último, al lisosoma. El endosoma inicial es el primer compartimento ácido en la secuencia, aunque las enzimas proteolíticas solo comienzan a realizar una digestión significativa en el endosoma final; este madura hasta dar lugar al lisosoma. Durante el proceso de maduración, el orgánulo se vuelve progresivamente más ácido.
- Los orgánulos envejecidos y los complejos proteínicos grandes y desnaturalizados se introducen en los lisosomas mediante un proceso denominado *autofagia.* A través de mecanismos mal conocidos, los orgánulos obsoletos se ven rodeados por una membrana doble derivada del retículo endoplásmico; la membrana se expande progresivamente para rodear un grupo de estructuras y forma un *autofagosoma,* que a continuación se fusiona con lisosomas y su contenido se cataboliza. Además de facilitar el intercambio de estructuras envejecidas y muertas, la autofagia se utiliza para preservar la viabilidad celular en situaciones de depleción de nutrientes. En el capítulo 2 se describe con más detalle.
- La *fagocitosis* de microorganismos o grandes fragmentos de matriz o desechos se produce principalmente en los fagocitos profesionales (macrófagos o neutrófilos). El material es rodeado para formar un *fagosoma,* que después se fusiona con un lisosoma.

- **Proteosomas:** son importantes para la degradación de las proteínas citosólicas (v. fig. 1-9); estas son proteínas desnaturalizadas o mal plegadas (igual que ocurre en el RE), así como otras macromoléculas cuyo período vital tiene que ser regulado (p. ej., factores de transcripción). Muchas proteínas destinadas a ser destruidas se identifican por la unión covalente de una pequeña proteína de 76 aminoácidos llamada *ubicuitina.* Posteriormente, las moléculas poliubicuitinadas se despliegan y son canalizadas al complejo proteosómico polimérico, un cilindro que contiene múltiples actividades proteasa diferentes, todas ellas con su sitio activo apuntando al centro hueco. Los proteosomas digieren las proteínas, formando pequeños fragmentos (6-12 aminoácidos) que después pueden ser degradados hasta sus aminoácidos constituyentes y reciclados.

Metabolismo celular y función mitocondrial

Las mitocondrias evolucionaron de procariotas ancestrales que fueron engullidas por eucariotas primitivas hace unos 1.500 millones de años. Su origen explica por qué las mitocondrias contienen su propio ADN (circular, cerca del 1% del ADN celular total), que codifica aproximadamente el 1% de las proteínas celulares y el 20% de las proteínas implicadas en la *fosforilación oxidativa.* Aunque sus genomas son pequeños, las mitocondrias pueden realizar todos los pasos de replicación, transcripción y traducción del ADN. Curiosamente, la maquinaria mitocondrial es similar a las bacterias actuales; por ejemplo, las mitocondrias inician la síntesis de proteínas con N-formilmetionina y son sensibles a los antibióticos antibacterianos. Además, puesto que el óvulo es el que aporta la mayoría de orgánulos citoplásmicos al cigoto fecundado, el ADN mitocondrial *se hereda por vía materna* casi totalmente. No obstante, como los constituyentes proteínicos de la mitocondria derivan de la transcripción de genes nucleares y mitocondriales, los trastornos mitocondriales pueden ser ligados a X, autosómicos o de herencia materna.

Las mitocondrias aportan la maquinaria enzimática necesaria para la fosforilación oxidativa (y, por tanto, la generación de energía, relativamente eficiente, a partir de glucosa y ácidos grasos). También son muy importantes en el metabolismo anabólico y fundamentales en la regulación de la muerte celular programada, denominada *apoptosis* (fig. 1-10).

Generación de energía. Cada mitocondria tiene dos membranas distintas y especializadas. La membrana interna contiene las enzimas de la cadena respiratoria plegadas en *crestas.* Estas rodean una *matriz* central que alberga una gran parte de algunas enzimas metabólicas, como las del ciclo del ácido cítrico. Por fuera de la membrana interna está el *espacio intermembrana,* lugar de síntesis del ATP que, a su vez, está rodeado por la *membrana externa;* en esta última se insertan proteínas *porinas,* que forman canales acuosos permeables a moléculas pequeñas (< 5.000 Da). Las moléculas de mayor tamaño (incluso algunas polares más pequeñas) requieren transportadores específicos.

La fuente principal de energía para alimentar todas las funciones celulares básicas proviene del metabolismo oxidativo. Las mitocondrias oxidan sustratos a CO_2, transfiriendo electrones de alta energía de la molécula original (p. ej., glúcido) al oxígeno molecular, y generando electrones de baja energía del agua. La oxidación de distintos metabolitos alimenta *bombas de iones hidrógeno (protones)* que transfieren H^+ de la matriz central al espacio intermembrana. A medida que los iones de H^+ vuelven a su gradiente electroquímico, la energía liberada se usa para la síntesis de *trifosfato de adenosina (ATP).*

Hay que destacar que la cadena de transporte de electrones no tiene que estar acoplada obligatoriamente a la generación de ATP. Gracias a la *termogenina,* una proteína de la membrana interna, la energía puede emplearse para producir calor. Así pues, aquellos tejidos con altas concentraciones de termogenina, como la grasa parda, son capaces de generar calor mediante termogenia sin tiritona. Como producto intermedio natural (aunque habitualmente en concentraciones bajas) de la oxidación de sustratos y el transporte de electrones, las mitocondrias también son una fuente importante de especies reactivas del oxígeno (p. ej., radicales libres de oxígeno, peróxido de hidrógeno); también es importante recordar que la hipoxia, el daño tóxico o incluso el envejecimiento mitocondrial pueden provocar un aumento significativo del estrés oxidativo intracelular. Las mitocondrias se recambian continuamente, con semividas estimadas en 1 a 10 días, según el tejido, el estado nutricional, la demanda metabólica y el daño intercurrente.

Metabolismo intermediario. Como se describió en el capítulo 7, la fosforilación oxidativa pura produce mucho ATP, pero también «quema» la glucosa a CO_2 y H_2O, gastando fracciones con carbono apropiadas para emplearse como ladrillos en lípidos y proteínas. Por este motivo, las células en crecimiento rápido (benignas y malignas) regulan al alza la captación de glucosa y glutamina, y reducen su producción de ATP por molécula de glucosa, fenómeno denominado «efecto Warburg». La glucosa y la glutamina proporcionan moléculas de carbono que alimentan el ciclo mitocondrial de los TCA, pero, en vez de utilizarse para fabricar ATP, los intermediarios se «desvían» para producir lípidos, ácidos nucleicos y proteínas.

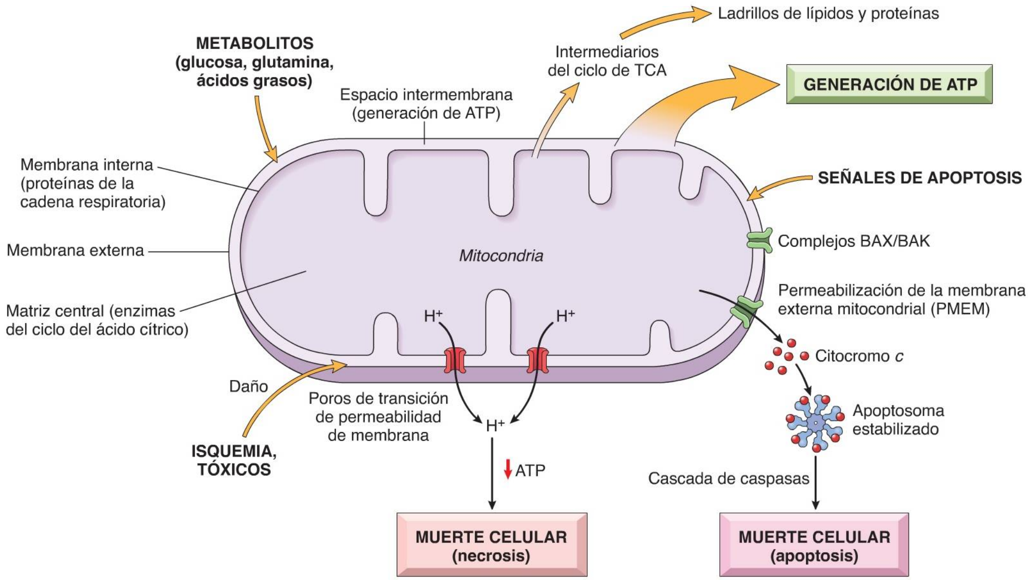


Figura 1-10 Funciones de las mitocondrias. Además de la producción eficiente de ATP a partir de hidratos de carbono y ácidos grasos, las mitocondrias son muy importantes en el metabolismo intermediario, pues constituyen la fuente de moléculas usadas para sintetizar lípidos y proteínas, y también participan directamente en las decisiones de vida o muerte celular.

Así pues, según el estado de crecimiento de la célula, el metabolismo mitocondrial se modula para dar soporte al mantenimiento o al crecimiento celular. En último término, estas decisiones metabólicas dependen de los factores de crecimiento, de las reservas de nutrientes y oxígeno, y de las vías de transmisión de señales y los sensores celulares que responden a esos factores exógenos.

Muerte celular. Además de aportar ATP y metabolitos que posibilitan la mayor parte de la actividad celular, las mitocondrias también regulan el equilibrio entre supervivencia y muerte de la célula. Dos vías principales conducen a la muerte celular (v. capítulo 2):

- *Necrosis:* un daño celular externo (tóxicos, isquemia, traumatismos) puede lesionar las mitocondrias, induciendo la formación de poros de transición de permeabilidad mitocondrial en la membrana externa. Estos canales permiten disipar el potencial de protones, de modo que la producción mitocondrial de ATP falla y la célula muere.
- *Apoptosis:* la muerte celular programada es una característica esencial del desarrollo y recambio normales de los tejidos, y puede estar desencadenada por señales extrínsecas (como los linfocitos T citotóxicos y las citocinas inflamatorias) o vías intrínsecas (incluido el daño del ADN y el estrés intracelular). Las mitocondrias son un elemento clave en la vía intrínseca de la apoptosis. Si estos orgánulos resultan dañados (signo de lesión o estrés celular irreversible) o la célula es incapaz de sintetizar las cantidades adecuadas de proteínas de supervivencia (por señales de crecimiento deficientes), las mitocondrias se hacen permeables. El citocromo *c*, que normalmente está secuestrado dentro de la mitocondria, sale al citosol, donde forma un complejo con otras proteínas que acaban activando las caspasas, enzimas que inducen la apoptosis. El capítulo 2 describe este proceso mucho más detalladamente. Una apoptosis insuficiente puede contribuir a la aparición de neoplasias malignas (v. capítulo 7), mientras que la excesiva provoca la muerte celular prematura, como sucede en algunos trastornos neurodegenerativos (v. capítulo 28).

Aunque las mitocondrias fueron descubiertas hace mucho más de 100 años, aún se siguen desvelando los secretos de sus funciones.

Activación celular

La comunicación celular es esencial en los organismos multicelulares. Al nivel más básico, las señales extracelulares determinan si una célula vive o muere, o si permanece en reposo o es estimulada para realizar su función específica. Las señales intercelulares son obviamente importantes en el embrión en desarrollo y el mantenimiento de la organización celular; también resultan primordiales en el organismo indemne, asegurando que los tejidos respondan de forma adaptativa y eficaz a distintas amenazas, como los traumatismos tisulares locales o las infecciones sistémicas. La pérdida de comunicación celular y de los «controles sociales» que mantienen las relaciones normales entre células puede provocar un crecimiento no regulado (cáncer) o una respuesta ineficaz frente a estresores extrínsecos (como sucede en el shock).

Transmisión de señales celulares

Una célula individual está expuesta de forma crónica a una notable variedad de señales, que debe clasificar e integrar en algún tipo de respuesta lógica. Algunas señales inducen a una

célula determinada a diferenciarse, otras estimulan la proliferación, y otras más dirigen a la célula a realizar una función especializada. Múltiples señales recibidas conjuntamente pueden desencadenar otra respuesta absolutamente exclusiva. Muchas células requieren ciertas señales solo para seguir viviendo; en ausencia de las señales exógenas apropiadas, mueren por apoptosis.

Las señales a las que responden la mayoría de las células pueden clasificarse en varios grupos:

- *Daño a células próximas y patógenos.* Muchas células tienen una capacidad innata de percibir y responder a células dañadas *(señales de peligro),* y también a invasores ajenos, como los microbios. Los receptores que detectan estos peligros se describen en los capítulos 3 y 6.
- *Contacto con células próximas,* mediado por moléculas de adhesión y uniones comunicantes. Como mencionamos, la *transmisión de señales mediante uniones comunicantes* se realiza entre células adyacentes a través de conexones hidrófilos que permiten el paso de iones pequeños (p. ej., calcio), algunos metabolitos y segundos mensajeros potenciales, como AMPc, pero no de macromoléculas de más tamaño.
- *Contacto con la MEC,* mediado por integrinas. Descrito en el capítulo 3 en relación con la unión de los leucocitos a otras células en la inflamación.
- *Moléculas secretadas.* Las moléculas más importantes son los *factores de crecimiento,* explicados más adelante; las *citocinas,* término reservado para mediadores de la inflamación y reacciones inmunitarias (también descritas en los capítulos 3 y 6); y las *hormonas,* secretadas por órganos endocrinos, que actúan sobre distintos tipos celulares (v. capítulo 24).

Las vías de transmisión de señales extracelulares entre las células se clasifican en distintos tipos, según la distancia a la que funciona la señal:

- *Señales paracrinas.* Afectan a células muy próximas. Para conseguirlo, la difusión solo puede ser mínima y la señal rápidamente se degrada, es captada por otras células o queda atrapada en la MEC.
- *Señales autocrinas.* Las moléculas secretadas por una célula afectan a esa misma célula. Puede constituir un medio de sincronizar grupos de células sometidas a una diferenciación concomitante durante el desarrollo o usarse para amplificar una respuesta o para su inhibición mediante retroalimentación.
- *Señales sinápticas.* Las neuronas activadas secretan *neurotransmisores* en uniones celulares especializadas *(sinapsis)* a las células diana.
- *Señales endocrinas.* Se libera un mediador al torrente sanguíneo que actúa a distancia sobre determinadas células.

Independientemente de la naturaleza del estímulo extracelular (paracrina, sináptica o endocrina), la señal que transporta se transmite a la célula mediante una proteína *receptora* específica. Las moléculas señalizadoras *(ligandos)* se unen a sus respectivos receptores y ponen en marcha una cascada de procesos intracelulares que culminan en la respuesta celular deseada. Los ligandos suelen tener una gran afinidad por sus receptores, y en concentraciones fisiológicas se unen a ellos con enorme especificidad. Los receptores pueden estar situados en la superficie o dentro de la célula (fig. 1-11):

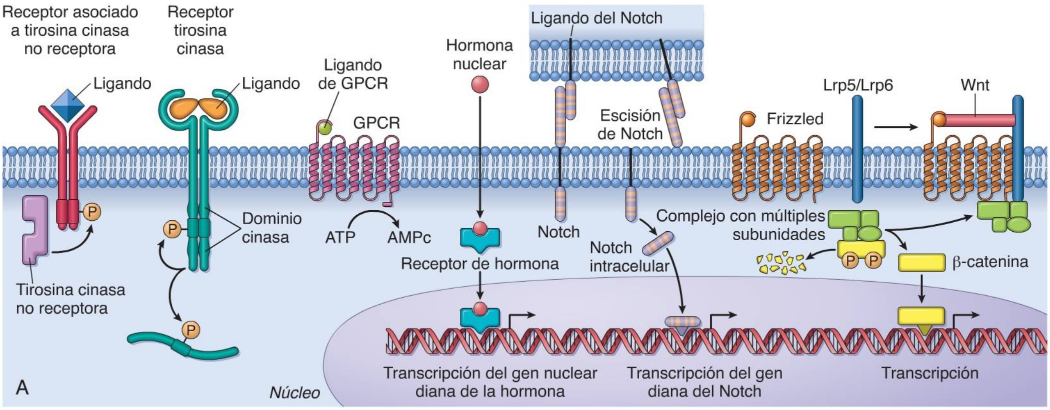
- *Receptores intracelulares:* son factores de transcripción activados por ligandos liposolubles que atraviesan fácilmente la membrana plasmática. Ejemplos de ligandos hidrófobos y permeables son la vitamina D y las hormonas esteroideas, que activan receptores hormonales celulares. Rara vez, el ligando señal difunde a las células adyacentes; así sucede con el óxido nítrico, que activa directamente la enzima guanililo ciclasa para generar GMP cíclico, un segundo mensajero intracelular.
- *Receptores de la superficie celular:* por lo general, se trata de proteínas transmembrana con dominios extracelulares que se unen a ligandos secretados solubles. Según el receptor, la unión del ligando desencadena a continuación: 1) apertura de canales iónicos (típicamente en la sinapsis entre células eléctricamente excitables); 2) activación de una proteína reguladora asociada que se une al GTP *(proteína G);* 3) activación de una enzima endógena o asociada, con frecuencia una tirosina cinasa, o 4) iniciación de una proteólisis o cambio en la unión o estabilidad de una proteína que activa un factor de transcripción latente. Las actividades 2 y 3 se asocian a vías de transmisión de señales de factores de crecimiento que conducen a la proliferación celular, mientras que la 4 es una característica común de múltiples vías (p. ej., Notch, Wnt y Hedgehog) que regulan el desarrollo normal. Lógicamente, las señales transducidas por los receptores de la superficie celular a menudo están alteradas en los trastornos del desarrollo y cánceres.

Vías de transducción de la señal

La unión de un ligando al receptor de superficie celular media la señal al inducir el agrupamiento del receptor *(enlaces cruzados en el receptor)* o bien otros tipos de perturbaciones físicas (v. fig. 1-11). La característica común es que todas estas perturbaciones causan una modificación en el estado físico del dominio intracelular del receptor, que, a su vez, desencadena otros procesos bioquímicos que culminan con la transducción de la señal.

Los receptores celulares se clasifican en varios tipos según los mecanismos señalizadores que utilizan y las vías bioquímicas intracelulares que activan (v. fig. 1-11). La señalización por receptores conduce típicamente a la formación o modificación de intermediarios bioquímicos y/o activación de enzimas, y en último término a la generación de factores de transcripción activos que pasan al núcleo y modifican la expresión génica:

- *Receptores asociados a actividad cinasa.* La fosforilación anterógrada es una vía frecuente (pero no la única) de transducción de estas señales. Así pues, las alteraciones en la geometría del receptor consiguen una actividad *proteína cinasa* intrínseca del receptor o promueven la actividad enzimática de cinasas intracelulares reclutadas, que resulta en la adición de residuos fosfato cargados a moléculas diana. Las *tirosina cinasas* fosforilan residuos de tirosina específicos, mientras que las *serina/treonina cinasas* añaden fosfatos a unos residuos de serina o treonina determinados, y las *lípido cinasas* fosforilan sustratos lipídicos. Para cada fosforilación existe, además, una *fosfatasa,* enzima capaz de retirar el residuo fosfato y, por tanto, modular la señal; habitualmente, las fosfatasas son inhibidoras en la transducción de la señal.
  - *Receptores tirosina cinasa (RTK).* Son proteínas integrales de membrana (p. ej., receptores de insulina, factor de crecimiento epidérmico y factor de crecimiento derivado de plaquetas); los enlaces cruzados inducidos por el



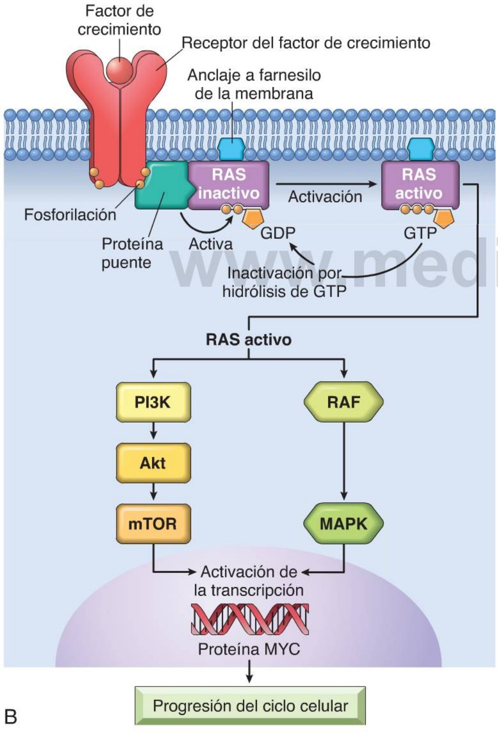


Figura 1-11 Señales mediadas por receptor. **A.** Tipos de receptores de señales, incluidos aquellos que utilizan tirosina cinasas no receptoras; receptor tirosina cinasa; receptor nuclear que se une a su ligando y entonces es capaz de influir en la transcripción; receptor siete-transmembrana unido a proteínas G heterotriméricas; Notch, que reconoce un ligando sobre una célula determinada y es escindido, dando lugar a un fragmento intracelular capaz de entrar en el núcleo y afectar a la transcripción de genes diana específicos; y la vía Wnt/Frizzled, cuya activación libera β-catenina intracelular a partir de un complejo proteínico que normalmente provoca su degradación constitutiva. La β-catenina liberada puede entonces desplazarse al núcleo y actuar como factor de transcripción. Las Lrp5/Lrp6, proteínas 5 y 6 relacionadas con el receptor de lipoproteínas de baja densidad (LDL), son altamente homólogas y sirven de correceptores en las señales Wnt/Frizzled. **B.** Señales de un receptor tirosina cinasa. La unión del factor de crecimiento (ligando) causa la dimerización del receptor y autofosforilación de residuos de tirosina. La unión de las proteínas adaptadoras (o puente) acopla el receptor al RAS inactivo, unido a GDP, permitiendo que el GDP sea desplazado en favor de GTP y generando RAS activado. El RAS activado interacciona con RAF (también conocido como *MAP cinasa cinasa cinasa*) y lo activa. A continuación, esta cinasa fosforila la MAPK (proteína cinasa activada por mitógeno) y la MAP cinasa activada fosforila otras proteínas citoplásmicas y factores de transcripción nucleares, produciendo respuestas celulares. El receptor tirosina cinasa fosforilado también puede unirse a otros componentes, como fosfatidilinositol 3 cinasa (PI3 cinasa), que activa otros sistemas de señales. La cascada se apaga cuando el RAS activado hidroliza finalmente GTP a GDP, que convierte al RAS en su forma inactiva. Las mutaciones del RAS que causen demora en la hidrólisis del GTP pueden provocar, por tanto, un aumento de las señales de proliferación. GDP, difosfato de guanosina; GTP, trifosfato de guanosina; mTOR, objetivo de rapamicina en mamíferos.

ligando activan dominios tirosina cinasa localizados en las colas citoplásmicas.

- Varias clases de receptores carecen de actividad catalítica intrínseca (p. ej., receptores inmunitarios, algunos receptores de citocinas e integrinas). En estos, una proteína celular distinta, conocida como *tirosina cinasa no receptora,* fosforila residuos específicos del receptor o de otras proteínas. El homólogo celular de la proteína transformadora del virus del sarcoma de Rous, denominado SRC, es el prototipo de una familia importante de estas tirosina cinasas no receptoras *(cinasas de la familia Src)*. El SRC contiene regiones funcionales exclusivas, como dominios *Src-homología 2* (SH2) y *Src-homología 3* (SH3). Los dominios SH2 se unen característicamente a receptores fosforilados por otra cinasa, permitiendo la agregación de múltiples enzimas. Los dominios SH3 median otras interacciones entre proteínas, en las que suelen participar dominios ricos en prolina.
- *Receptores acoplados a proteínas G.* Son polipéptidos que típicamente atraviesan la membrana plasmática siete veces (de

ahí su nombre de receptores siete-transmembrana o en serpentina); se han identificado más de 1.500. Tras la unión del ligando, el receptor se asocia a una proteína de unión al trifosfato de guanosina (GTP) intracelular (proteína G) que contiene difosfato de guanosina (GDP). La interacción de la proteína G con el complejo receptor-ligando condiciona su activación mediante el intercambio de GDP por GTP. Los procesos señalizadores anterógrados, mediados por el receptor, determinan la generación de AMP cíclico (AMPc) e inositol-1,4,5-trifosfato (IP_3); este último libera calcio del retículo endoplásmico.

- *Receptores nucleares.* Los ligandos liposolubles pueden difundir por el interior de las células, donde interaccionan con proteínas intracelulares para formar un complejo receptor-ligando que se une directamente al ADN nuclear; los resultados pueden ser activación o bien represión de la transcripción génica.
- *Otras clases de receptores.* Otros receptores, inicialmente considerados importantes para el desarrollo embrionario y la determinación del destino celular, se ha demostrado después que participan en las funciones de células maduras, especialmente en el sistema inmunitario.
  - Las proteínas receptoras de la familia *Notch* pertenecen a este grupo; la unión del ligando a los receptores Notch conduce a la escisión proteolítica del receptor y posterior translocación nuclear de la porción citoplásmica (Notch intracelular) para formar un complejo de transcripción.
  - Los ligandos de la proteína *Wnt* también pueden influir en el desarrollo celular, a través de una vía en la que participan receptores transmembrana de la familia *Frizzled,* que regulan las concentraciones intracelulares de β-catenina. Normalmente, la β-catenina se está marcando constantemente para ser degradada en los proteosomas, proceso dirigido por ubicuitinas. Sin embargo, la unión de Wnt al Frizzled (y otros correceptores) recluta otra proteína intracelular distinta *(Disheveled),* que provoca la rotura del complejo degradación-marca. El depósito estabilizado de moléculas de β-catenina se traslada entonces al núcleo, donde la β-catenina forma un complejo de transcripción.

Proteínas, conectores y nodos modulares de transmisión de señales. La consideración *lineal* clásica de las señales, en la que la activación del receptor desencadena una secuencia ordenada de intermediarios bioquímicos que en último término provoca cambios en la expresión génica y la respuesta biológica deseada, es casi con total certeza una simplificación excesiva. Cada vez parece más claro que cualquier señal inicial resulta en múltiples efectos divergentes, cada uno de los cuales contribuye en un grado variable al resultado final. Por ejemplo, la fosforilación específica de una proteína determinada permite su asociación con una miríada de otras moléculas, resultando en múltiples efectos, como:

- Activación de enzimas (o inactivación).
- Localización nuclear (o citoplásmica) de factores de transcripción (v. más adelante).
- Activación de factores de transcripción (o inactivación).
- Polimerización de actina (o despolimerización).
- Degradación de proteínas (o estabilización).
- Activación de circuitos de retroalimentación inhibidores (o estimuladores).

Las *proteínas adaptadoras* son esenciales en la organización de las vías de señales intracelulares. Estas proteínas funcionan como conectores moleculares que enlazan físicamente distintas enzimas y promueven el ensamblaje de complejos; los adaptadores pueden ser proteínas integrales de membrana o citosólicas. Un adaptador prototípico puede contener unos cuantos dominios específicos (p. ej., SH2 o SH3) que median interacciones entre proteínas. Al influir en qué proteínas se reclutan a los complejos señalizadores, los adaptadores consiguen determinar los procesos anterógrados de señalización.

Por analogía con las redes informáticas, los complejos proteínicos se pueden considerar *nodos,* y los procesos bioquímicos dirigidos a ellos o que emanan de estos, *conectores.* Por tanto, la transducción de la señal se conceptualizaría como un tipo de fenómeno de red; el estudio de esta complejidad de orden superior es el campo de la *biología de sistemas,* que supone el «matrimonio» entre biología e informática.

Factores de transcripción. **La mayoría de las vías de transcripción de la señal afectan, en último término, a la función celular, modulando la transcripción génica a través de la activación y localización nuclear de factores de transcripción.** Los cambios de conformación de factores de transcripción (p. ej., subsiguientes a la fosforilación) permiten su traslado al núcleo o bien exponen dominios específicos de unión al ADN o proteínas. Los factores de transcripción pueden impulsar la expresión de un grupo relativamente limitado de genes o bien ejercer efectos mucho más amplios sobre la expresión génica. Dos de los factores de transcripción que regulan la expresión de genes necesarios para el crecimiento son MYC y JUN, mientras que un factor de transcripción que desencadena la expresión de genes causantes de la detención del crecimiento es el p53. Los factores de transcripción tienen un diseño modular; a menudo contienen dominios que se unen al ADN y que interaccionan con otras proteínas, como componentes del complejo ARN-polimerasa, necesarias para la transcripción.

- El dominio de unión al ADN permite la unión específica a secuencias de ADN cortas. Aunque clásicamente el centro de la atención ha estado en la unión de los factores de transcripción a promotores de genes, actualmente se sabe que la mayoría de los factores de transcripción se unen ampliamente por todo el genoma, y la mayoría de esas uniones tienen lugar en elementos reguladores de largo alcance, como los intensificadores. Los intensificadores suelen estar situados en la estrecha «vecindad» de los genes, pero, en ocasiones, se encuentran muy alejados: ¡se sospecha incluso que algunos podrían estar localizados en otros cromosomas! Estos descubrimientos destacan la importancia de la organización de la cromatina en la regulación de la expresión génica, normal y patológica.
- Para que un factor de transcripción induzca la transcripción, también debe poseer dominios de interacción proteína-proteína que recluten directa o indirectamente enzimas modificadoras de histonas, complejos remodeladores de cromatina y (lo más importante) ARN-polimerasa, el gran complejo enzimático multiproteínico responsable de la síntesis de ARN.

Factores de crecimiento y receptores

Una función principal de los factores de crecimiento es estimular la actividad de genes necesarios para el crecimiento y la división de las células. La actividad de los factores de crecimiento está mediada por su unión a receptores

específicos, que en último término afectan a la expresión de genes capaces de:

- Promover la entrada de células en el ciclo celular.
- Eliminar los bloqueos sobre la progresión del ciclo celular (promoviendo así la replicación).
- Prevenir la apoptosis.
- Fomentar la biosíntesis de componentes celulares (ácidos nucleicos, proteínas, lípidos, hidratos de carbono) necesarios para que una célula dé origen a dos células hijas.

Aunque los factores de crecimiento se consideran típicamente proteínas que estimulan la proliferación y/o supervivencia celular, es importante recordar que también impulsan múltiples actividades distintas del crecimiento, como migración, diferenciación y capacidad de síntesis.

Los factores de crecimiento participan en la proliferación de células en el estado de equilibrio y después de una lesión, cuando hay que reemplazar las células con daño irreversible. Puede producirse una proliferación no controlada si la actividad de los factores de crecimiento está mal regulada, o cuando las vías de transmisión de señales de los factores de crecimiento están alteradas de tal forma que se convierten en activas constitucionalmente. Así pues, muchos genes de vías de factores de crecimiento son *protooncogenes;* las mutaciones con ganancia de función de estos genes pueden convertirlos en oncogenes capaces de provocar una proliferación celular sin oposición y la formación de tumores. La tabla 1-1 (y los siguientes párrafos) resumen algunos factores de crecimiento implicados en dos procesos proliferativos importantes, la reparación de tejidos y el desarrollo tumoral. Aunque todos los factores de crecimiento descritos en este apartado cuentan con receptores con actividad cinasa intrínseca, otros factores de crecimiento ejercen su función a través de las distintas vías mostradas en la figura 1-11.

Factor de crecimiento epidérmico y factor de crecimiento transformante α. Ambos pertenecen a la familia EGF y se unen a los mismos receptores, lo que explica las muchas actividades biológicas que comparten. EGF y TGF-α son producidos por macrófagos y distintas células epiteliales, y resultan mitógenos para hepatocitos, fibroblastos y múltiples células epiteliales. La «familia de receptores de EGF» incluye cuatro receptores de membrana con actividad tirosina cinasa intrínseca; el mejor conocido es el EGFR1, también denominado ERB-B1, o simplemente EGFR. A menudo se encuentran mutaciones y/o amplificaciones del EGFR1 en varios cánceres, como los de pulmón, cabeza y cuello, y cerebro. El *receptor EGFR2* (conocido también como *HER2*) está sobreexpresado en un subgrupo de cánceres de mama. Se ha logrado desarrollar anticuerpos y pequeñas moléculas antagonistas dirigidas específicamente contra muchos de estos receptores.

Factor de crecimiento de hepatocitos. El factor de crecimiento de hepatocitos (HGF; también denominado factor de dispersión) tiene efectos mitógenos sobre los hepatocitos y la mayoría de las células epiteliales, incluidas las biliares, pulmonares, renales, mamarias y epidérmicas. El HGF actúa como *morfógeno* en el desarrollo embrionario (es decir, influye en el patrón de diferenciación tisular), promueve la migración celular (de ahí su nombre de *factor de dispersión*) y potencia la supervivencia de los hepatocitos. Lo producen los fibroblastos y la mayoría de las células mesenquimatosas, así como el endotelio y células hepáticas distintas de los hepatocitos. Se sintetiza en forma de precursor inactivo (proHGF), que resulta activado mediante proteólisis por serina proteasas liberadas en las zonas de lesión. El receptor del HGF es el MET, tiene actividad tirosina cinasa intrínseca y a menudo está sobreexpresado o mutado en tumores, especialmente carcinomas papilares de riñón y tiroides. En consecuencia, los inhibidores del MET podrían ser útiles en el tratamiento anticanceroso.

Factor de crecimiento derivado de plaquetas. La familia del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) consta de varias proteínas íntimamente relacionadas, todas ellas formadas por dos cadenas (denotadas por parejas de letras). Tres isoformas del PDGF (AA, AB y BB) son constitutivamente activas, y PDGF-CC y PDGF-DD deben ser activadas mediante escisión proteolítica. El PDGF se almacena en los gránulos plaquetarios y se libera al activarse las plaquetas. Aunque se aisló inicialmente en las plaquetas (de ahí su nombre), también lo producen muchas otras células, como macrófagos activados, endotelio, células de músculo liso y distintos tumores.

Tabla 1-1 Factores de crecimiento implicados en la regeneración y reparación

Factor de crecimiento	Origen	Funciones
Factor de crecimiento epidérmico (EGF)	Macrófagos activados, glándulas salivales, queratinocitos y muchas otras células	Mitógeno para queratinocitos y fibroblastos; estimula la migración de queratinocitos y la formación de tejido de granulación
Factor de crecimiento transformante α (TGF-α)	Macrófagos activados, queratinocitos, muchos otros tipos celulares	Estimula la proliferación de hepatocitos y muchas otras células epiteliales
Factor de crecimiento de hepatocitos (HGF) (factor de dispersión)	Fibroblastos, células estromales del hígado, células endoteliales	Promueve la proliferación de hepatocitos y otras células epiteliales; aumenta la motilidad celular
Factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF)	Células mesenquimatosas	Estimula la proliferación de células endoteliales; aumenta la permeabilidad vascular
Factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF)	Plaquetas, macrófagos, células endoteliales, células de músculo liso, queratinocitos	Quimiotáctico para neutrófilos, macrófagos, fibroblastos y células de músculo liso; activa y estimula la proliferación de fibroblastos, células endoteliales y otras; estimula la síntesis de proteínas de la MEC
Factores de crecimiento de fibroblastos (FGF), incluye el ácido (FGF-1) y el básico (FGF-2)	Macrófagos, mastocitos, células endoteliales, muchos otros tipos celulares	Quimiotáctico y mitógeno para fibroblastos; estimula la angiogenia y la síntesis de proteínas de la MEC
Factor de crecimiento transformante β (TGF-β)	Plaquetas, linfocitos T, macrófagos, células endoteliales, queratinocitos, células de músculo liso, fibroblastos	Quimiotáctico para leucocitos y fibroblastos; estimula la síntesis de proteínas de la MEC; suprime la inflamación aguda
Factor de crecimiento de queratinocitos (KGF) (o FGF-7)	Fibroblastos	Estimula la migración, proliferación y diferenciación de queratinocitos

MEC, matriz extracelular.

Todas las isoformas del PDGF ejercen sus efectos uniéndose a dos receptores de la superficie celular (PDGFR α y β), ambos con actividad tirosina cinasa intrínseca. El PDGF induce la proliferación de fibroblastos, endotelio y células de músculo liso, y la síntesis de matriz, además de resultar quimiotáctico para esas células (y las inflamatorias), promoviendo así el reclutamiento de células en áreas de inflamación y lesión tisular.

Factor de crecimiento endotelial vascular. Los factores de crecimiento endotelial vascular (VEGF), VEGF-A, B, C y D, y el PIGF (factor de crecimiento placentario) forman una familia de proteínas homodiméricas. El VEGF-A suele denominarse simplemente VEGF; es el principal factor *angiógeno* (inductor del desarrollo de vasos sanguíneos) tras una lesión y en los tumores. Por el contrario, VEGF-B y PIGF participan en el desarrollo de vasos embrionarios, y VEGF-C y D estimulan la angiogenia y el desarrollo linfático *(linfangiogenia)*. Los VEGF también están implicados en el mantenimiento del endotelio adulto normal (es decir, no en la angiogenia), y alcanzan su máxima expresión en las células epiteliales adyacentes al epitelio fenestrado (p. ej., podocitos en el riñón, epitelio pigmentario de la retina y plexos coroideos encefálicos). El VEGF induce la angiogenia promoviendo la migración de células endoteliales, su proliferación (brotes capilares) y la formación de la luz vascular. Los VEGF también provocan dilatación vascular y aumento de la permeabilidad de los vasos. Como sería de esperar, la hipoxia es el inductor más importante de la producción de VEGF, a través de vías en las que participa el factor intracelular inducible por hipoxia (HIF-1). Otros inductores del VEGF, producidos en zonas de inflamación o cicatrización de heridas, son PDGF y TGF-α.

Los VEGF se unen a una familia de receptores tirosina cinasa (VEGFR-1, 2 y 3); el VEGFR-2 se expresa abundantemente en el endotelio y es el más importante para la angiogenia. Hay anticuerpos contra VEGF aprobados para el tratamiento de varios tumores, como cáncer de colon y riñón, ya que necesitan la angiogenia para diseminarse y crecer. También se están empleando anticuerpos frente a VEGF en distintas enfermedades oftálmicas, incluida la degeneración macular senil «húmeda» (la DMS es un trastorno por angiogenia y permeabilidad vascular inapropiadas, que causa ceguera de inicio en la edad adulta); la angiogenia asociada a la retinopatía de la prematuridad, y los vasos con fugas causantes del edema macular diabético. Por último, el aumento de la concentración de versiones solubles del VEGFR-1 (s-FLT-1) en mujeres gestantes podría causar preeclampsia (hipertensión y proteinuria) al «absorber» el VEGF libre necesario para mantener el endotelio normal.

Factor de crecimiento de fibroblastos. El factor de crecimiento de fibroblastos (FGF) compone una familia de factores de crecimiento con más de 20 miembros. Los mejor conocidos son FGF ácido (aFGF o FGF-1) y FGF básico (bFGF o FGF-2); el FGF-7 también se denomina factor de crecimiento de queratinocitos (KGF). Los FGF liberados se asocian al sulfato de heparano en la matriz extracelular, que sirve de reservorio de factores inactivos que pueden ser liberados posteriormente mediante proteólisis (p. ej., en las heridas en cicatrización). Los FGF transducen señales a través de cuatro receptores tirosina cinasa (FGFR 1-4). Contribuyen a la cicatrización de heridas, la hematopoyesis y el desarrollo; el bFGF posee, además, todas las actividades necesarias para la angiogenia.

Factor de crecimiento transformante β. El TGF-β, distinto del TGF-α, tiene tres isoformas (TGF-β1, TGF-β2, TGF-β3), cada una de ellas perteneciente a una familia de unos 30 miembros que comprende proteínas morfogenéticas óseas (BMP), activinas, inhibinas y sustancia inhibidora mülleriana. El TGF-β1 tiene la distribución más amplia, y se denomina con más frecuencia TGF-β. Se trata de una proteína homodimérica producida por múltiples tipos celulares, como plaquetas, endotelio y células inflamatorias mononucleares: el TGF-β se secreta en forma de precursor que requiere una proteólisis para dar lugar a la proteína biológicamente activa. Hay dos receptores de TGF-β (tipo I y II), ambos con actividad serina/treonina cinasa que induce la fosforilación de varios factores de transcripción citoplásmicos anterógrados llamados *Smads*. Los Smads fosforilados forman heterodímeros con Smad4, permitiendo su traslado al núcleo y asociación con otras proteínas de unión al ADN para activar o inhibir la transcripción génica. El TGF-β ejerce múltiples efectos, a menudo contrarios, según el tejido y las señales concomitantes. Los compuestos con ese tipo de multiplicidad de efectos se denominan *pleiotrópicos*. Por la asombrosa diversidad de efectos del TGF-β (v. más delante), este factor de crecimiento se califica como «pleiotrópico con saña». Sin embargo, el TGF-β principalmente impulsa la formación de cicatrices y frena la inflamación que acompaña la cicatrización de heridas.

- El TGF-β estimula la producción de colágeno, fibronectina y proteoglucanos, e inhibe la degradación del colágeno, reduciendo la actividad metaloproteinasa de la matriz (MMP) y aumentando la actividad de los inhibidores tisulares de las proteinasas (TIMP, descritos más adelante). El TGF-β no solo está implicado en la formación de cicatrices en caso de lesión, sino que también produce fibrosis en pulmón, hígado y riñón en la inflamación crónica.
- El TGF-β es una citocina antiinflamatoria que sirve para limitar y poner fin a las reacciones inflamatorias. Lo consigue inhibiendo la proliferación de linfocitos y la actividad de otros leucocitos. En los modelos animales que carecen de TGF-β, la inflamación es diseminada y persistente.

Interacción con la matriz extracelular

La matriz extracelular (MEC) es una red de proteínas intersticiales que constituye una proporción significativa de cualquier tejido. **Las interacciones entre células y MEC son esenciales para el desarrollo y la cicatrización, así como el mantenimiento de la arquitectura tisular normal** (fig. 1-12). La MEC es mucho más que un simple «relleno» del espacio alrededor de las células; realiza varias funciones clave:

- *Soporte mecánico* para el anclaje y la migración de células y el mantenimiento de la polaridad celular.
- *Control de la proliferación celular*, mediante la unión y presentación de factores de crecimiento y las señales a través de receptores celulares de la familia de las integrinas. Como mencionamos anteriormente, la MEC sirve de depósito a distintos factores de crecimiento latentes que pueden ser activados en focos de lesión o inflamación.
- *Andamiaje para la renovación tisular.* Como el mantenimiento de la estructura tisular normal requiere una membrana basal o andamiaje estromal, la integridad de la membrana basal o del estroma de las células parenquimatosas es esencial para la regeneración organizada de los tejidos. Así pues, la alteración de la MEC produce defectos de la regeneración y reparación tisular, como sucede en el desarrollo de cirrosis hepática tras la lesión de las células del hígado y el colapso del estroma hepático.

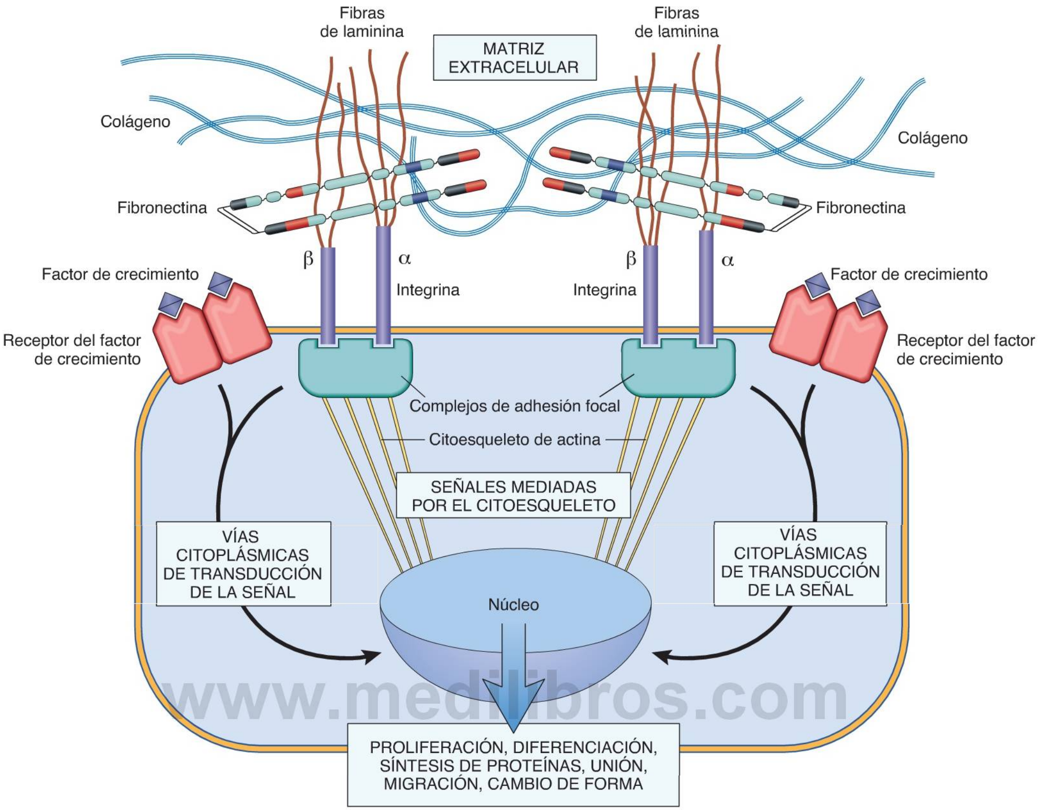


Figura 1-12 Señales celulares mediadas por interacciones de la matriz extracelular (MEC) y factores de crecimiento. Las integrinas de la superficie celular interaccionan con el citoesqueleto en los complejos de adhesión focal (agregados de proteínas que contienen vinculina, α-actinina y talina; v. fig. 1-16*C*). Esto desencadena la producción de mensajeros intracelulares o bien transduce directamente las señales al núcleo. Los receptores de superficie celular para factores de crecimiento son capaces de activar vías de transducción de la señal que se solapan con las mediadas por integrinas. Las células integran las señales procedentes de componentes de la MEC y los factores de crecimiento para producir una respuesta determinada, como modificaciones de la proliferación, locomoción o diferenciación.

- *Establecimiento de microambientes tisulares.* La membrana basal actúa como frontera entre el epitelio y el tejido conjuntivo subyacente; no se limita a dar soporte al epitelio, sino que también es funcional. Por ejemplo, en el riñón, forma parte del sistema de filtración.

La MEC se está remodelando continuamente; su síntesis y degradación acompañan a la morfogenia, la regeneración y reparación de tejidos, la fibrosis crónica y la invasión y metástasis de los tumores. El conocimiento de la estructura y funciones de la MEC ha conducido a muchos intentos recientes de crear «órganos artificiales» cultivando epitelios sobre distintos sustratos de MEC. Esta es una posible estrategia para reemplazar tejidos y órganos lesionados.

La MEC existe en dos formas básicas, matriz intersticial y membrana basal (fig. 1-13).

- *Matriz intersticial:* está presente en los espacios entre células en el tejido conjuntivo, y entre el epitelio parenquimatoso y las estructuras de soporte subyacentes vasculares y de músculo liso. La matriz intersticial es sintetizada por las células mesenquimatosas (p. ej., fibroblastos), formando un gel tridimensional relativamente amorfo. Sus componentes principales son colágenos fibrilares y no fibrilares, además de fibronectina, elastina, proteoglucanos, hialuronato y otros elementos (v. más adelante).
- *Membrana basal:* la disposición aparentemente aleatoria de la matriz intersticial en los tejidos conjuntivos pasa a ser altamente organizada alrededor de las células epiteliales, endoteliales y de músculo liso, formando la membrana basal especializada. A la síntesis de la membrana basal contribuyen el epitelio situado por encima y las células mesenquimatosas subyacentes, formando una red «en alambrada» laminar plana (aunque se denomine *membrana,* es bastante porosa). Los elementos principales son colágeno de tipo IV no fibrilar amorfo y laminina.

Componentes de la matriz extracelular. Los componentes de la MEC pertenecen a tres grupos de proteínas (fig. 1-14):

- *Proteínas estructurales fibrosas,* como colágenos y elastinas, que confieren fuerza de tensión y elasticidad.

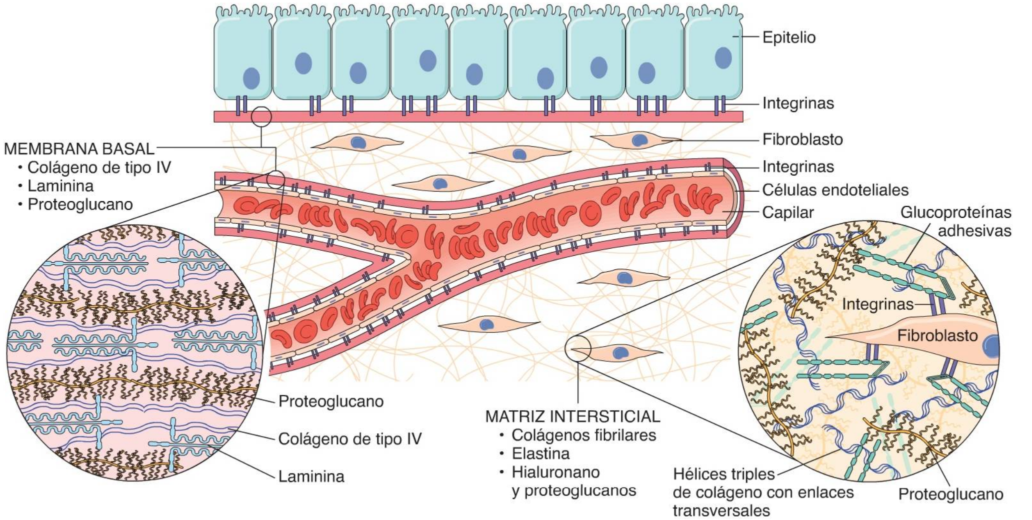


Figura 1-13 Componentes principales de la matriz extracelular (MEC), incluidos colágenos, proteoglucanos y glucoproteínas adhesivas. Tanto las células epiteliales como las mesenquimatosas (p. ej., fibroblastos) interaccionan con la MEC a través de las integrinas. Las membranas basales y la MEC intersticial son diferentes en cuanto a su arquitectura y composición global, aunque ciertos elementos están presentes en ambas. En aras de una mayor claridad, no se han incluido muchos componentes de la MEC (p. ej., elastina, fibrilina, hialuronano y sindecano).

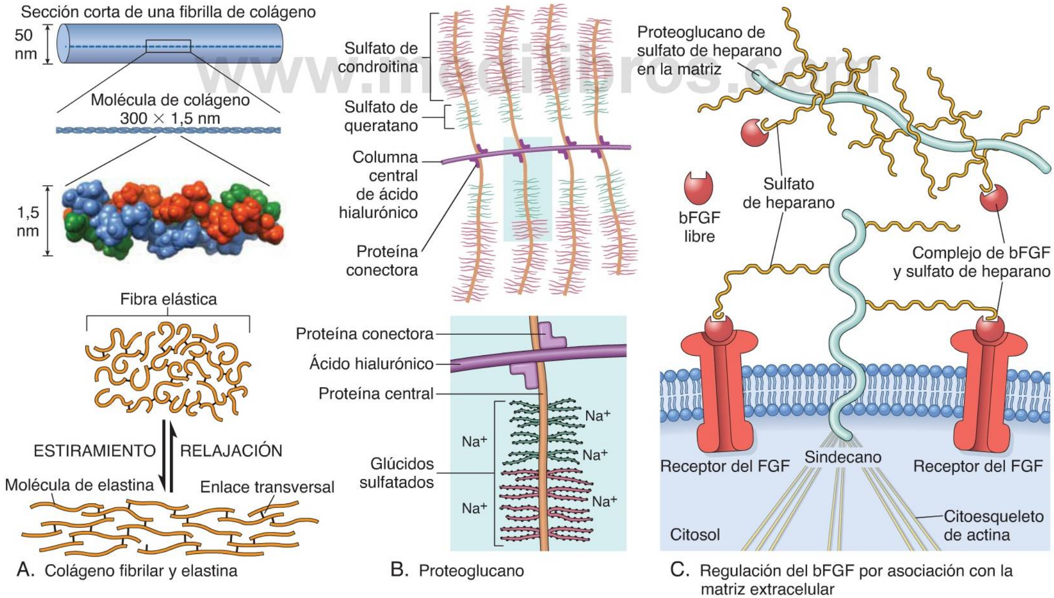


Figura 1-14 Componentes de la matriz extracelular (MEC). **A.** Colágeno fibrilar y estructuras de tejidos elásticos. Debido al apilamiento de fibrillas en forma de bastón y los múltiples enlaces transversales (a través de la actividad de la lisilo oxidasa), las fibras de colágeno tienen una notable fuerza de tracción, pero no mucha elasticidad. La elastina también presenta muy abundantes enlaces cruzados gracias a la actividad de la lisilo oxidasa, pero se diferencia en sus grandes segmentos hidrófobos, que forman una configuración globular densa en reposo. A medida que se estira, los dominios hidrófobos se abren, pero los enlaces cruzados mantienen la integridad del tejido; la liberación de la tensión de estiramiento permite el repliegue de los dominios hidrófobos de las proteínas. **B.** Estructura del proteoglucano. Los glúcidos sulfatados con carga muy negativa situados sobre las «cerdas» del proteoglucano reclutan sodio y agua para generar una matriz viscosa, pero compresible. **C.** Regulación de la actividad del factor de crecimiento de fibroblastos básico (bFGF, FGF-2) por parte de la MEC y proteoglucanos celulares. El sulfato de heparano se une al bFGF secretado en la MEC. El sindecano es un proteoglucano de la superficie celular con una proteína central transmembrana y cadenas laterales extracelulares de glucosaminoglucanos capaces de unirse al bFGF, con una cola citoplásmica que interacciona con el citoesqueleto de actina intracelular. Las cadenas laterales de sindecano se unen al bFGF liberado de la MEC dañada, facilitando así una interacción concentrada con receptores de la superficie celular.

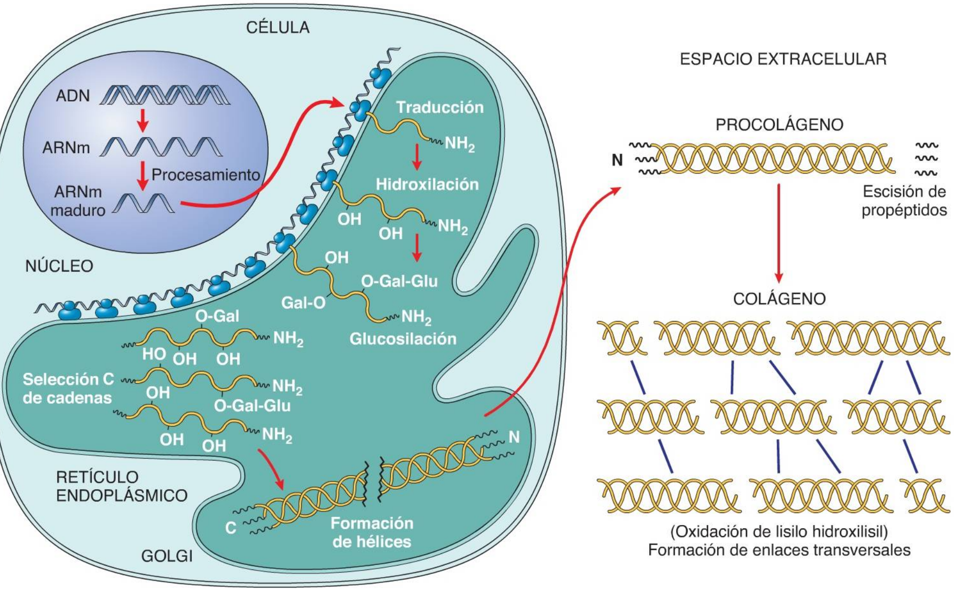


Figura 1-15 Biosíntesis del colágeno. Las cadenas α que forman la molécula del colágeno fibrilar se sintetizan como procadenas α precursoras, con grandes regiones polipeptídicas globulares que flanquean el dominio central en triple hélice. Tras la hidroxilación de prolina y lisina, y glucosilación de lisina en el retículo endoplásmico, tres cadenas de procolágeno se alinean para formar la hélice triple. En todos los colágenos fibrilares, el propéptido C se elimina completamente por endoproteinasas tras la secreción, y los dominios de tipo bastón con hélices triples se polimerizan de forma escalonada hasta alcanzar una disposición fibrilar. Después de la secreción, el colágeno logra estabilidad lateral a través de enlaces transversales en los que participan la lisilo oxidasa y los residuos hidrolizados anteriormente. Los defectos de la secuencia primaria, del procesamiento por la procolágeno-endopeptidasa, hidroxilación o formación de enlaces transversales pueden dar lugar a tejidos conjuntivos débiles. Los tejidos específicos (p. ej., vasos sanguíneos, piel, huesos, ligamentos) afectados por esos trastornos dependen del tipo de colágeno predominante en dicho tejido.

- *Geles hidratados en agua,* por ejemplo hialuronano y proteoglucanos, que aportan resistencia a la compresión y lubricación.
- *Glucoproteínas adhesivas,* que conectan los elementos de la MEC entre sí y con las células.

Colágenos. Los colágenos están compuestos característicamente por tres cadenas polipeptídicas distintas trenzadas en una triple hélice a modo de cuerda (fig. 1-15). Se han identificado unos 30 tipos de colágeno, algunos de ellos exclusivos de células y tejidos específicos.

- Algunos tipos de colágeno (p. ej., colágenos de tipo I, II, III y V) forman fibrillas lineales estabilizadas por enlaces de hidrógeno entre las cadenas; estos *colágenos fibrilares* constituyen una proporción significativa del tejido conjuntivo en estructuras tales como hueso, tendones, cartílago, vasos sanguíneos y piel, así como en heridas en curación y, especialmente, cicatrices. La fuerza de tensión de los colágenos fibrilares deriva de los enlaces cruzados laterales entre las hélices triples, formados por enlaces covalentes facilitados por la actividad de la lisilo oxidasa. Como este proceso depende de la vitamina C, los niños con carencia de ascorbato tienen deformidades esqueléticas, y las personas con déficit de vitamina C a cualquier edad sangran fácilmente por la debilidad de la membrana basal de las paredes vasculares y cicatrizan mal. Los defectos genéticos de los colágenos causan distintas enfermedades, por ejemplo, *osteogenia imperfecta* y ciertas formas del *síndrome de Ehlers-Danlos* (v. capítulo 5).
- Los colágenos *no fibrilares* podrían contribuir a las estructuras de las membranas basales planas (colágeno de tipo IV); ayudan a regular los diámetros de las fibrillas de colágeno o las interacciones entre colágenos mediante los denominados colágenos asociados a fibrillas con hélices triples interrumpidas (FACIT, como el colágeno de tipo IX del cartílago); o proporcionan fibrillas de anclaje a la membrana basal localizada por debajo del epitelio escamoso estratificado (colágeno de tipo VII).

Elastina. La capacidad de los tejidos de recomponerse y recuperar su forma tras una deformación física está determinada por la elastina (v. fig. 1-14). Esto resulta especialmente importante en las válvulas cardíacas y los grandes vasos sanguíneos (que tienen que albergar un flujo pulsátil recurrente), así como en el útero, la piel y los ligamentos. Morfológicamente, las fibras elásticas están constituidas por un núcleo central de elastina con una red de tipo malla asociada compuesta por fibrilina. Esta última relación explica en parte por qué los defectos en la síntesis de fibrilinas causan anomalías esqueléticas y debilidad de la pared aórtica, como sucede en el síndrome de Marfan (v. capítulo 5).

Hialuronano y proteoglucanos (v. fig. 1-14). Los proteoglucanos forman geles compresibles muy hidratados que confieren resistencia ante las fuerzas de compresión; en el cartílago articular, los proteoglucanos también constituyen una capa de lubricación entre las superficies óseas adyacentes. Están formados por polisacáridos alargados, llamados *glucosaminoglu-*

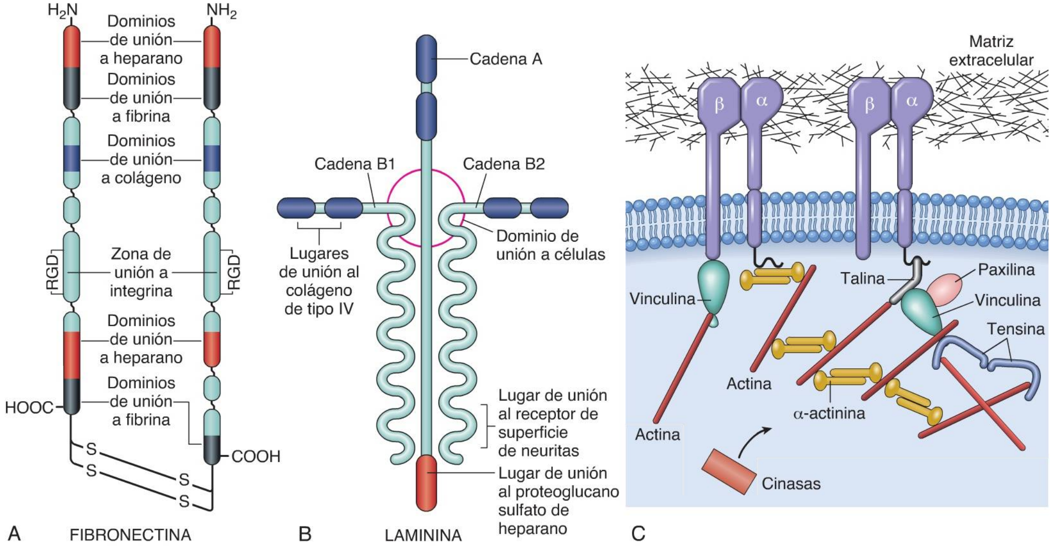


Figura 1-16 Interacciones entre células y matriz extracelular (MEC): señales mediante glucoproteínas adhesivas e integrinas. **A.** La *fibronectina* consiste en un dímero unido por enlaces disulfuro con varios dominios definidos que permiten su unión a la MEC y las integrinas, estas últimas a través de residuos de arginina-glicina-ácido aspártico (RGD). **B.** La molécula de *laminina*, en forma de cruz, es uno de los componentes principales de las membranas basales; su estructura con múltiples dominios permite interacciones con colágeno de tipo IV, otros componentes de la MEC y receptores de superficie celulares. **C.** Integrinas y señales mediadas por integrinas en los complejos de adhesión focal. Cada receptor de integrina heterodimérica α-β es un dímero transmembrana que enlaza la MEC con el citoesqueleto intracelular. También está asociado a un complejo de moléculas conectoras (p. ej., vinculina y talina) capaces de reclutar y activar cinasas, que en último término desencadenan cascadas de señales anterógradas.

canos (ejemplos son el sulfato de queratano y el sulfato de condroitina), unidos a una proteína central; después se enlazan con un polímero largo de ácido hialurónico denominado *hialuronano,* en una forma que recuerda a las cerdas de un cepillo de tubos de ensayo. La carga tan negativa de los glúcidos sulfatados densamente dispuestos atrapa a los cationes (principalmente el sodio), que, a su vez, atraen agua por ósmosis; el resultado es una matriz viscosa parecida a la gelatina. Además de conferir compresibilidad a los tejidos, los proteoglucanos también sirven como reservorios de factores de crecimiento secretados a la MEC (p. ej., FGF y HGF). Algunos proteoglucanos son proteínas integrales de la membrana celular que participan en la proliferación, migración y adhesión de las células, por ejemplo, uniéndose a factores de crecimiento y quimiocinas, y logrando concentraciones locales elevadas de estos mediadores (v. fig. 1-14).

Glucoproteínas adhesivas y receptores de adhesión. Son moléculas estructuralmente diversas implicadas en la adhesión intercelular, unión de células a la MEC, e interacciones entre componentes de la MEC (fig. 1-16). Las glucoproteínas adhesivas prototípicas son *fibronectina* (un componente principal de la MEC intersticial) y *laminina* (elemento primordial de la membrana basal). Las *integrinas* son representantes de los receptores de adhesión, también conocidos como moléculas de adhesión celular (CAM); las CAM también incluyen inmunoglobulinas, cadherinas y selectinas.

- *Fibronectina:* es un heterodímero grande (450 kDa), unido por enlaces disulfuro, presente en formas tisulares y plasmáticas; es sintetizado por distintas células, como fibroblastos, monocitos y endotelio. La fibronectina posee dominios específicos capaces de unirse a determinados componentes de la MEC (p. ej., colágeno, fibrina, heparina y proteoglucanos), y también a integrinas (v. fig. 1-16). En las heridas en cicatrización, la fibronectina tisular y plasmática aporta el andamiaje para el depósito posterior de MEC, la angiogenia y la reepitelización.
- *Laminina:* es la glucoproteína más abundante en las membranas basales. Se trata de un heterodímero de 820 kDa en forma de cruz que conecta las células a componentes de la MEC subyacente, como colágeno de tipo IV y sulfato de heparano (v. fig. 1-16). Además de mediar la unión a la membrana basal, la laminina modula la proliferación, diferenciación y motilidad de las células.
- *Integrinas:* constituyen una gran familia de glucoproteínas heterodiméricas transmembrana (compuestas por subunidades α y β) que permiten a las células unirse a componentes de la MEC, como laminina y fibronectina, enlazando así funcional y estructuralmente el citoesqueleto intracelular con el mundo exterior. Las integrinas de la superficie de los leucocitos también son esenciales para mediar la adhesión firme y migración a través del endotelio en las zonas de inflamación (v. capítulo 3), y resultan clave en la agregación plaquetaria (v. capítulo 4). Las integrinas se unen a componentes de la MEC a través de un residuo tripeptídico de arginina-glicina-ácido aspártico (abreviado RGD). Además de aportar enlaces focales a sustratos subyacentes, la unión mediante receptores de integrina es capaz, asimismo, de desencadenar cascadas de señales que afectan a la locomoción, proliferación, forma y diferenciación de las células (v. fig. 1-16).

Mantenimiento de las poblaciones celulares

Proliferación y ciclo celular

La proliferación celular es fundamental para el desarrollo, el mantenimiento de la homeostasia tisular en estado de equilibrio y el reemplazo de células muertas o dañadas. Los elementos clave de la proliferación celular son replicación exacta del ADN acompañada de la síntesis coordinada de los demás componentes celulares, seguida del reparto equitativo del ADN y otros elementos celulares (p. ej., orgánulos) a las células hijas mediante la mitosis y citocinesis.

La secuencia de procesos que culmina en la división celular se denomina *ciclo celular;* está compuesto por las fases G_1 (*crecimiento* presíntesis; del inglés *growth*), S (*síntesis* de ADN), G_2 (*crecimiento* premitosis) y M *(mitosis)* (fig. 1-17). De las células quiescentes que no están activamente en ciclo se dice que están en fase G_0. Las células pueden pasar a G_1 desde la reserva de células quiescentes en G_0, o bien tras completar una tanda de mitosis, como sucede en aquellas que se replican continuamente. Cada fase exige completar el paso anterior, así como la activación de los factores necesarios (v. más adelante); la falta de fidelidad en la replicación el ADN o la carencia de factores condiciona la detención en los distintos puntos de transición.

El ciclo celular está regulado por activadores e inhibidores. La progresión en el ciclo celular está impulsada por proteínas denominadas *ciclinas,* así nombradas por la naturaleza cíclica de su producción y degradación, y enzimas asociadas a ciclinas llamadas *cinasas dependientes de ciclinas* (CDK) (fig. 1-18). Las CDK adquieren la capacidad de fosforilar proteínas (es decir, actividad cinasa), formando complejos con las ciclinas relevantes. El aumento transitorio de la síntesis de una ciclina concreta provoca una mayor actividad cinasa de su pareja CDK; a medida que la CDK completa su ronda de fosforilación, la ciclina asociada se degrada y la actividad de la CDK disminuye. Así pues, como las concentraciones de ciclinas suben y bajan, la actividad de las CDK asociadas aumenta y disminuye correspondientemente.

Se han identificado más de 15 ciclinas; las ciclinas D, E, A y B aparecen secuencialmente durante el ciclo celular y se unen a una o más CDK. Por tanto, el ciclo celular puede considerarse una carrera de relevos en la que cada relevo está regulado por un grupo diferente de ciclinas: cuando un conjunto de ciclinas sale de la pista, el siguiente ocupa su puesto.

En el ciclo celular existen mecanismos de vigilancia preparados para detectar daño del ADN o los cromosomas. Estos *puntos de control* de la calidad aseguran que las células con imperfecciones genéticas no completen la replicación. Por tanto, el punto de control G_1-S supervisa la integridad del ADN antes de dedicar irreversiblemente los recursos celulares a su replicación. En etapas posteriores del ciclo celular, el punto de restricción G_2-M garantiza que la replicación genética ha sido precisa antes de que la célula llegue a dividirse. Cuando las células detectan irregularidades en el ADN, la activación del punto de control demora la progresión en el ciclo celular y acciona los mecanismos de reparación del ADN. Si la alteración genética es demasiado grave para repararse, la célula sufrirá apoptosis; otra posibilidad es que entre en un estado de no replicación llamado *senescencia,* fundamentalmente a través de mecanismos dependientes de p53 (v. más adelante).

El refuerzo de los puntos de control del ciclo celular es la misión de los *inhibidores de CDK (CDKI);* lo consiguen modulando la actividad del complejo CDK-ciclina. Existen varios CDKI distintos:

- Una familia, compuesta por tres proteínas llamadas *p21* (CDKN1A), *p27* (CDKN1B) y *p57* (CDKN1C), inhibe ampliamente múltiples CDK.
- La otra familia de proteínas CDKI tiene efectos selectivos sobre las ciclinas CDK4 y CDK6; estas proteínas se denominan *p15* (CDKN2B), *p16* (CDKN2A), *p18* (CDKN2C) y *p19* (CDKN2D).

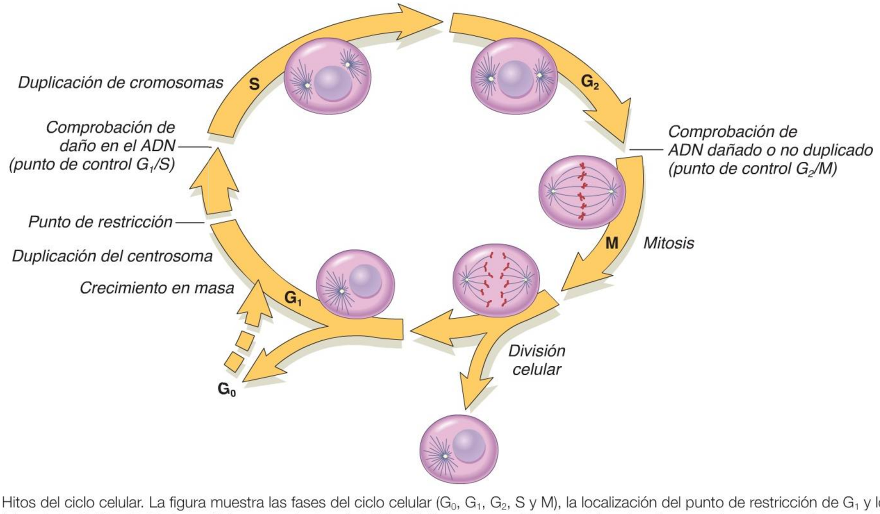


Figura 1-17 Hitos del ciclo celular. La figura muestra las fases del ciclo celular (G_0, G_1, G_2, S y M), la localización del punto de restricción de G_1 y los puntos de control del ciclo celular G_1/S y G_2/M. Las células procedentes de tejidos lábiles, como epidermis y tubo digestivo, pueden estar continuamente en ciclo; las células estables, hepatocitos por ejemplo, están quiescentes, pero son capaces de entrar en el ciclo celular; las células permanentes, como neuronas y miocitos cardíacos, han perdido la capacidad de proliferar. (Modificado de Pollard TD, Earnshaw WC: Cell Biology. Philadelphia, Saunders, 2002.)

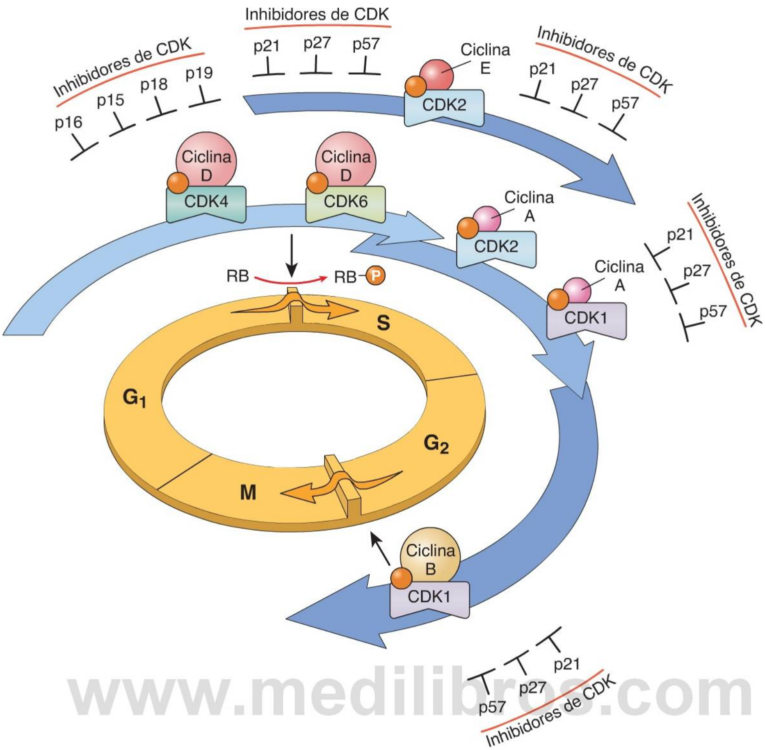


Figura 1-18 Ciclinas, cinasas dependientes de ciclinas (CDK) e inhibidores de las CDK en la regulación del ciclo celular. Las *flechas coloreadas* representan las fases del ciclo celular en las que están activos complejos ciclina-CDK específicos. Como se muestra, los complejos ciclina D-CDK4, ciclina D-CDK6 y ciclina E-CDK2 regulan la transición de G_1 a S fosforilando la proteína Rb (pRb). Los complejos ciclina A-CDK2 y ciclina A-CDK1 están activos en la fase S. El complejo ciclina B-CDK1 es esencial para la transición de G_2 a M. Dos familias de inhibidores de CDK pueden bloquear la actividad de las CDK y la progresión a lo largo del ciclo celular. Los denominados inhibidores INK4, compuestos por p16, p15, p18 y p19, actúan sobre los complejos ciclina D-CDK4 y ciclina D-CDK6. La otra familia de tres inhibidores, p21, p27 y p57, puede inhibir todas las CDK.

Un defecto en las proteínas CDKI del punto de control permite la división de células con ADN dañado, con la consiguiente aparición de células hijas mutadas con potencial de dar origen a tumores malignos.

Otro aspecto igualmente importante del crecimiento y la división celular es la biosíntesis de otros componentes de la célula necesarios para fabricar dos células hijas, como membranas y orgánulos. Al mismo tiempo que las señales del receptor del factor de crecimiento estimulan la progresión en el ciclo celular, también activan procesos que promueven modificaciones del metabolismo celular conducentes al crecimiento. La más notable de estas es el efecto Warburg, previamente mencionado, que se caracteriza por un aumento de la captación celular de glucosa y glutamina, incremento de la glucólisis y (en contra de lo que podría pensarse) reducción de la fosforilación oxidativa. Estas modificaciones se hacen permanentes en las células cancerosas y se describen con más detalle en el capítulo 7.

Células madre

Durante el desarrollo, las células madre dan lugar a todos los tejidos diferenciados; en el organismo adulto, las células madre reemplazan a las células dañadas y mantienen las poblaciones tisulares, mientras que las células individuales que las componen pasan a la senescencia replicativa debido al desgaste de los telómeros (descrito en el capítulo 2). Existe un equilibrio homeostático entre replicación, autorrenovación y diferenciación de las células madre, y muerte de células maduras plenamente diferenciadas (fig. 1-19). La relación dinámica entre las células madre y el parénquima con diferenciación terminal resulta especialmente obvia en el epitelio en división continua de la piel. Así, las células madre de la capa basal del epitelio se diferencian progresivamente a medida que migran a las capas superiores del epitelio, antes de morir y descamarse.

Las células madre se caracterizan por dos propiedades importantes:

- *Autorrenovación,* que permite a las células madre mantener su número.
- *División asimétrica,* por la que una célula hija entra en una vía de diferenciación y da lugar a células maduras, mientras que la otra permanece indiferenciada y conserva su capacidad de autorrenovación.

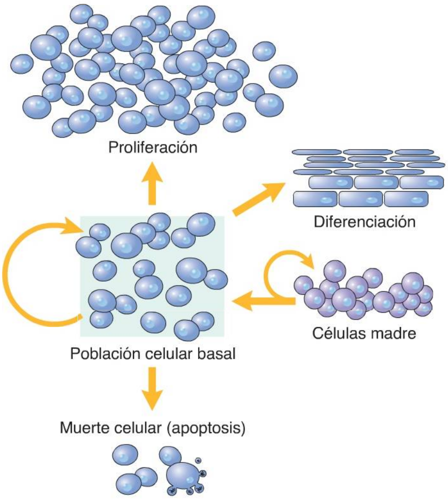


Figura 1-19 Mecanismos reguladores de las poblaciones celulares. El número de células puede modificarse por el aumento o la reducción de la tasa de producción de las células madre, la muerte celular debida a apoptosis o los cambios en las tasas de proliferación o diferenciación. (Modificado de McCarthy NJ, et al: Apoptosis in the development of the immune system: growth factors, clonal selection and bcl-2. Cancer Metastasis Rev 11:157, 1992.)

Aunque hay cierta tendencia en la bibliografía científica a dividir las células madre en distintos subgrupos, básicamente solo hay dos tipos:

- *Células madre embrionarias (células ES):* son las más indiferenciadas. Están presentes en la masa celular interna del blastocito, tienen una capacidad de renovación celular prácticamente infinita y pueden originar todas las células del organismo; por tanto, se les denomina *totipotenciales* (fig. 1-20). Aunque las células ES pueden mantenerse durante largos períodos sin diferenciarse, es posible, con las condiciones de cultivo adecuadas, inducirlas a formar células de las tres capas germinales, incluidas neuronas, músculo cardíaco, células hepáticas y de los islotes pancreáticos.
- *Células madre tisulares* (también llamadas *células madre adultas*): se encuentran íntimamente asociadas a las células diferenciadas de un tejido determinado. Normalmente están protegidas en el interior de microambientes tisulares especializados denominados *nichos de células madre*. Se ha demostrado la presencia de tales nichos en muchos órganos, incluido el encéfalo, donde las células madre nerviosas están presentes en la zona subventricular y la circunvolución dentada. Las células madre de la piel se encuentran en la región protuberante del folículo piloso, y en la córnea están en el limbo. Una serie de factores solubles y otras células de los nichos mantienen a las células madre quiescentes hasta que es necesaria la expansión y diferenciación de la reserva de precursores (fig. 1-21). Las células madre adultas tienen un repertorio limitado de células diferenciadas que pueden generar. Así pues, aunque las células madre adultas pueden mantener tejidos con recambio celular alto (p. ej., piel y tubo digestivo) o bajo (p. ej., corazón y encéfalo), las células madre adultas de un tejido determinado por lo general solo producen células que sean componentes normales de ese tejido.

Las células madre tisulares más estudiadas son las hematopoyéticas, que reponen continuamente todos los elementos celulares de la sangre a medida que se consumen. Las células madre hematopoyéticas pueden aislarse directamente en la médula ósea o bien en sangre periférica tras la administración de ciertos factores estimulantes de colonias (CSF), que inducen su liberación de los nichos de médula ósea. Aunque apenas se hace, es posible purificar las células madre hematopo-

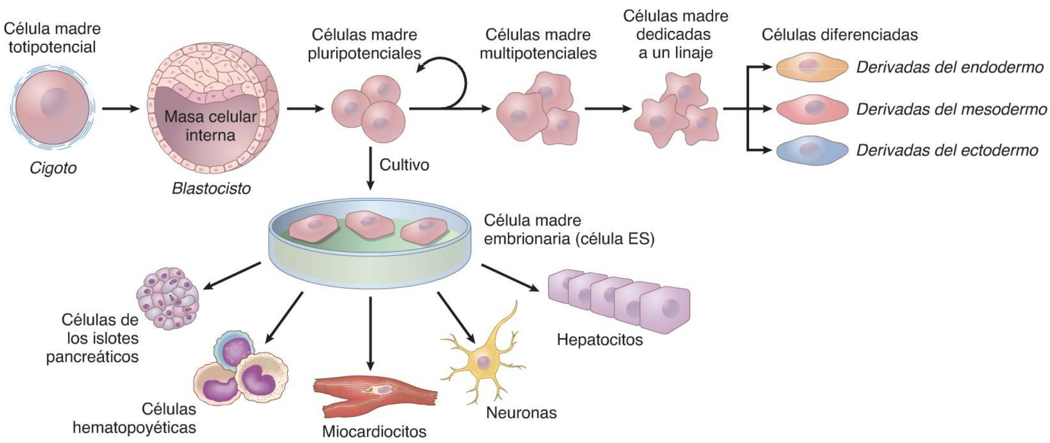


Figura 1-20 Células madre embrionarias. El cigoto, formado por la unión de espermatozoide y óvulo, se divide para formar un blastocisto, y la masa celular interna del blastocisto genera el embrión. Las células pluripotenciales de la masa celular interna, conocidas como células madre embrionarias (ES), pueden ser inducidas a diferenciarse en células de múltiples linajes. En el embrión, las células madre pluripotenciales se dividen de forma asimétrica para dar lugar a una reserva estable residual de células ES y para producir poblaciones con una capacidad de desarrollo progresivamente más restringida, que en último término generan células madre dedicadas a linajes específicos únicamente. Las células ES pueden cultivarse *in vitro* y ser inducidas para dar origen a células de los tres linajes.

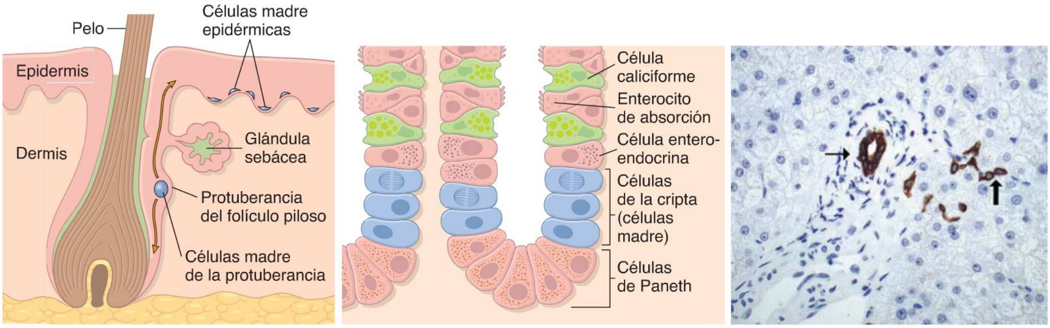


Figura 1-21 Nichos de células madre en distintos tejidos. **A.** Las células madre de la piel están situadas en el área protuberante del folículo piloso, las glándulas sebáceas y la capa inferior de la epidermis. **B.** Las células madre del intestino delgado se encuentran cerca de la base de las criptas, por encima de las células de Paneth. **C.** Las células madre del hígado *(células ovaladas)* se localizan en los conductos de Hering *(flecha gruesa),* estructuras que conectan los conductillos biliares *(flecha fina)* con los hepatocitos parenquimatosos. Las células de los conductos biliares y los conductos de Hering están resaltados por una tinción inmunohistoquímica para citoqueratina 7. (**C,** por cortesía de Tania Roskams, MD, University of Leuven, Belgium.)

yéticas hasta lograr su práctica homogeneidad basándose en marcadores de superficie celular y la capacidad de generar estirpes de células sanguíneas. Clínicamente, estas células madre se usan para repoblar médulas agotadas tras la quimioterapia (p. ej., en leucemias), o aportar precursores normales con el fin de corregir distintas alteraciones de las células sanguíneas (p. ej., drepanocitosis; v. capítulo 14).

Además de las células madre hematopoyéticas, la médula ósea (y, curiosamente, otros tejidos, como la grasa) también contiene una población de *células madre mesenquimatosas.* Estas son células multipotenciales capaces de diferenciarse a distintas células estromales, incluidos condrocitos (cartílago), osteocitos (hueso), adipocitos (grasa) y miocitos (músculo). Como estas células pueden expandirse hasta alcanzar un gran número y también son capaces de generar un microambiente localmente inmunodepresor (evitando así el rechazo), podrían ser una herramienta directa para fabricar el andamiaje celular estromal en la regeneración de tejidos.

Medicina regenerativa

La capacidad de identificar, aislar, expandir y trasplantar células madre ha dado lugar al nuevo campo de la medicina regenerativa. En teoría, la progenie diferenciada de células madre adultas o ES puede utilizarse para repoblar tejidos dañados o construir órganos completos con vistas a la sustitución. En concreto, suscitan mucho interés las oportunidades terapéuticas de restaurar tejidos dañados con baja capacidad regenerativa intrínseca, como el miocardio tras un infarto de miocardio o las neuronas después de un accidente cerebrovascular. Por desgracia, a pesar de que ha mejorado la capacidad de purificar y expandir las poblaciones de células madre, buena parte del entusiasmo inicial se ha visto atemperado por las dificultades encontradas en la introducción e *integración funcional* de las células de reemplazo en las zonas dañadas.

Otro posible problema es la inmunogenicidad de la mayoría de las células madre; aunque las células madre mesenquimatosas podrían ser débilmente inmunógenas, la mayoría de las demás células madre adultas, así como las células ES (provenientes de blastocistos fertilizados), expresan moléculas de histocompatibilidad (HLA) de los donantes de espermatozoides y óvulos que provocan el rechazo inmunológico por parte del anfitrión (v. capítulo 6). Por este motivo, se ha dedicado un gran trabajo a generar células que sean totipotenciales, como las células ES, pero que deriven del paciente en el que serán implantadas. Para conseguirlo, se ha identificado una serie de genes cuyos productos son (notablemente) capaces de reprogramar células somáticas hasta conseguir la «maternidad» de las células ES. Cuando se introducen esos genes en células plenamente diferenciadas (p. ej., fibroblastos), se generan *células madre pluripotenciales inducidas (células iPS)* (fig. 1-22). Como estas células derivan del propio paciente, su progenie diferenciada (p. ej., células β secretoras de insulina

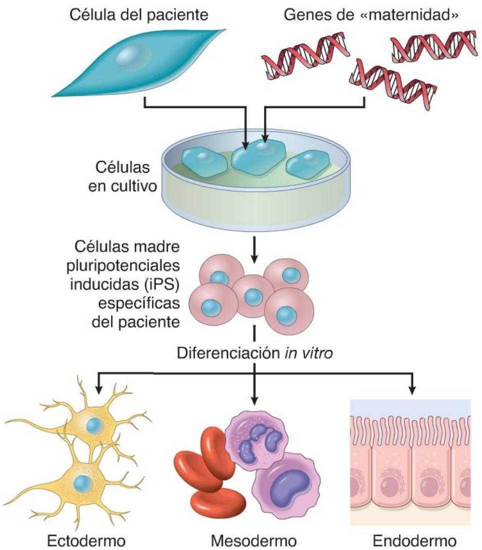


Figura 1-22 Producción de células madre pluripotenciales inducidas (células iPS). Los genes que confieren propiedades de célula madre se introducen en las células diferenciadas del paciente, dando lugar a células madre que pueden ser inducidas a diferenciarse en distintos linajes. (Modificado de Hochedlinger K, Jaenisch R: Nuclear transplantation, embryonic stem cells, and the potential for cell therapy. N Engl J Med 349:275-286, 2003.)

en una persona con diabetes) pueden prender sin provocar rechazo. Otro desarrollo reciente muy interesante es la edición genómica, proceso que emplea una nucleasa llamada Cas9 identificada inicialmente en procariotas que puede usarse junto con ARN guías denominados CRISPR para alterar o corregir selectivamente secuencias de ADN, como mutaciones causantes de enfermedades. Aunque las células iPS y la tecnología de Cas9 resultan muy prometedoras, aún está por ver si son realmente el Santo Grial de la regeneración tisular.

Comentarios finales. Este resumen de temas seleccionados de biología celular servirá de base para las próximas descripciones de patología, y volveremos a él a lo largo del texto. Los alumnos, no obstante, deben recordar que este resumen es intencionadamente breve, y es fácil encontrar más información acerca de algunos de los fascinantes temas aquí revisados en los manuales dedicados a la biología celular y molecular.

LECTURAS RECOMENDADAS

Genética y epigenética

Cech TR, Steitz JA: The noncoding RNA revolution—trashing old rules to forge new ones. *Cell* 157:77, 2014. *[Una revisión excelente de las funciones de los ARN no codificantes.]*

Hübner MR, Eckersley-Maslin MA, Spector DL: Chromatin organization and transcriptional regulation. *Curr Opin Genet Dev* 23:89, 2013. *[Buena descripción de la organización del genoma y las relaciones entre estructura y función de la cromatina que regulan la transcripción nuclear específica del tipo celular.]*

Jarovcevski M, Akbarian S: Epigenetic mechanisms in neurologic disease. *Nat Med* 18:1194, 2012. *[Visión de conjunto bien escrita sobre organización del genoma y regulación de la transcripción, centrándose específicamente en las enfermedades neurológicas.]*

Teperino R, Lempradl A, Pospisilik JA: Bridging epigenomics and complex disease: the basics. *Cell Mol Life Sci* 70:1609, 2013. *[Revisión introductoria de las bases epigenéticas de las enfermedades humanas.]*

Wang KC, Chang HY: Molecular mechanisms of long noncoding RNAs. *Mol Cell* 43:904, 2011. *[Una excelente revisión del universo, rápidamente creciente, de los ARN largos no codificantes, con descripción de su forma y función, y su misión de transductores de señales.]*

Mantenimiento celular

Andersson ER: The role of endocytosis in activating and regulating signal transduction. *Cell Mol Life Sci* 69:1755, 2011. *[Visión de conjunto de la endocitosis haciendo especial hincapié en su función moduladora de las señales intracelulares.]*

Choi AM, Ryter SW, Levine B: Autophagy in human health and disease. *N Eng J Med* 368:651, 2013. *[Magnífica revisión de los aspectos fisiológicos y fisiopatológicos de la autofagia.]*

English AR, Zurek N, Voeltz GK: Peripheral ER structure and function. *Curr Opin Cell Biol* 21:596, 2009. *[Visión de conjunto de la organización estructural del retículo endoplásmico y su relación con otros orgánulos celulares.]*

Guillot C, Lecuit T: Mechanics of epithelial tissue homeostasis and morphogenesis. *Science* 340:1185, 2013. *[Descripción actualizada de las interacciones celulares y las bases mecánicas del mantenimiento tisular.]*

Simons K, Sampaio JL: Membrane organization and lipid rafts. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 3:1, 2013. *[Buena revisión de los principios generales de la arquitectura de la membrana, con énfasis en la organización en dominios.]*

Wong E, Cuervo AM: Integration of clearance mechanisms: the proteasome and autophagy. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2:1, 2010 *[Visión de conjunto de las vías de degradación intracelulares, centrándose específicamente en la eliminación de componentes anómalos o aberrantes.]*

Metabolismo celular y función mitocondrial

Dang CV: Links between metabolism and cancer. *Genes Dev* 26:877, 2012. *[Una revisión excelente de las funciones metabólicas de las mitocondrias.]*

Kushnareva Y, Newmeyer DD: Bioenergetics and cell death. *Ann NY Acad Sci* 1201:50, 2010. *[Exposición global de la permeabilización de la membrana externa mitocondrial y sus funciones en la apoptosis y bioenergética.]*

Tait SW, Green DR: Mitochondria and cell death: outer membrane permeabilization and beyond. *Nat Rev Mol Cell Biol* 11:621, 2010. *[Revisión de la participación de las mitocondrias en las vías de muerte celular.]*

Activación celular

Deupi X, Kobilka B: Activation of G protein-coupled receptors. *Adv Protein Chem* 74:137, 2007. *[Buena visión de conjunto de los mecanismos fundamentales de activación de estos receptores.]*

Duronio RJ, Xiong Y: Signaling pathways that control cell proliferation. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 5:1, 2013. *[Revisión global excelente de las señales celulares y la proliferación.]*

Morrison DK: MAP kinase pathways. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 4:1, 2012. *[Revisión de las vías de señales de cinasas activadas por mitógenos.]*

Perona R: Cell signalling: growth factors and tyrosine kinase receptors. *Clin Transl Oncol* 8:77, 2011. *[Actualización sobre las vías de señales haciendo hincapié en cómo se desregulan en las neoplasias malignas.]*

Mantenimiento de las poblaciones celulares

Alvarado AS, Yamanaka S: Rethinking differentiation: stem cells, regeneration, and plasticity. *Cell* 157:110, 2014.

Fuchs E, Chen T: A matter of life and death: self-renewal in stem cells. *EMBO Rep* 14:39, 2013. *[Revisión académica sobre el marco de trabajo conceptual y bases experimentales de nuestro conocimiento sobre la renovación de células madre, utilizando las células madre cutáneas como paradigma.]*

Li M, Liu GH, Izpisua-Belmonte JC: Navigating the epigenetic landscape of pluripotent stem cells. *Nat Rev Mol Cell Biol* 13:524, 2012. *[Buena descripción de la regulación epigenética de la proliferación de células madre y su diferenciación posterior.]*

Página deliberadamente en blanco

Véase *TARGETED THERAPY* (TRATAMIENTO DIRIGIDO), disponible *online* en **www.studentconsult.com**

CAPÍTULO 2

Respuestas celulares al estrés y las agresiones tóxicas: adaptación, lesión y muerte

ÍNDICE DEL CAPÍTULO

Introducción a la patología

La patología se encarga del estudio de los cambios estructurales, bioquímicos y funcionales que tienen lugar en las células, los tejidos y los órganos afectados por la enfermedad. Mediante el uso de técnicas moleculares, microbiológicas, inmunológicas y morfológicas, la patología se plantea como objetivo explicar con detalle los motivos por los que los signos y síntomas son manifestados por el paciente, ofreciendo una base racional para la atención clínica y el tratamiento. Así pues, sirve como puente entre las ciencias básicas y la medicina clínica, y aporta el fundamento científico del conjunto de la medicina. En el capítulo 1 se han analizado los mecanismos celulares y moleculares que «definen» las células sanas. En el presente capítulo se conforma la base de conocimiento adecuada para analizar los mecanismos esenciales que subyacen a las diferentes formas de lesión y muerte celular.

Tradicionalmente, el estudio de la patología se divide en patología general y patología sistémica. La primera se ocupa de las reacciones habituales de las células y los tejidos ante los estímulos lesivos. Tales reacciones a menudo no son específicas de los tejidos: por ejemplo, la inflamación aguda que se produce en respuesta a las infecciones bacterianas determina una reacción muy similar en la mayoría de los tejidos. Por otra parte, la patología sistémica examina las alteraciones y los mecanismos subyacentes en las enfermedades específicas de los distintos órganos, como, por ejemplo, la cardiopatía isquémica. En este libro se tratan, en primer lugar, los principios de la patología general, analizando, a continuación, los procesos patológicos específicos que afectan a órganos o sistemas.

Los cuatro aspectos básicos del proceso patológico, que configuran la esencia de la patología, son su causa *(etiología)*, los mecanismos bioquímicos y moleculares de su desarrollo *(patogenia)*, las alteraciones estructurales de las células y los órganos del cuerpo *(cambios morfológicos)*, y las consecuencias funcionales de tales cambios *(manifestaciones clínicas)*.

***Etiología* o *causa*.** Aunque los factores generadores de enfermedad son muy numerosos, pueden agruparse en dos categorías fundamentales: los genéticos (p. ej., mutaciones heredadas y variantes génicas, o polimorfismos) y los adquiridos (p. ej., infecciones y factores nutricionales, químicos y físicos). La idea de que un agente etiológico es la causa de una enfermedad, desarrollada a partir del estudio de las infecciones y de los trastornos heredados causados por genes determinados, no es aplicable a la mayoría de las enfermedades. De hecho, la mayoría de las afecciones más habituales, como la ateroesclerosis y el cáncer, son multifactoriales y consecuencia de los efectos de diversos desencadenantes externos en personas genéticamente sensibles. La contribución relativa de la sensibilidad genética y de las influencias externas es variable para las distintas enfermedades.

***Patogenia*.** **El término *patogenia* hace referencia a la secuencia de episodios celulares, bioquímicos y moleculares que sucede a la exposición de las células o los tejidos a un agente lesional.** El estudio de la patogenia continúa siendo una de las áreas más importantes de la patología. Aun en los casos en los que la causa inicial es conocida (p. ej., infección o mutación), son numerosos pasos los que la separan de la expresión de la enfermedad. Así, para conocer los principios de la fibrosis quística, no solo es esencial saber cuáles son el gen defectuoso y el producto génico, sino también cuáles son los procesos bioquímicos y morfológicos que dan lugar a la formación de quistes y fibrosis en los pulmones, el páncreas y otros órganos. En realidad, como veremos en esta obra, se han identificado genes mutados que se correlacionan con una amplia variedad de enfermedades, a pesar de que las funciones de las proteínas codificadas y el modo en el que las mutaciones inducen la enfermedad (es decir, la patogenia) aún no se conocen con precisión. La profundización en la investigación de la genómica clínica permitirá asociar ciertas anomalías moleculares específicas con las manifestaciones patológicas, y favorecerá el uso de estos conocimientos para diseñar nuevos abordajes terapéuticos. Tales son las razones por las que el estudio de la patogenia nunca ha resultado más apasionante desde el punto de vista científico, ni más importante desde una perspectiva estrictamente médica.

***Cambios morfológicos*.** **Los cambios morfológicos se correlacionan con las alteraciones estructurales en células o tejidos características de una enfermedad o diagnósticas de un determinado proceso etiológico**. Tradicionalmente, la patología diagnóstica ha utilizado la morfología para determinar la naturaleza de la enfermedad y para seguir su progresión. Si bien la morfología continúa siendo uno de los pilares del diagnóstico, a lo largo de los años se han hecho patentes sus limitaciones. Por ejemplo, lesiones morfológicamente idénticas pueden derivar de mecanismos moleculares distintos. Ello resulta especialmente significativo en el estudio de los tumores. Cánceres de mama que son indiferenciables morfológicamente pueden presentar una evolución clínica, una respuesta terapéutica y un pronóstico muy diferentes. El análisis mediante técnicas como la secuenciación de la siguiente generación (v. capítulo 5) ha comenzado a poner de manifiesto diferencias genéticas que predicen el comportamiento de los tumores y su respuesta a los diferentes tratamientos. Los tratamientos dirigidos basados en las alteraciones moleculares se aplican de manera creciente en los casos de cáncer. En consecuencia, el campo de la patología diagnóstica se ha expandido, pasando a incluir enfoques de biología molecular y proteómica para el análisis de los estados de enfermedad.

***Alteraciones funcionales y manifestaciones clínicas*.** Las consecuencias finales de los cambios genéticos, bioquímicos y estructurales en células y tejidos son anomalías funcionales que generan las manifestaciones clínicas de la enfermedad (síntomas y signos) y condicionan su progresión (evolución clínica y pronóstico). Así pues, las correlaciones clínico-patológicas son fundamentales en el estudio de la enfermedad.

Virtualmente, todas las formas de enfermedad comienzan con la aparición de alteraciones moleculares o estructurales en las células. La noción de base celular de la enfermedad fue planteada por primera vez en el siglo XIX por Rudolf Virchow, conocido como el padre de la patología moderna; por consiguiente, comenzaremos nuestro análisis de la patología con el estudio de las causas, los mecanismos y las correlaciones morfológicas y bioquímicas de la *lesión celular*. La lesión de las células y la matriz extracelular conduce, en definitiva, a la *lesión de tejidos y órganos*, determinante de los patrones morfológicos y clínicos de la enfermedad.

Perspectiva general: respuestas celulares al estrés y los estímulos nocivos

La célula normal queda limitada a un espectro de función y estructura más bien restringido, por su estado de metabolismo, diferenciación y especialización, los condicionantes impuestos por las células vecinas, y la mayor o menor disponibilidad de sustratos metabólicos. No obstante, es capaz de satisfacer las demandas fisiológicas manteniendo un estado de equilibrio, llamado *homeostasia*. Las *adaptaciones* son respuestas funcionales y estructurales reversibles a los cambios en los estados fisiológicos (p. ej., embarazo) y a ciertos estímu-

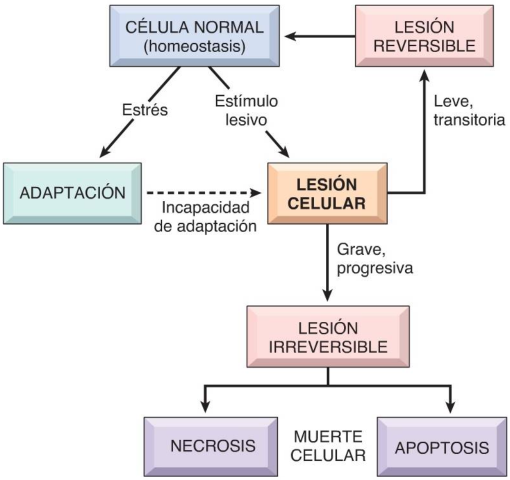


Figura 2-1 Fases de la respuesta celular al estrés y los estímulos lesivos.

Tabla 2-1 Respuestas celulares a la lesión

Naturaleza del estímulo lesivo	Respuesta celular
Estímulos fisiológicos alterados; algunos estímulos lesivos no mortales	Adaptaciones celulares
Aumento de la demanda y del estímulo (p. ej., por factores de crecimiento, hormonas)	Hiperplasia, hipertrofia
Reducción de nutrientes y de la estimulación	Atrofia
Irritación crónica (física o química)	Metaplasia
Aporte de oxígeno reducido; lesión química; infección microbiana	Lesión celular
Aguda y transitoria	Lesión reversible aguda Edema celular, cambio graso
Progresiva y grave (incluido daño del ADN)	Lesión irreversible → muerte celular Necrosis Apoptosis
Alteraciones metabólicas, genéticas o adquiridas; lesión crónica	Acumulaciones celulares; calcificación
Lesión acumulada submortal a lo largo de un período de vida prolongado	Envejecimiento celular

los patológicos, frente a los cuales se desarrollan estados nuevos, aunque de equilibrio alterado, en los que la célula consigue sobrevivir y mantener su función (fig. 2-1 y tabla 2-1). La respuesta adaptativa puede consistir en aumento del tamaño de las células (hipertrofia) y de la actividad funcional, incremento de su número (hiperplasia), disminución de su tamaño y su actividad metabólica (atrofia), o cambio en el fenotipo de dichas células (metaplasia). Es posible que, cuando la agresión sea eliminada, la célula recupere su estado original sin sufrir consecuencias perjudiciales.

Si los límites de la respuesta adaptativa se superan o si las células son expuestas a agentes lesivos o estrés, privadas de nutrientes esenciales o sometidas a alteraciones por mutaciones que afecten a los constituyentes celulares esenciales, se sucede una serie de episodios que definen lo que se conoce como lesión celular (v. fig. 2-1). La lesión celular es *reversible* hasta cierto punto, aunque, si el estímulo persiste o es lo suficientemente intenso desde el principio, la célula sufre una *lesión irreversible* y, en última instancia, se produce la *muerte celular*. La *adaptación*, la *lesión reversible* y la *muerte celular* pueden ser etapas de un deterioro progresivo que sucede a diversos tipos de agresiones. Por ejemplo, en respuesta a un incremento de las cargas hemodinámicas, el músculo cardíaco aumenta de tamaño, como forma de adaptación, y puede resultar lesionado como consecuencia de ello. Si la irrigación del miocardio se ve afectada o es inadecuada, en primer lugar el músculo sufre una lesión reversible, manifestada por ciertos cambios citoplásmicos (descritos más adelante). Sin embargo, con el tiempo, las células experimentan una lesión irreversible y mueren (fig. 2-2).

La *muerte celular,* resultado final de la lesión celular progresiva, es uno de los procesos más importantes en la evolución de la enfermedad de cualquier tejido u órgano. Obedece a diferentes causas, como isquemia (reducción del flujo de sangre), infección y toxinas. Asimismo, la muerte celular es un proceso normal y esencial en la embriogenia, el desarrollo de los órga-

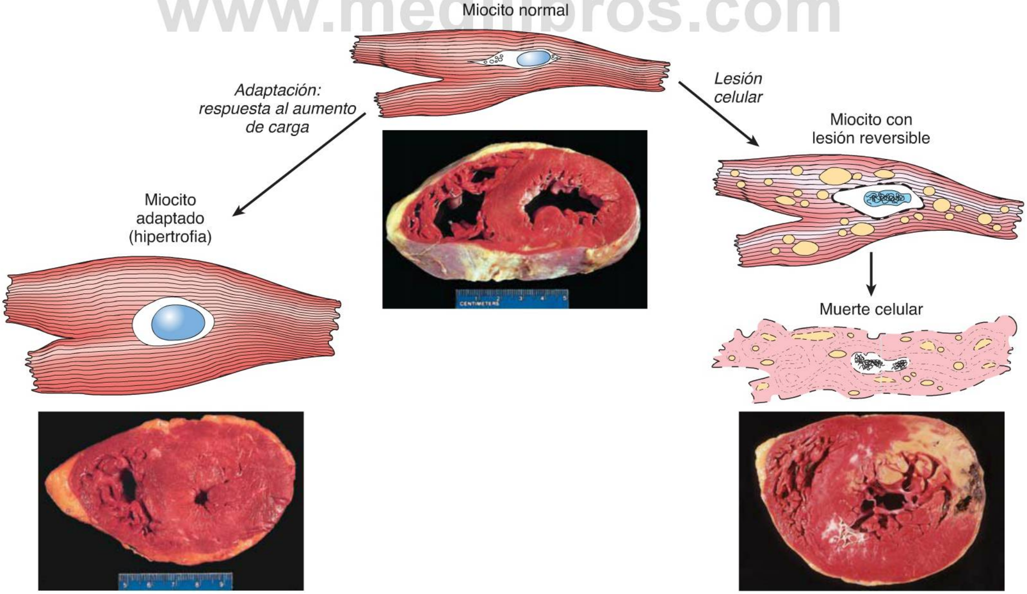


Figura 2-2 Relación entre células miocárdicas normales, adaptadas, con lesión reversible y muertas. Los tres cortes transversales del corazón se tiñeron con cloruro de trifeniltetrazolio, sustrato enzimático que tiñe de magenta el miocardio viable. La adaptación celular muestra hipertrofia miocárdica *(imagen inferior izquierda),* por incremento de la presión arterial, que requiere mayor esfuerzo de las células del miocardio. La adaptación conduce al engrosamiento de la pared ventricular izquierda (compárese con la del corazón normal). En el miocardio lesionado reversiblemente *(ilustración derecha)* hay alteraciones funcionales, en general sin cambios macro- o microscópicos, aunque en ocasiones con alteraciones citoplásmicas, como edema celular y acumulación de grasa. En la muestra con necrosis, una de las formas de muerte celular *(imagen inferior derecha),* la zona clara en el ventrículo izquierdo posterolateral corresponde a un infarto agudo de miocardio por disminución del flujo sanguíneo (isquemia).

nos y el mantenimiento de la homeostasia. Dicho proceso sigue dos vías principales: la *necrosis* y la *apoptosis.* La carencia de nutrientes provoca una respuesta celular adaptativa, llamada *autofagia,* que puede culminar también en muerte celular. Más adelante en este capítulo se incluye una descripción detallada de las vías que determinan la muerte celular.

Las agresiones de diferentes tipos inducen, en ocasiones, cambios celulares diferentes de los procesos típicos de adaptación, lesión y muerte celular (v. tabla 2-1). Las alteraciones metabólicas en las células y la lesión crónica subletal de las mismas se asocian a *acumulaciones intracelulares* de diversas sustancias, como proteínas, lípidos e hidratos de carbono. A menudo, el calcio forma depósitos en localizaciones de muerte celular, dando lugar a una *calcificación patológica.* Por último, el proceso normal de *envejecimiento* va acompañado de una serie de cambios morfológicos y funcionales característicos en las células.

El presente capítulo analiza, en primer término, el modo en el que las células se adaptan a las agresiones y, a continuación, las causas, mecanismos y consecuencias de las distintas formas de lesión celular aguda, incluidas la lesión celular reversible y la muerte celular. Concluye con otros tres procesos que afectan a las células y los tejidos: las acumulaciones intracelulares, la calcificación patológica y el envejecimiento celular.

Adaptaciones del crecimiento y la diferenciación celular

Las adaptaciones son cambios reversibles en tamaño, número, fenotipo, actividad metabólica o funciones de las células, en respuesta a cambios registrados en su entorno. Tales adaptaciones pueden adoptar diferentes formas.

Hipertrofia

El término «hipertrofia» hace referencia al aumento de tamaño de las células, como consecuencia del cual se registra un incremento de tamaño del órgano afectado. El órgano hipertrofiado no tiene nuevas células, sino células más grandes. Las mayores dimensiones de las células son debidas a la síntesis y el ensamblaje de componentes estructurales intracelulares adicionales. Las células con capacidad de respuesta pueden responder al estrés mediante hiperplasia (posteriormente descrita) e hipertrofia, mientras que en células que no se dividen (p. ej., las de las fibras miocárdicas), el aumento de la masa tisular se produce solo por hipertrofia. Son muchos los órganos en los que la hipertrofia y la hiperplasia coexisten, contribuyendo al incremento del tamaño de los mismos.

La hipertrofia puede ser *fisiológica* o *patológica.* La primera es causada por el aumento de la demanda funcional o estimulación por parte de hormonas y factores de crecimiento. Las células de músculo estriado del corazón y las del músculo esquelético tienen una capacidad de división limitada y responden al incremento de la demanda metabólica, sobre todo mediante hipertrofia. *El estímulo más habitual para la hipertrofia muscular es el aumento de la carga de trabajo.* Por ejemplo, los voluminosos músculos de los culturistas, conseguidos haciendo pesas, se desarrollan debido al aumento de tamaño de las fibras musculares individuales en respuesta al aumento de la demanda. En el corazón, el estímulo de la hipertrofia suele ser la sobrecarga hemodinámica crónica, debida a hipertensión o a válvulas defectuosas (v. fig. 2-2). En los dos tipos de tejido, las células musculares sintetizan más proteínas y aumentan el número de miofilamentos. Ello incrementa la fuerza que cada miocito genera, por lo que son mayores la fuerza y la capacidad de trabajo del músculo en su conjunto.

El gran crecimiento del útero durante el embarazo es un buen ejemplo del aumento de tamaño de un órgano inducido por hormonas, consecuencia, principalmente, de la hipertrofia de las fibras musculares (fig. 2-3). La hipertrofia uterina es estimulada por hormonas estrogénicas que actúan sobre el músculo liso a través de los receptores de estrógenos, lo que aumenta la síntesis de proteínas de músculo liso y el tamaño celular.

Mecanismos de la hipertrofia

La hipertrofia se debe a la mayor producción de proteínas celulares. La mayor parte de nuestro conocimiento sobre ella se basa en estudios del corazón. Hay gran interés por definir la base molecular de la hipertrofia, debido a que, a partir de un determinado punto, la hipertrofia cardíaca se convierte en un proceso inadaptado que puede culminar en insuficiencia car-

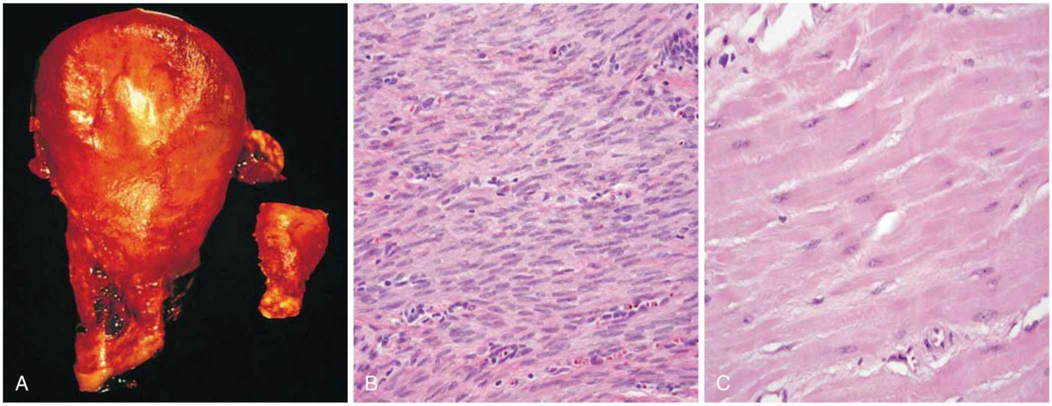


Figura 2-3 Hipertrofia fisiológica del útero durante el embarazo. **A.** Aspecto macroscópico de un útero normal *(derecha)* y un útero grávido (extirpado por hemorragia posparto) *(izquierda).* **B.** Pequeñas células fusiformes de músculo liso de un útero normal, en comparación con **C,** células gruesas del útero grávido, con el mismo aumento.

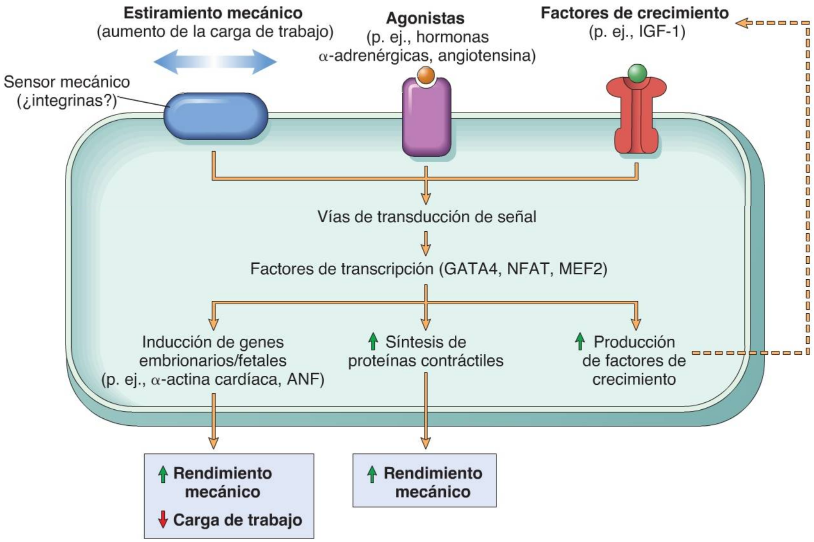


Figura 2-4 Mecanismos bioquímicos de la hipertrofia miocárdica. Se muestran las principales vías de señalización conocidas y sus efectos funcionales. Los sensores mecánicos parecen ser los mayores desencadenantes de la hipertrofia fisiológica, mientras que los agonistas y factores de crecimiento pueden ser más importantes en los estados patológicos. ANF, factor natriurético auricular; GATA4, factor de transcripción que se une a la secuencia GATA del ADN; IGF-1, factor de crecimiento insulínico 1; MEF2, factor potenciador de miocitos 2; NFAT, factor nuclear de linfocitos T activados.

díaca, arritmias y muerte súbita (v. capítulo 11). Las etapas básicas de la patogenia molecular en la hipertrofia cardíaca son tres:

- Acciones integradas de los sensores mecánicos (estimuladas por aumento de la carga de trabajo), factores de crecimiento (como el TGF-β, el factor de crecimiento insulínico 1 [IGF-1] o el factor de crecimiento de fibroblastos) y sustancias vasoactivas (p. ej., agonistas α-adrenérgicos, endotelina 1 y angiotensina II). En esta etapa, los propios sensores mecánicos inducen producción de factores de crecimiento y agonistas (fig. 2-4).
- Las señales que se originan en la membrana celular activan una compleja red de vías de transducción de señales. Dos de estas vías bioquímicas implicadas en la hipertrofia muscular son la de la fosfatidilinositol 3 cinasa (PI3K)/AKT (considerada la más importante en la hipertrofia fisiológica, p. ej., inducida por ejercicio) y la señalización anterógrada de receptores acoplados a proteínas G (inducida por varios factores de crecimiento y agentes vasoactivos, y que se considera más importante en la hipertrofia patológica).
- Estas vías de señalización activan un conjunto de factores de transcripción, como GATA4, factor nuclear de células T activadas (NFAT) y factor potenciador de miocitos 2 (MEF2). Estos factores de transcripción actúan de forma coordinada para aumentar la síntesis de las proteínas musculares responsables de la hipertrofia.

La hipertrofia también se asocia a un cambio de las proteínas contráctiles, de formas adultas a formas fetales o neonatales. Por ejemplo, durante la hipertrofia muscular, la isoforma α de la cadena pesada de miosina es reemplazada por la isoforma β, de contracción más lenta y mayor economía energética. Además, algunos genes que se expresan solo durante las primeras fases del desarrollo son reexpresados en células hipertróficas, y los productos de dichos genes participan en la respuesta celular al estrés. Por ejemplo, el gen del factor natriurético auricular es expresado tanto en la aurícula como en el ventrículo del corazón embrionario, mientras que tiende a regularse a la baja después del nacimiento. La hipertrofia cardíaca se asocia a aumento de la expresión del gen del factor natriurético auricular. Dicho factor es una hormona peptídica que causa secreción de sal por parte del riñón, disminuye la volemia y la presión arterial, y, en consecuencia, reduce la carga hemodinámica.

Cualesquiera que sean la causa y el mecanismo exactos de la hipertrofia cardíaca, en última instancia esta alcanza un límite más allá del cual el aumento de tamaño de la masa muscular ya no se consigue adaptar al aumento de la carga. En esta fase se registran diversos cambios regresivos en las fibras miocárdicas, los más importantes de los cuales son la lisis y la pérdida de elementos contráctiles miofibrilares. En casos extremos se produce muerte de miocitos. El resultado final de tales cambios es el desarrollo de insuficiencia cardíaca, en una secuencia de episodios que ilustra el modo en el que una adaptación a la agresión evoluciona y se convierte en lesión celular funcionalmente significativa, si el nivel de agresión no se reduce.

A fin de evitar tales consecuencias, hay varios fármacos inhibidores de las vías de señalización clave que afectan a los genes *NFAT*, *GATA4* y *MEF2*, y que se encuentran en las fases 1 o 2 de ensayo clínico.

Hiperplasia

La hiperplasia se define como aumento del número de células en un órgano o tejido en respuesta a un estímulo. Aunque la hiperplasia y la hipertrofia son procesos distintos, a menudo se producen simultáneamente y son desencadenadas por un mismo estímulo externo. La hiperplasia solo tiene lugar cuando el tejido contiene células con capacidad de división, para aumentar así el número de células. Puede ser fisiológica o patológica.

Hiperplasia fisiológica

La hiperplasia fisiológica debida a la acción de hormonas o factores de crecimiento se registra en diversas circunstancias: cuando existe necesidad de aumentar la capacidad funcional de órganos sensibles a hormonas, o bien cuando hay necesidad de un aumento compensatorio tras una lesión o una resección. Un buen ejemplo de hiperplasia hormonal es la proliferación de epitelio glandular de la mama femenina en la pubertad y durante el embarazo, habitualmente acompañada de aumento de tamaño (hipertrofia) de las células de ese epitelio. El ejemplo clásico de hiperplasia compensadora se asocia al estudio de la regeneración hepática. En personas que donan un lóbulo del hígado para trasplante, las células restantes proliferan, de manera que el órgano pronto crece hasta recuperar su tamaño original. Modelos experimentales de hepatectomía parcial han resultado de gran utilidad para definir los mecanismos que estimulan la regeneración del hígado (v. capítulo 3). La médula ósea destaca por su capacidad de experimentar una rápida hiperplasia en respuesta a la carencia de células sanguíneas diferenciadas terminales. Por ejemplo, en un contexto de hemorragia aguda o rotura prematura de eritrocitos (hemólisis), se activan circuitos de retroalimentación, que afectan al factor de crecimiento eritropoyetina y que estimulan el crecimiento de las células progenitoras eritrocíticas, permitiendo que la producción de eritrocitos aumente, multiplicándose hasta ocho veces. La regulación de la hematopoyesis se analiza más adelante en el capítulo 13.

Hiperplasia patológica

La mayoría de las formas de hiperplasia patológica son causadas por acciones excesivas o inapropiadas de hormonas o factores de crecimiento que actúan sobre células diana. La hiperplasia endometrial es un ejemplo de hiperplasia anómala inducida por hormonas. Normalmente, tras un período menstrual se registra un rápido brote de actividad proliferativa en el endometrio, que es estimulado por las hormonas hipofisarias y los estrógenos ováricos. El proceso es interrumpido por la elevación de las concentraciones de progesterona, habitualmente de 10 a 14 días antes del fin del período menstrual. No obstante, en algunos casos, el equilibrio entre estrógenos y progesterona se ve alterado, dando lugar a aumentos absolutos o relativos en la cantidad de estrógeno, con la consiguiente hiperplasia de las glándulas endometriales. Esta forma de hiperplasia patológica es una causa frecuente de sangrado menstrual anómalo. La hiperplasia prostática benigna es otro ejemplo habitual de hiperplasia patológica inducida en respuesta a la estimulación hormonal por acción de los andrógenos. Aunque estas formas de hiperplasia patológica son anómalas, el proceso se mantiene bajo control y la hiperplasia remite cuando la estimulación hormonal cesa. Como se indica en el capítulo 7, en el cáncer, los mecanismos de control del crecimiento celular se alteran o pierden su eficacia como consecuencia de aberraciones genéticas que determinan una proliferación descontrolada. *Así pues, aunque hiperplasia y cáncer son procesos diferentes, la hiperplasia patológica define un ámbito en el que es posible que se desarrollen con el tiempo proliferaciones cancerosas.* Por ejemplo, las pacientes con hiperplasia endometrial están expuestas a mayor riesgo de cáncer de endometrio (v. capítulo 22).

La hiperplasia es, por otra parte, una respuesta característica a ciertas *infecciones víricas,* como la del virus del papiloma, causante de verrugas cutáneas y diversas lesiones de las mucosas, compuestas por masas de epitelio hiperplásico. En este caso, los virus producen factores que interfieren con las proteínas del anfitrión reguladoras de la proliferación celular. Como en otras formas de hiperplasia, algunas de estas proliferaciones inducidas por virus son también precursoras de cáncer (v. capítulo 7).

Mecanismos de la hiperplasia

La hiperplasia es el resultado de una proliferación de células maduras inducida por factores de crecimiento y, en ciertos casos, debida al aumento del desarrollo de nuevas células a partir de células madre tisulares. Por ejemplo, tras una hepatectomía parcial, se producen en el hígado factores de crecimiento que se unen a receptores en las células supervivientes y activan vías de transmisión de señales, que estimulan la proliferación celular. Si la capacidad proliferativa de los hepatocitos se ve comprometida, como en ciertas formas de hepatitis que causan lesión celular, dichos hepatocitos pueden regenerarse a partir de células madre intrahepáticas. Las funciones de los factores de crecimiento y las células madre en la replicación celular y la hiperplasia tisular se analizan más detalladamente en el capítulo 3.

Atrofia

La atrofia se define como reducción del tamaño de un órgano o tejido por disminución de las dimensiones y el número de las células. Puede ser fisiológica o patológica. La *atrofia fisiológica* es habitual durante el desarrollo normal. Algunas estructuras embrionarias, como el notocordio y el conducto tirogloso, experimentan atrofia durante el desarrollo fetal. La disminución del tamaño del útero que se produce poco después del parto es otra forma de atrofia fisiológica.

La *atrofia patológica* obedece a diversas causas y puede ser local o generalizada. Entre las causas habituales cabe citar las siguientes:

- *Falta de actividad (atrofia por desuso).* Cuando un hueso fracturado se inmoviliza con una escayola o cuando un paciente queda postrado en cama, se produce una rápida atrofia del músculo esquelético. La reducción inicial del tamaño de las células es reversible una vez que se reanuda la actividad. Si la falta de uso es prolongada, las fibras de músculo esquelético disminuyen en número (debido a la apoptosis) y también en tamaño. La atrofia muscular va en ocasiones acompañada de un incremento de la resorción ósea, lo que determina una osteoporosis por desuso.
- *Pérdida de inervación (atrofia por desnervación).* El metabolismo y la función normales del músculo esquelético dependen de su inervación. La afectación de los nervios da lugar a atrofia de las fibras musculares inervadas por ellos (v. capítulo 27).
- *Disminución del riego sanguíneo.* La reducción gradual del riego sanguíneo de un tejido (isquemia) como consecuencia del lento desarrollo de una enfermedad oclusiva arterial causa atrofia de dicho tejido. En las etapas tardías de la vida adulta, el cerebro experimenta en ocasiones atrofia progresiva, fundamentalmente por disminución de la irrigación debida a ateroesclerosis (fig. 2-5). Ello determina la llamada *atrofia senil,* que afecta también al corazón.
- *Nutrición inadecuada.* La desnutrición proteínico-calórica pronunciada (marasmo) se asocia a uso de las proteínas del músculo esquelético como fuente de energía, una vez que se han agotado otras reservas, como las del tejido adiposo. Ello produce una reducción de la masa muscular (*caquexia;* v. capítulo 9). La caquexia también afecta a pacientes con enfermedades inflamatorias crónicas o cáncer. En el primer caso, se considera que la hiperproducción crónica de factor de necrosis tumoral (TNF), una citocina inflamatoria, es responsable de la supresión del apetito y del agotamiento de las reservas lipídicas, con la consiguiente atrofia muscular.

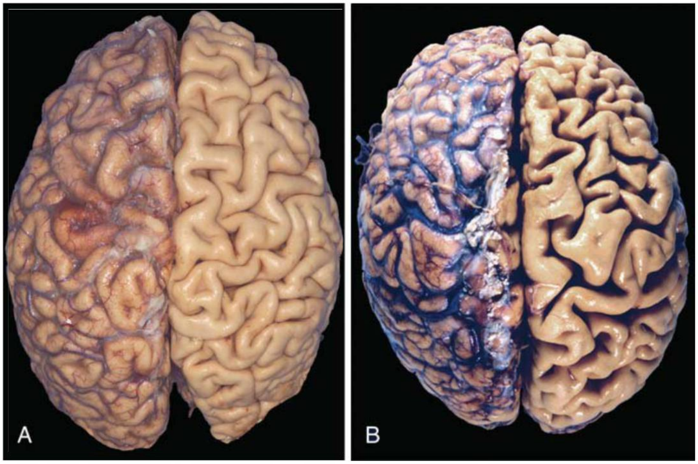


Figura 2-5 Atrofia. **A.** Cerebro normal de un adulto joven. **B.** Atrofia cerebral en un hombre de 82 años de edad con enfermedad cerebrovascular ateroesclerótica, que causa disminución de la irrigación. Se observa que la pérdida de sustancia cerebral estrecha las circunvoluciones y ensancha los surcos. Las meninges han sido retiradas de la mitad derecha de cada muestra, dejando al descubierto la superficie del cerebro.

- *Pérdida de estimulación endocrina.* Muchos tejidos que responden a las hormonas, como las mamas o los órganos reproductores, dependen de la estimulación endocrina para que su metabolismo y su función sean normales. La pérdida de estimulación estrogénica tras la menopausia determina la atrofia fisiológica del endometrio, el epitelio vaginal y las mamas.
- *Presión.* La compresión de los tejidos durante cualquier período de tiempo puede ser causa de atrofia. Un tumor benigno en expansión causa a menudo atrofia de los tejidos circundantes no afectados. En tal contexto, la atrofia se debe probablemente a cambios isquémicos por afectación del riego sanguíneo debida a la presión que ejerce la masa al expandirse.

Los cambios celulares fundamentales asociados a atrofia son idénticos en todos los casos arriba enumerados. La respuesta inicial es una disminución del tamaño de las células y de sus orgánulos, lo que reduce las necesidades metabólicas celulares en la medida suficiente como para permitir su supervivencia. En el músculo atrófico, las células contienen menos mitocondrias y miofilamentos y una menor cantidad de retículo endoplásmico rugoso (RER). Al compensar las demandas metabólicas celulares y los menores niveles de irrigación, nutrición o estimulación trófica, se consigue un nuevo equilibrio. *En la primera fase del proceso, las células y los tejidos atróficos ven reducida su función, si bien el grado de muerte celular es mínimo.* Sin embargo, la atrofia causada por riego sanguíneo progresivamente reducido puede evolucionar hasta que las células se vean lesionadas de manera irreversible y mueran, con frecuencia por apoptosis. La muerte celular por apoptosis también contribuye a la atrofia de órganos endocrinos tras la supresión hormonal.

Mecanismos de la atrofia

La atrofia es consecuencia de la disminución de la síntesis de proteínas y del aumento de su degradación en las células. La síntesis proteínica se reduce al hacerlo la actividad metabólica.

La degradación de las proteínas celulares se produce, sobre todo, mediante la vía de la ubicuitina-proteosoma. La carencia de nutrientes y el desuso activan las ubicuitina ligasas, que unen el pequeño péptido ubicuitina a las proteínas celulares y dirigen estas proteínas para que sean degradadas en los *proteosomas.* Se cree que esta vía es también responsable de la aceleración de la proteólisis observada en diversas alteraciones catabólicas, como la caquexia cancerosa. En numerosas situaciones, la atrofia va acompañada de un incremento de la *autofagia,* caracterizado por aparición de un mayor número de *vacuolas autofágicas.* La autofagia («comerse a sí mismo») es el proceso por el cual las células privadas de nutrientes se alimentan de sus propios componentes, intentando reducir la demanda nutricional para compensar la escasez de aporte energético. Algunos de los residuos celulares del interior de las vacuolas autofágicas pueden resistir la digestión y persistir en el citoplasma como *cuerpos residuales* rodeados por membrana. Un ejemplo de estos cuerpos lo constituyen los *gránulos de lipofuscina,* descritos más adelante en el capítulo. Cuando están presentes en cantidad suficiente, estos gránulos producen una coloración marrón en el tejido *(atrofia parda).* La autofagia se asocia a distintos tipos de lesión celular y se analiza con detalle más adelante.

Metaplasia

La metaplasia es un cambio reversible en el que un tipo celular diferenciado (epitelial o mesenquimatoso) es reemplazado por otro tipo de células. A menudo constituye una respuesta adaptativa en la que un tipo celular sensible a una determinada clase de agresión es sustituido por otra clase de células que soporte mejor las condiciones adversas.

La metaplasia epitelial más frecuente es la *sustitución de un epitelio cilíndrico por otro escamoso* (fig. 2-6), como sucede en las vías respiratorias como respuesta a la irritación crónica. En fumadores habituales, las células del epitelio cilíndrico ciliado normal de la tráquea y los bronquios son a menudo reemplazadas por células de epitelio escamoso estratificado. Los cálculos en los conductos excretores de las glándulas salivales, el páncreas o las vías biliares, normalmente revestidos de epitelio cilíndrico secretor, también pueden dar lugar a una metaplasia escamosa con sustitución por epitelio escamoso estratificado. La carencia de vitamina A (ácido retinoico) induce metaplasia escamosa en el epitelio respiratorio (v. capítulo 9). En todos

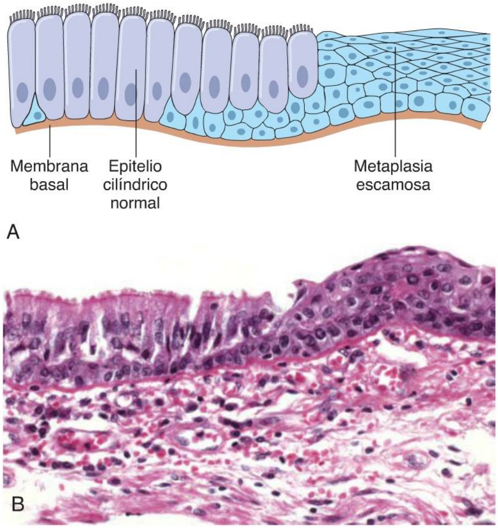


Figura 2-6 Metaplasia de epitelio cilíndrico a escamoso. **A.** Dibujo esquemático. **B.** Metaplasia de epitelio cilíndrico *(izquierda)* a escamoso *(derecha)* en un bronquio.

estos casos, el epitelio escamoso estratificado, más resistente, sobrevive en circunstancias en las que el epitelio cilíndrico especializado, más frágil, podría claudicar. Sin embargo, el cambio por células escamosas metaplásicas también tiene su coste. En las vías respiratorias, por ejemplo, aunque el revestimiento epitelial es resistente, se pierden importantes mecanismos de protección frente a la infección, como la secreción de moco y la acción ciliar del epitelio cilíndrico. Así pues, la metaplasia epitelial puede considerarse un arma de doble filo y, en la mayoría de los casos, implica cambios no deseables. Además, *las influencias que predisponen a la metaplasia, si son persistentes, pueden originar una transformación maligna en el epitelio metaplásico.* Así, una forma frecuente de cáncer de las vías respiratorias está compuesta por células escamosas, que pueden desarrollarse en áreas en las que el epitelio cilíndrico normal ha sido sustituido por epitelio escamoso.

También puede producirse una *metaplasia con sustitución de epitelio escamoso por epitelio cilíndrico,* como sucede en el *esófago de Barrett,* en el que el epitelio escamoso esofágico es reemplazado por células cilíndricas similares a las del intestino, como consecuencia del reflujo de ácido gástrico. En estas áreas se desarrollan en ocasiones cánceres, sobre todo glandulares (adenocarcinomas) (v. capítulo 17).

La *metaplasia de tejido conjuntivo* consiste en formación de cartílago, hueso o tejido adiposo (tejidos mesenquimatosas) en tejidos que normalmente no contienen estos elementos. Por ejemplo, a veces, tras una hemorragia intramuscular se forma hueso en el músculo, proceso denominado *miositis osificante.* Este tipo de metaplasia se ve menos claramente como respuesta adaptativa y puede deberse a una lesión celular o tisular.

Mecanismos de la metaplasia

La metaplasia no se debe a un cambio en el fenotipo de un tipo celular ya diferenciado, sino que es consecuencia de una reprogramación de células madre que se sabe que existen en los tejidos normales, o de células mesenquimatosas no diferenciadas presentes en el tejido conjuntivo. En un cambio metaplásico, estas células precursoras se diferencian siguiendo una nueva vía. La diferenciación de células madre de un linaje particular es producida por señales generadas por citocinas, factores de crecimiento y componentes de la matriz extracelular en el medio de las células. Estos estímulos externos promueven la expresión de genes que orientan a las células hacia una vía de diferenciación específica. Se observa un vínculo directo entre la desregulación del factor de transcripción y la metaplasia en los casos de carencia o exceso de vitamina A (ácido retinoico), causantes ambos de metaplasia. El ácido retinoico regula la transcripción de genes directamente por medio de los receptores de retinoides nucleares (v. capítulo 9), que pueden influir en la diferenciación de las progenitoras derivadas de células madre adultas. El modo en el que otras potenciales causas de estrés pueden producir metaplasia no se conoce, aunque está claro que, de algún modo, alteran la actividad de los factores de transcripción reguladores de la diferenciación.

CONCEPTOS CLAVE

Adaptaciones celulares al estrés

- **Hipertrofia:** aumento de tamaño de células y órganos, a menudo como respuesta al incremento de la carga de trabajo; es inducida por factores de crecimiento producidos en respuesta a tensión mecánica o estímulos de otra naturaleza: tiene lugar en tejidos sin capacidad de división.
- **Hiperplasia:** incremento del número de células en respuesta a hormonas y a otros factores de crecimiento; se produce en tejidos cuyas células son capaces de dividirse o que contienen abundantes células madre tisulares.
- **Atrofia:** disminución del tamaño de células y órganos por reducción del aporte de nutrientes o por desuso; asociada a disminución de la síntesis de bloques de constitución celular y al incremento del grado de degradación de los orgánulos celulares.
- **Metaplasia:** cambio en el fenotipo de células diferenciadas, a menudo como respuesta a irritación crónica, que hace que las células soporten mejor las agresiones; generalmente inducida por una vía de diferenciación alterada de las células madre adultas; da lugar a disminución de las funciones o a incremento de la propensión a la transformación maligna.

Perspectiva general de la lesión y la muerte celulares

Como se indicó al comienzo del capítulo, la lesión celular se produce cuando las células son sometidas a algún tipo de agresión o estrés de tal magnitud que no son capaces de adaptarse, o cuando son expuestas a agentes específicamente lesivos o padecen anomalías intrínsecas. La lesión puede evolucionar a lo largo de una fase reversible para culminar en la muerte celular (v. fig. 2-1).

- *Lesión celular reversible.* En las fases iniciales o en las formas leves de lesión, los cambios funcionales y morfológicos son reversibles cuando el estímulo perjudicial cesa. Los rasgos fundamentales de la lesión reversible son la fosforilación oxidativa reducida, con la consiguiente disminución de las reservas de energía en forma de trifosfato de adenosina (ATP), y el edema celular causado por cambios en las concentraciones de iones y por el aflujo de agua. Además, varios orgánulos intracelulares, como las mitocondrias o el citoesqueleto, pueden mostrar alteraciones.

- *Muerte celular.* Con el daño continuado, la lesión se convierte en irreversible, con lo que la célula no puede recuperarse y muere. *Históricamente, se han reconocido dos tipos principales de muerte celular, la necrosis y la apoptosis, diferenciadas por su morfología, sus mecanismos y sus funciones en la fisiología y en la enfermedad.*
  - La necrosis se considera una forma «accidental» y no regulada de muerte celular, causada por afectación de las membranas celulares y por pérdida de la homeostasia iónica. Cuando el daño de las membranas es importante, las enzimas lisosómicas penetran en el citoplasma y digieren la célula, dando lugar a un conjunto de cambios morfológicos definidos como necrosis. Los contenidos celulares escapan a través de la membrana plasmática dañada, pasando al espacio extracelular, en el que inducen una reacción en el anfitrión (inflamación). La necrosis es la forma de muerte celular propia de numerosas lesiones frecuentes, como las causadas por isquemia, exposición a toxinas, diversas infecciones y traumatismos.
  - A diferencia de lo que sucede en la necrosis, cuando el ADN o las proteínas de la célula resultan dañadas más allá del nivel de posible reparación, la propia célula se da muerte a sí misma mediante *apoptosis,* una forma de muerte celular que se caracteriza por disolución nuclear, fragmentación de la célula sin pérdida completa de la integridad de la membrana y eliminación rápida de los residuos celulares. Dado que el contenido de la célula no sale de ella, a diferencia de lo que sucede en la necrosis, no hay reacción inflamatoria. Desde el punto de vista mecanicista, se sabe que la apoptosis es un proceso altamente regulado, desarrollado a través de una serie de vías genéticas. Por ello, se designa en ocasiones como «muerte celular programada».
  - *Mientras que la necrosis siempre es un proceso patológico, la apoptosis interviene en múltiples funciones normales y no se asocia necesariamente a lesión celular.* A pesar de las manifestaciones morfológicas que diferencian la necrosis de la apoptosis, en la actualidad queda claro que la distinción mecanicista entre ambos fenómenos no es tan neta como antes se creía. En ciertos casos, la necrosis también es regulada por una serie de vías de transmisión de señales, en cualquier caso muy diferentes de las de la apoptosis. En otras palabras, en algunos casos la necrosis, como la apoptosis, también es una forma de muerte celular programada. Reconociendo esa semejanza, tales casos se designan como de *necroptosis,* noción que será analizada más adelante. A pesar de que existe cierto solapamiento potencial de mecanismos, aún resulta útil considerar por separado la necrosis y la apoptosis, las dos modalidades principales de muerte celular, debido a las diferentes circunstancias en las que se desarrollan.

Los rasgos morfológicos, mecanismos y significación de estas variantes de muerte celular son analizados con detalle más adelante en este capítulo. Antes se expondrán las causas de la lesión celular.

Causas de lesión celular

Las causas de lesión celular pueden ir desde la agresión física violenta, causada por ejemplo por un accidente automovilístico, hasta sutiles anomalías celulares, como una mutación que produce una carencia de una enzima vital y que afecta a la función metabólica normal. La mayoría de los estímulos lesivos quedan agrupados dentro de una de las siguientes categorías.

Restricción de oxígeno. La *hipoxia* es una carencia de oxígeno causante de lesión celular por respiración oxidativa aeróbica reducida. Es un motivo muy importante y frecuente de lesión y muerte celulares. Entre las *causas de hipoxia* se cuentan reducción del flujo sanguíneo *(isquemia),* oxigenación inadecuada de la sangre por insuficiencia cardiorrespiratoria y disminución de la capacidad de transporte de oxígeno de la sangre, como sucede en la anemia o la intoxicación por monóxido de carbono (en la que se forma carboxihemoglobina estable, que bloquea el transporte de oxígeno) o tras una hemorragia intensa. Dependiendo de la gravedad del estado hipóxico, las células pueden adaptarse, sufrir lesión o morir. Por ejemplo, si una arteria se estrecha, el tejido irrigado por ese vaso puede inicialmente reducir su tamaño contrayéndose (atrofia), mientras que una hipoxia más grave da lugar a lesión y muerte celulares.

Agentes físicos. Entre los agentes físicos potencialmente causantes de lesión celular se cuentan traumatismos mecánicos, temperaturas extremas (quemaduras y frío intenso), cambios repentinos de presión atmosférica, radiación y descargas eléctricas (v. capítulo 9).

Sustancias químicas y fármacos. La lista de productos químicos causantes de lesión celular es tan extensa que excede toda posibilidad de resumen. Los compuestos químicos simples, como la glucosa o la sal en concentraciones hipertónicas, pueden producir lesión celular directamente o por alteración del equilibrio electrolítico de las células. Incluso el oxígeno en concentraciones elevadas es tóxico. Cantidades mínimas de *sustancias venenosas,* como arsénico, cianuro o sales de mercurio, pueden dañar un número suficiente de células en minutos u horas, provocando su muerte. Otras sustancias potencialmente lesivas, habituales en nuestro entorno, son los contaminantes ambientales y del aire; los insecticidas y herbicidas; las sustancias causantes de riesgo industrial y ocupacional, como el monóxido de carbono y el amianto; las drogas ilegales y el alcohol, y un siempre creciente número de fármacos. Muchos de ellos se exponen con detalle en el capítulo 9.

Agentes infecciosos. Dentro de este grupo se engloban desde los virus submicroscópicos hasta helmintos como las tenias, de varios metros de longitud, pasando por rickettsias, bacterias, hongos y formas más desarrolladas de parásitos. Las modalidades de inducción de lesión de estos agentes biológicos son de la más diversa índole (v. capítulo 8).

Reacciones inmunológicas. El sistema inmunitario desempeña una función esencial en la defensa ante los patógenos infecciosos, aunque las reacciones inmunitarias también dan lugar a lesión celular. Las reacciones lesivas a los autoantígenos endógenos son responsables de enfermedades autoinmunitarias potencialmente graves (v. capítulo 6). Las reacciones inmunitarias a diversos agentes externos, como virus y sustancias procedentes del entorno, también son causas importantes de lesión celular y tisular (v. capítulos 3 y 6).

Alteraciones genéticas. Según se describe en el capítulo 5, anomalías genéticas tan evidentes como la presencia de un cromosoma adicional, como sucede en el síndrome de Down, o tan sutiles como la sustitución de un único par de bases, que determina una sustitución de aminoácidos, como se da en el caso de la drepanocitosis, pueden dar lugar a fenotipos clínicos muy característicos, manifestados de manera variable, en forma de malformaciones congénitas o de anemias. Los defectos genéticos inducen lesión celular por carencia de proteínas funciona-

les, como en el caso de las alteraciones enzimáticas en los errores congénitos del metabolismo, o bien por acumulación de ADN dañado o de proteínas mal plegadas, circunstancias todas ellas generadoras de muerte celular cuando se supera el límite de la reparación. Las variantes de secuencias de ADN frecuentes en las poblaciones humanas (polimorfismos) influyen asimismo en la sensibilidad de las células a la lesión por efecto de compuestos químicos y otras agresiones ambientales.

Desequilibrios nutricionales. Los desequilibrios nutricionales continúan siendo una de las principales causas de lesión celular. Las carencias proteínico-calóricas producen una aterradora cifra de muertes, sobre todo en las poblaciones más desfavorecidas. Las carencias de vitaminas específicas son un fenómeno común en todo el mundo (v. capítulo 9). Los problemas nutricionales pueden ser autoimpuestos, como en el caso de la anorexia nerviosa (inanición autoinducida). Paradójicamente, también el exceso de nutrientes se ha convertido en causa destacada de lesión celular. El exceso de colesterol predispone al desarrollo de ateroesclerosis, y la obesidad se asocia a una mayor incidencia de numerosas enfermedades importantes, como diabetes o cáncer. En EE. UU., por ejemplo, la ateroesclerosis es virtualmente endémica y la obesidad es un problema sanitario en constante expansión. Además de los problemas de infra- y sobrenutrición, la composición de las dietas influye, igualmente, en el desarrollo de diversas enfermedades.

Alteraciones morfológicas en la lesión celular

Resulta de utilidad describir las alteraciones básicas que se producen en células dañadas antes de analizar los mecanismos bioquímicos que determinan esos cambios. Todas las agresiones e influencias nocivas ejercen sus efectos, en primer lugar, a nivel molecular o bioquímico. Entre la agresión y los cambios morfológicos propios de la lesión o la muerte celular transcurre un intervalo de tiempo, cuya duración varía en función de la sensibilidad de los métodos utilizados para detectar tales

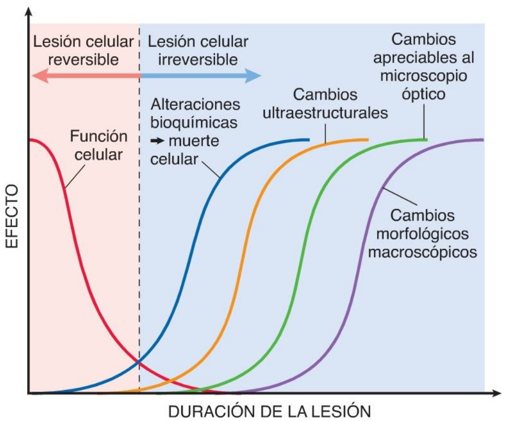


Figura 2-7 Desarrollo secuencial de los cambios bioquímicos y morfológicos en la lesión celular. Las células pueden perder su funcionalidad con rapidez tras el inicio de la lesión, aun manteniéndose viables, con daño potencialmente reversible. Es posible que una duración más prolongada de la lesión provoque lesión irreversible y muerte celular. Se ha de tener en cuenta que las alteraciones bioquímicas irreversibles pueden causar muerte celular, lo que suele preceder a cambios estructurales, apreciables al microscopio óptico, y a cambios morfológicos, visibles macroscópicamente.

Tabla 2-2 Características de la necrosis y la apoptosis

Característica	Necrosis	Apoptosis
Tamaño celular	Aumentado (edema)	Reducido (retracción)
Núcleo	Picnosis → cariorrexis → cariólisis	Formación de fragmentos de tamaño de nucleosoma
Membrana plasmática	Rota	Intacta; estructura alterada, en especial en la orientación de los lípidos
Contenido celular	Digestión enzimática; puede salir de la célula	Intacto: puede liberarse en cuerpos apoptósicos
Inflamación adyacente	Frecuente	No
Función fisiológica o patológica	Invariablemente patológica (culminación de lesión celular irreversible)	A menudo fisiológica: sirve para eliminar células no deseadas; puede ser patológica y alterar ciertas formas de lesión celular, sobre todo de daño del ADN

cambios (fig. 2-7). Con técnicas histoquímicas o ultraestructurales, los cambios se identifican minutos u horas después de la lesión. Sin embargo, cuando se emplean la microscopia óptica o el simple examen macroscópico, el tiempo que transcurre hasta la detección de los cambios puede ser sensiblemente más largo (de horas a días). Como resulta previsible, las manifestaciones morfológicas de la necrosis tardan más en desarrollarse que las del daño reversible. Por ejemplo, en la isquemia del miocardio, el edema celular es un cambio morfológico reversible que se puede producir en cuestión de minutos, evolucionando al estado de irreversibilidad en un plazo de 1 o 2 h. Sin embargo, es posible que los rasgos inconfundibles de muerte celular observados al microscopio óptico no se inicien hasta 4 a 12 h después del comienzo de la isquemia.

La secuencia de cambios morfológicos propios de la progresión de la lesión a la muerte celular se ilustra en la figura 2-8. La lesión reversible se caracteriza por edema generalizado de la célula y sus orgánulos, formación de vesículas, o bullas, en la membrana plasmática, desprendimiento de ribosomas del RE y condensación de la cromatina nuclear. Estos cambios morfológicos se asocian a disminución de la generación de ATP, pérdida de integridad de la membrana celular, defectos en la síntesis de proteínas, y alteración del citoesqueleto y el ADN. Dentro de ciertos límites, la célula puede reparar estas alteraciones y, si el estímulo lesivo remite, recuperar su estado normal. No obstante, la lesión persistente o excesiva hace que las células superen un, por lo demás poco definido, «punto de no retorno», lo que conduce a lesión irreversible y la *muerte celular*. Son varios los estímulos lesivos causantes de muerte celular por necrosis o apoptosis (tabla 2-2; v. fig. 2-8). El daño mitocondrial grave, con agotamiento de ATP y rotura de las membranas lisosómicas y plasmática, se asocia de manera característica a necrosis. Dicha necrosis tiene lugar en numerosas lesiones comunes, como las inducidas por isquemia, exposición a toxinas, diversas infecciones y traumatismos. La apoptosis tiene múltiples rasgos singulares (v. más adelante).

Lesión reversible

Dos son los rasgos de la lesión celular reversible que pueden identificarse al microscopio óptico: *el edema (hinchazón) celular* y el *cambio graso*. El edema celular se produce siempre que las células no son capaces de mantener la homeostasia de iones y líquidos y es consecuencia de la disfunción de las bombas iónicas dependientes de la energía en la membrana plasmática. El cambio graso sobreviene en lesio-

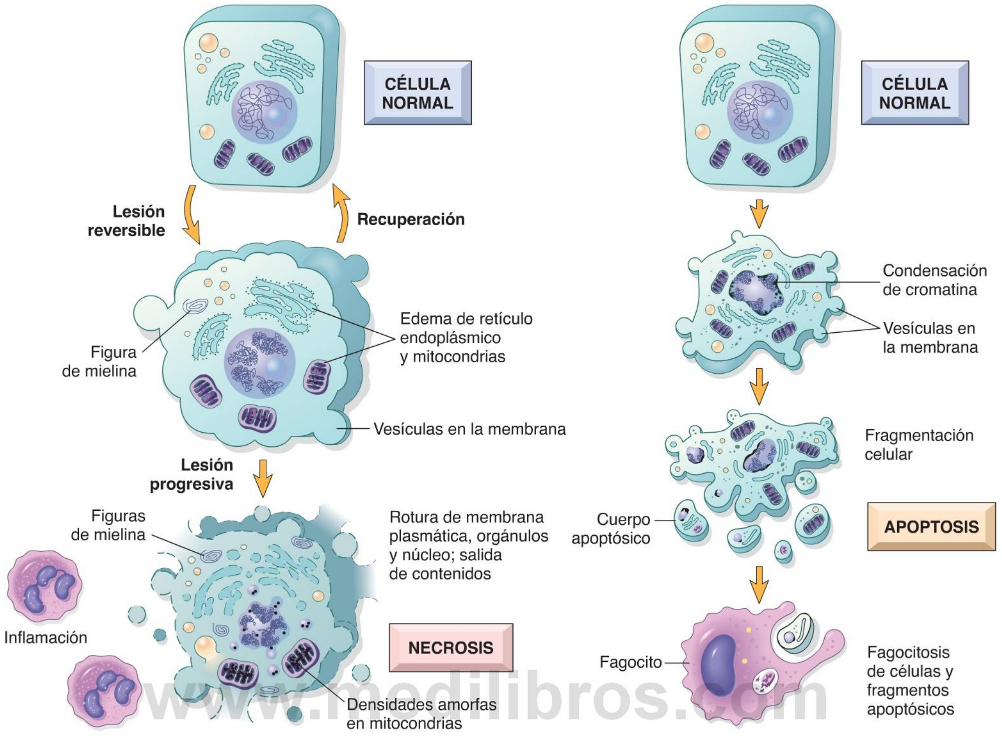


Figura 2-8 Ilustración esquemática de los cambios morfológicos en la lesión celular que culmina con necrosis o apoptosis.

nes hipóxicas y en diversas formas de lesión tóxica o metabólica. Se manifiesta por aparición de vacuolas lipídicas en el citoplasma. Se observa, principalmente, en células implicadas en el metabolismo de las grasas o dependientes de él, como los hepatocitos y las células del miocardio. Los mecanismos del cambio graso se tratan más adelante en este capítulo.

MORFOLOGÍA

El **edema, hinchazón o tumefacción celular,** es la primera manifestación de casi todas las formas de lesión de las células (fig. 2-9*B*). Se trata de un cambio morfológico difícil de apreciar al microscopio óptico, que resulta más evidente en un órgano completo. Cuando afecta a numerosas células, induce cierta palidez y aumento de la turgencia y el peso del órgano. En el examen microscópico es posible observar en el citoplasma pequeñas vacuolas transparentes, que son segmentos distendidos y desprendidos del RE. Este patrón de lesión no mortal se designa a veces como **cambio hidrópico** o **degeneración vacuolar.** El edema celular es reversible. En ocasiones, las células presentan, además, aumento de la tinción eosinófila, más pronunciada en la progresión hacia necrosis (descrita más adelante). Entre los cambios ultraestructurales de la lesión celular reversible (fig. 2-10*B*) se cuentan los siguientes:

1. **Alteración de la membrana plasmática,** con formación de vesículas y atrofia y pérdida de microvellosidades.
2. **Cambios mitocondriales,** con edema y aparición de pequeñas densidades amorfas.
3. **Dilatación del RE,** con desprendimiento de polisomas; a veces aparecen figuras de mielina intracitoplásmicas (v. más adelante).
4. **Alteraciones nucleares,** con desagregación de elementos granulares y fibrilares.

Necrosis

El aspecto morfológico de la necrosis y la necroptosis es consecuencia de la desnaturalización de las proteínas intracelulares y de la digestión enzimática de la célula mortalmente lesionada. Las células necróticas no mantienen la integridad de la membrana y su contenido a menudo se extravasa, en un proceso que induce inflamación del tejido circundante. Las enzimas que digieren la célula necrótica derivan de los lisosomas de las propias células en proceso de muerte y de los lisosomas de los leucocitos que intervienen como participantes en la reacción inflamatoria. La digestión del contenido celular y la respuesta del anfitrión pueden tardar horas en producirse, por lo que es posible que no haya cambios detectables en las células cuando, por ejemplo, un infarto de miocardio da lugar a muerte súbita. Las primeras evidencias histológicas de necrosis miocárdica no se manifiestan hasta entre 4 y 12 h después. Sin embargo, debido a la pérdida de integridad de la membrana plasmática, el músculo necrótico libera rápidamente enzimas y proteínas cardíacas específicas, que se detectan en sangre unas 2 h después de la necrosis celular miocárdica (v. capítulo 12).

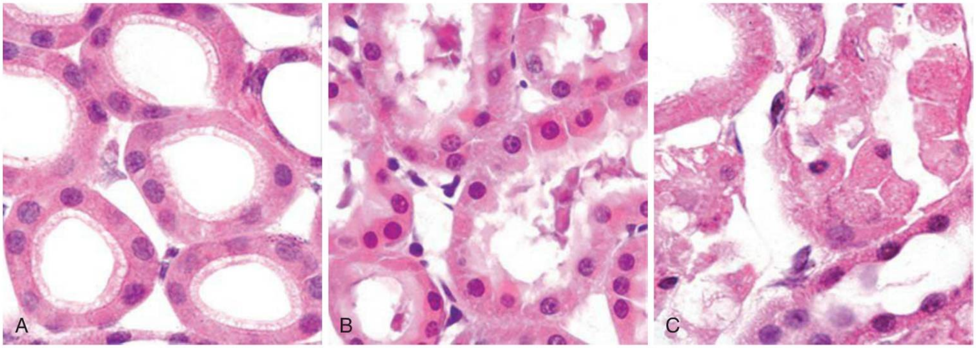


Figura 2-9 Cambios morfológicos en la lesión celular reversible y la necrosis. **A.** Túbulos renales normales con células epiteliales viables. **B.** Lesión isquémica temprana (reversible) que muestra vesículas superficiales, mayor eosinofilia del citoplasma y edema en algunas células. **C.** Necrosis (lesión irreversible) de las células epiteliales, con pérdida de núcleos, fragmentación de células y salida del contenido. Las características ultraestructurales de estas fases de la lesión celular se muestran en la figura 2-10. (Por cortesía de los Dres. Neal Pinckard y M. A. Venkatachalam, University of Texas Health Sciences Center, San Antonio, Texas.)

MORFOLOGÍA

Las células necróticas muestran **aumento de la eosinofilia** en las tinciones de hematoxilina y eosina (HyE), atribuible en parte a la pérdida de ARN citoplásmico (que fija el colorante azul, hematoxilina) y en parte a las proteínas citoplásmicas desnaturalizadas (que fijan el colorante rojo, eosina). La célula necrótica puede presentar un aspecto homogéneo más vítreo que las células normales, sobre todo por pérdida de partículas de glucógeno (v. fig. 2-9*C*). Cuando las enzimas han digerido los orgánulos citoplásmicos, el citoplasma adopta un aspecto vacuolizado y «apolillado». A veces, las células muertas son reemplazadas por masas de fosfolípidos, grandes y en forma de espiral, llamadas **figuras de mielina,** derivadas de las membranas celulares dañadas. Estos precipitados de fosfolípidos son a continuación fagocitados por otras células o degradados para formar ácidos grasos. La calcificación de tales residuos de ácidos grasos genera jabones de calcio. Así pues, las células muertas pueden quedar en última instancia calcificadas. Al microscopio electrónico, en las células necróticas se observan discontinuidades en las membranas plasmática y de los orgánulos, dilatación pronunciada de las mitocondrias, con aspecto de grandes densidades amorfas, figuras de mielina intracitoplásmicas, residuos amorfos y agregados de material de aspecto espumoso, probablemente asociado a proteínas desnaturalizadas (v. fig. 2-10*C*).

Los **cambios nucleares** se ajustan a uno de tres patrones posibles, derivados todos ellos de fragmentación inespecífica del ADN (v. fig. 2-9*C*). La basofilia de la cromatina puede disiparse **(cariólisis),** según una alteración que presumiblemente refleja pérdida de ADN por degradación enzimática a cargo de endonucleasas. Un segundo patrón (también observado en la muerte por apoptosis) es la **picnosis,** caracterizada por retracción nuclear y aumento de la basofilia. En este caso, la cromatina se condensa en una masa basófila sólida retraída. En el tercer patrón, conocido como **cariorrexis,** el núcleo picnótico sufre fragmentación. Con el paso del tiempo (1 o 2 días), el núcleo de la célula necrótica desaparece por completo.

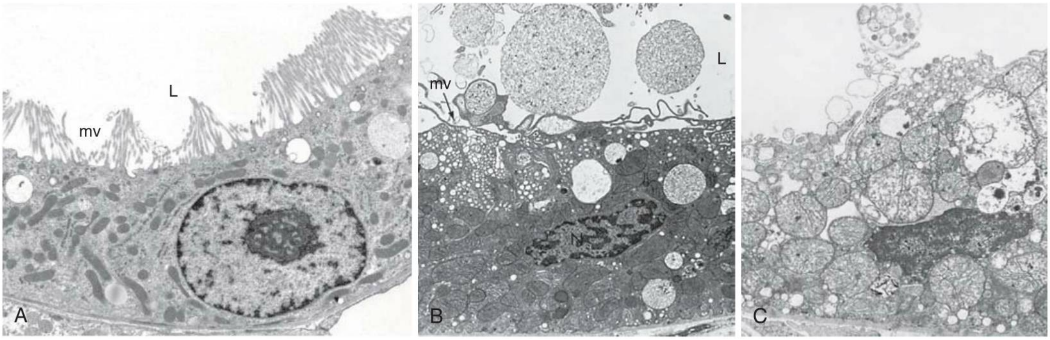


Figura 2-10 Características ultraestructurales de lesiones celulares reversibles e irreversibles (necrosis) en un riñón de conejo. **A.** Microfotografía electrónica de una célula epitelial normal de un túbulo renal proximal. Obsérvense las abundantes microvellosidades (mv) que revisten la superficie luminal (L). **B.** Célula epitelial de túbulo proximal que muestra una lesión celular temprana, debida a reperfusión tras isquemia. Las microvellosidades se han perdido y se han incorporado al citoplasma apical; se han formado vesículas, extruidas en la luz. Las mitocondrias se deberían hinchar durante la isquemia; con la reperfusión experimentan condensación rápida y se hacen electrodensas. **C.** Célula tubular proximal que muestra lesión tardía, previsiblemente irreversible. Obsérvese el significativo edema de las mitocondrias, que contienen depósitos electrodensos y que deben contener calcio precipitado y proteínas. Las microfotografías a mayor aumento deberían mostrar rotura de la membrana plasmática, y edema y fragmentación de los orgánulos. (**A,** por cortesía de la Dra. Brigitte Kaisslin, Institute of Anatomy, University of Zurich, Switzerland. **B, C,** por cortesía de la Dra. M. A. Venkatachalam, University of Texas Health Sciences Center, San Antonio, Texas.)

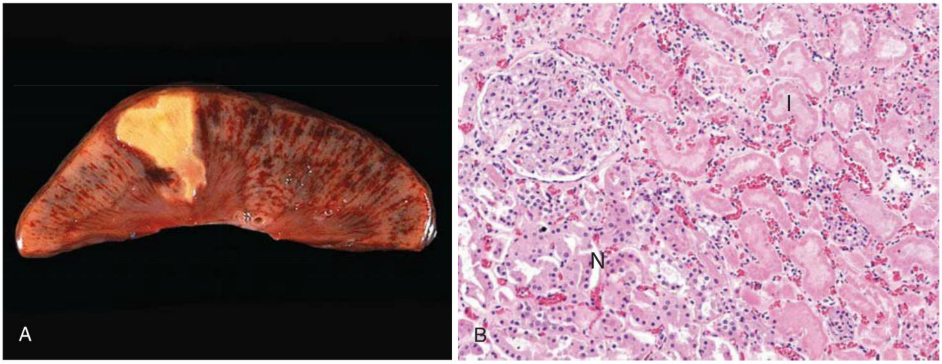


Figura 2-11 Necrosis coagulativa **A.** Infarto renal en forma de cuña (amarillo). **B.** Imagen microscópica del borde del infarto, con riñón normal (N) y células necróticas en el infarto (I) que muestran contornos celulares preservados, con pérdida de núcleos e infiltrado inflamatorio (observado como núcleos de células inflamatorias entre los túbulos necróticos).

Patrones de necrosis tisular

El análisis de la necrosis se ha centrado hasta ahora en los cambios que afectan a las células individuales. Cuando mueren numerosas células, se dice que el tejido u órgano está necrótico. Así, el infarto de miocardio es la necrosis de una porción del corazón inducida por muerte de muchas células miocárdicas. La necrosis de los tejidos presenta distintos patrones morfológicos, cuyo reconocimiento es importante, ya que ofrecen indicios sobre la posible causa subyacente. Aunque los términos que describen tales patrones están en cierta medida anticuados, se utilizan con frecuencia y sus implicaciones son empleadas a menudo por patólogos y profesionales clínicos.

MORFOLOGÍA

La **necrosis coagulativa** es una forma de necrosis en la que la arquitectura del tejido muerto queda preservada al menos algunos días (fig. 2-11). Los tejidos afectados presentan una textura firme. Presumiblemente, la lesión desnaturaliza no solo las proteínas estructurales, sino también las enzimas, con lo que se bloquea la proteólisis de las células muertas. Por ello, células eosinófilas anucleadas persisten durante días o semanas. En último término, las células necróticas son eliminadas por fagocitosis de los residuos celulares, leucocitos infiltrantes y digestión de células muertas a cargo de las enzimas lisosómicas de dichos leucocitos. La isquemia debida a obstrucción de un vaso puede dar lugar a necrosis coagulativa del tejido irrigado, en todos los órganos excepto el encéfalo. Un área localizada de necrosis coagulativa se denomina **infarto.**

A diferencia de la coagulativa, la **necrosis licuefactiva** se caracteriza por la digestión de las células muertas, lo que transforma el tejido en una masa viscosa líquida. Se registra en las infecciones bacterianas focales y, en ocasiones, en las fúngicas, ya que los microbios estimulan la acumulación de leucocitos y la liberación de enzimas por parte de estas células. El material necrótico, llamado **pus,** suele ser amarillento y de consistencia pastosa, debido a la presencia de leucocitos muertos. Por motivos que se desconocen, la muerte de células por hipoxia en el sistema nervioso central se manifiesta con frecuencia como necrosis licuefactiva (fig. 2-12).

La **necrosis gangrenosa** no corresponde a un patrón específico de muerte celular, aunque el término se emplea con frecuencia en la práctica clínica. Suele aplicarse a las extremidades, sobre todo a las inferiores, que han perdido la irrigación y experimentan necrosis (habitualmente coagulativa) que afecta a varios planos de tejido. Cuando hay una infección bacteriana superpuesta, la necrosis es más licuefactiva, por acción de las enzimas degradativas en las bacterias y por los leucocitos atraídos (produciendo la llamada **gangrena húmeda**).

La **necrosis caseosa** se registra más habitualmente en focos de infección tuberculosa (v. capítulo 8). El término «caseoso» (similar al queso) se correlaciona con el aspecto blanquecino y disgregable que adopta el área de necrosis (fig. 2-13). Al microscopio, el área aparece como una acumulación desestructurada de células fragmentadas o isadas y de residuos granulares amorfos englobados por un borde inflamatorio diferenciado. Esta apariencia es característica de un foco inflamatorio conocido como **granuloma** (v. capítulo 3).

El término **necrosis grasa** está arraigado en el léxico médico, aunque no denota ningún patrón específico de necrosis. Más bien hace referencia a áreas focales de destrucción de grasa, típicamente generadas por la liberación de lipasas pancreáticas activadas en la sustancia del páncreas y la cavidad peritoneal. Tal situación se registra en la grave urgencia abdominal conocida como pancreatitis aguda (v. capítulo 19). En este trastorno, las enzimas pancreáticas salen de

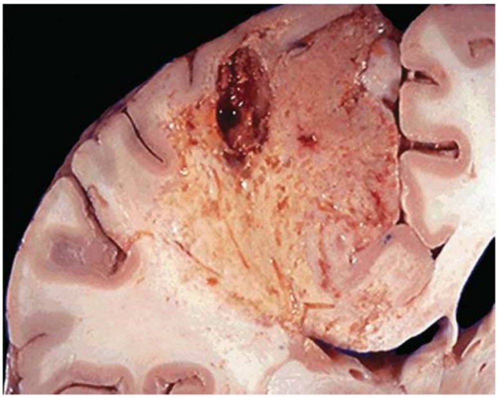


Figura 2-12 Necrosis licuefactiva. Infarto cerebral, con disolución del tejido.



Figura 2-13 Necrosis caseosa. Tuberculosis en el pulmón, con una gran área de necrosis caseosa que contiene residuos caseosos amarillo-blanquecinos.

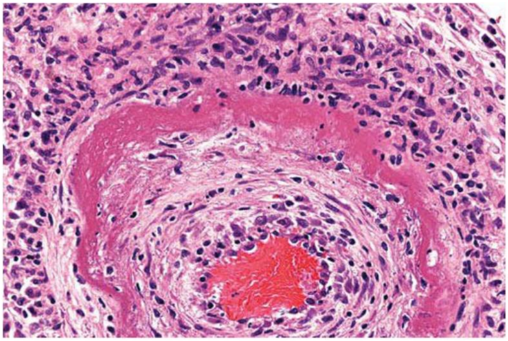


Figura 2-15 Necrosis fibrinoide en una arteria. La pared arterial muestra un área circunferencial de necrosis de color rosado intenso con inflamación (neutrófilos con núcleos oscuros).

las células acinares y licuan las membranas de las células grasas en el peritoneo. Las lipasas liberadas rompen los ésteres de triglicéridos contenidos en esas células grasas. Los ácidos grasos así formados se combinan con calcio, formando áreas blanquecinas de consistencia parecida a la tiza (por saponificación de las grasas) visibles macroscópicamente y que permiten a cirujanos y patólogos identificar las lesiones (fig. 2-14). En el estudio histológico, la necrosis adopta la forma de focos de células en sombra, que se corresponden con las células grasas necróticas, con depósitos de calcio basófilos, rodeados de una reacción inflamatoria.

La **necrosis fibrinoide** es una forma especial de necrosis observada habitualmente en reacciones inmunitarias que afectan a los vasos sanguíneos. Este patrón se suele registrar cuando se depositan complejos antígeno-anticuerpo en las paredes arteriales. Los depósitos de estos «inmunocomplejos», junto con la fibrina extravasada de los vasos, generan un aspecto rosado claro y amorfo en las tinciones de HyE, denominado «fibrinoide» (similar a la fibrina) por los patólogos (fig. 2-15). Los síndromes de vasculitis mediados inmunológicamente en los que se observa este tipo de necrosis se describen en el capítulo 11.

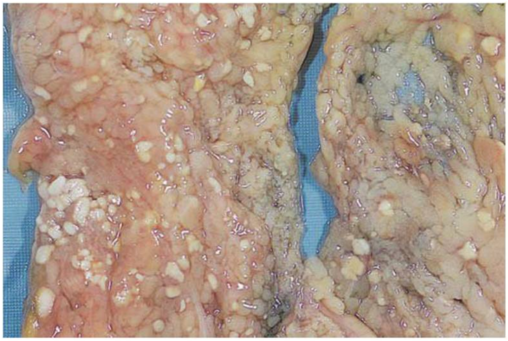


Figura 2-14 Necrosis grasa. Las áreas de depósitos blancos parecidos a la tiza corresponden a focos de necrosis grasa con formación de jabones de calcio (saponificación) en áreas con digestión de los lípidos en el mesenterio.

En última instancia, en el paciente vivo, la mayoría de las células necróticas y su contenido desaparecen, por digestión enzimática y fagocitosis de los residuos por parte de los leucocitos. Si las células necróticas y los tejidos celulares no son destruidos y reabsorbidos con rapidez, conforman un medio favorable al depósito de sales de calcio y otros minerales, lo que facilita la calcificación. Este fenómeno, llamado *calcificación distrófica,* se trata más adelante.

CONCEPTOS CLAVE

Alteraciones morfológicas en células y tejidos lesionados

- **Lesión celular reversible:** edema celular, cambio graso, formación de vesículas en la membrana plasmática y pérdida de microvellosidades, edema mitocondrial, dilatación del RE y eosinofilia (por disminución del ARN citoplásmico).
- **Necrosis:** mayor eosinofilia; retracción, fragmentación y disolución nuclear; rotura de membranas plasmáticas y de las de los orgánulos; abundantes figuras de mielina; extravasación y digestión enzimática del contenido celular.
- **Patrones de necrosis tisular:** bajo diferentes condiciones, la necrosis en los tejidos asume distintos patrones: coagulativa, licuefactiva, gangrenosa, caseosa, grasa y fibrinoide.

Mecanismos de lesión celular

El análisis de la patología de la lesión y la necrosis celular sienta las bases para la consideración de los mecanismos y vías bioquímicas presentes en la lesión celular. Las vías moleculares que conducen a dicha lesión son complejas y se comprenden mejor en el contexto de la biología celular normal (v. capítulo 1). No obstante, existen diversos principios que son comunes a todas las formas de lesión celular:

- **La respuesta celular a los estímulos lesivos depende de la naturaleza, la duración y la gravedad de la lesión.** Pequeñas dosis de un producto químico tóxico o breves períodos de isquemia pueden dar lugar a lesión reversible, en tanto que dosis mayores de la toxina o isquemias más prolongadas inducen muerte celular instantánea o

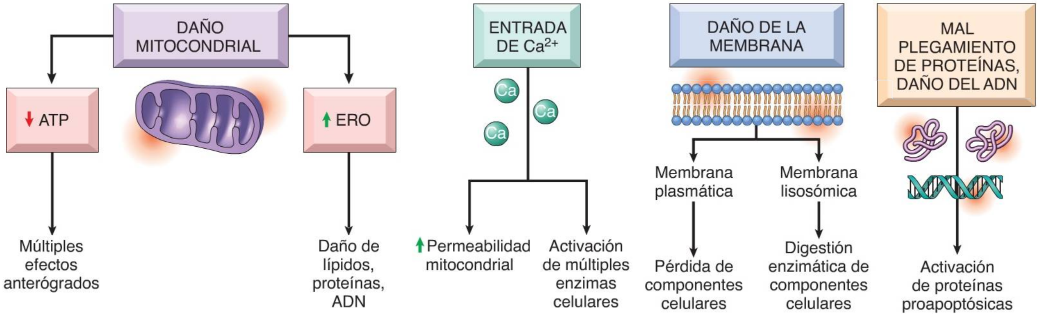


Figura 2-16 Principales mecanismos bioquímicos y sitios de afectación en la lesión celular. ATP, trifosfato de adenosina; ERO, especies reactivas del oxígeno.

desarrollo más lento de lesiones irreversibles que conducen a la muerte de la célula.

- **Las consecuencias de la lesión celular dependen del tipo, el estado y la adaptabilidad de la célula afectada.** El estado nutricional y hormonal de la célula y sus necesidades metabólicas son importantes para su respuesta a la lesión. ¿En qué medida es vulnerable una célula, por ejemplo, a la falta de riego sanguíneo o a la hipoxia? Cuando una célula de músculo estriado de la pierna es privada de irrigación, puede quedar en estado de reposo y ser preservada. Sin embargo, ello no sucede en el músculo estriado del corazón. La exposición de dos personas a concentraciones idénticas de una toxina, como el tetracloruro de carbono, puede no causar efecto en una de ellas e inducir muerte celular en la otra. Es posible que ello se deba a polimorfismos en los genes que codifican las enzimas hepáticas encargadas de metabolizar el tetracloruro de carbono (CCl_4), transformándolo en subproductos tóxicos (v. capítulo 9). Una vez conseguido el mapa completo del genoma humano, ha aumentado el interés por identificar los polimorfismos genéticos que afectan a las respuestas de las diferentes personas a los distintos agentes lesivos.
- **En la lesión celular están implicados varios mecanismos bioquímicos que actúan sobre diversos componentes celulares esenciales** (fig. 2-16). Tales mecanismos se describen individualmente en los siguientes epígrafes. Los componentes celulares dañados con mayor frecuencia por los estímulos lesivos son las mitocondrias, las membranas celulares, la maquinaria de síntesis y empaquetamiento de proteínas, y el ADN. Cualquier estímulo lesivo puede desencadenar simultáneamente múltiples mecanismos interconectados que dañan la célula. Esta es una de las razones por las que es difícil asignar la lesión celular a una situación particular o a un trastorno bioquímico singular o dominante.

La siguiente sección describe los mecanismos bioquímicos que son activados por diferentes estímulos lesivos y que contribuyen al desarrollo de lesión y necrosis celular. A continuación se describe la apoptosis y, por último, se trata la necroptosis, que comparte rasgos de la necrosis y la apoptosis.

Disminución del ATP

La reducción de las concentraciones de ATP es una causa fundamental de muerte celular por necrosis. La disminución y el aumento de la síntesis de ATP se asocian a menudo a lesiones tanto hipóxicas como químicas (tóxicas) (fig. 2-17). El ATP es producido de dos formas. La vía principal en las células de mamíferos es la fosforilación oxidativa del difosfato de adenosina, en una reacción que determina la reducción del oxígeno mediante el sistema de transferencia de electrones de las mitocondrias. La segunda es la vía glucolítica, que puede generar ATP en ausencia de oxígeno utilizando glucosa derivada de los líquidos corporales o de la hidrólisis del glucógeno. *Las principales causas de disminución del ATP son la reducción del aporte de oxígeno y nutrientes, el daño mitocondrial y las acciones de ciertos tóxicos (p. ej., el cianuro).*

El fosfato de alta energía en forma de ATP es necesario para prácticamente todos los procesos de síntesis y degradación que tienen lugar en la célula. Entre ellos se cuentan el transporte de membrana, la síntesis de proteínas, la lipogenia y las

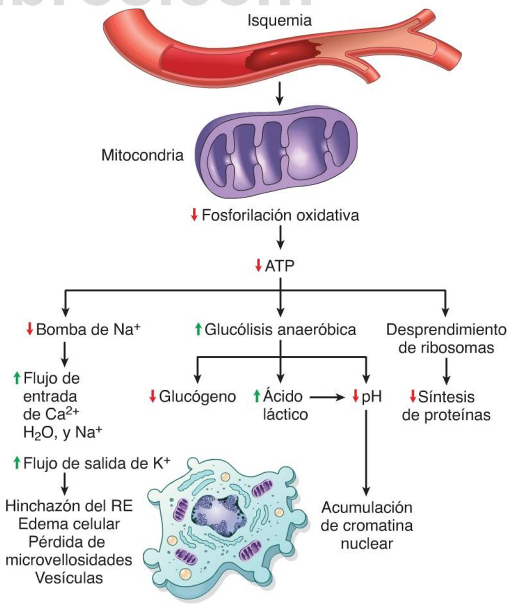


Figura 2-17 Consecuencias funcionales y morfológicas de la disminución del trifosfato de adenosina (ATP) intracelular durante la lesión de la célula. Los cambios morfológicos mostrados son indicativos de lesión celular reversible. Una mayor reducción del ATP induce muerte celular, habitualmente por necrosis. RE, retículo endoplásmico.

reacciones de desacilación-reacilación, necesarias para el intercambio de fosfolípidos. *La disminución de ATP hasta el 5-10% de los niveles normales tiene efectos generalizados sobre muchos sistemas celulares esenciales:*

- La actividad de la *bomba de sodio dependiente de energía de la membrana plasmática* (Na^+,K^+-ATPasa sensible a ouabaína) se reduce (v. capítulo 1). El fallo de este sistema de transporte activo hace que el sodio penetre y se acumule en las células, y que el potasio salga de ellas por difusión. La ganancia neta de soluto va acompañada de una ganancia isoosmótica de agua, lo que produce *edema celular* y dilatación del RE.
- *El metabolismo energético de la célula se ve alterado.* Si el aporte de oxígeno a las células se reduce, como sucede en la isquemia, la fosforilación oxidativa cesa, con la consiguiente disminución del ATP celular y el aumento paralelo del monofosfato de adenosina. Tales cambios estimulan la actividad de la fosfofructocinasa y la fosforilasa, induciendo aumento de la *glucólisis anaeróbica,* proyectado para mantener las fuentes de energía de las células, generando ATP por medio del metabolismo de la glucosa derivada del glucógeno. Como consecuencia de ello, *las reservas de glucógeno se agotan rápidamente.* La glucólisis anaeróbica produce acumulación de *ácido láctico* y fosfatos inorgánicos, a partir de la hidrólisis de ésteres de fosfatos. Ello reduce el pH intracelular y la actividad de numerosas enzimas celulares.
- El fallo de la bomba de Ca^{2+} determina la entrada de Ca^{2+}, con efectos nocivos sobre múltiples componentes celulares, descritos más adelante.
- Con disminución de ATP prolongada o acentuada, se produce una desorganización del mecanismo de síntesis de proteínas, con desprendimiento de ribosomas del RE rugoso y disociación de polisomas, y la consiguiente *síntesis proteínica reducida.*
- En las células privadas de oxígeno o glucosa, las proteínas pueden quedar mal plegadas y la acumulación de estas proteínas en el retículo endoplásmico (RE) estimula una reacción llamada de *respuesta a proteínas no plegadas,* que en ocasiones culmina con lesión o incluso muerte celular (v. capítulo 1). Este proceso se describe más adelante en este capítulo.
- En última instancia, se produce daño irreversible de las membranas mitocondriales y lisosómicas, y la célula sufre *necrosis.*

Daño mitocondrial

Las mitocondrias desempeñan un papel fundamental en todas las vías de lesión y muerte celular. Ello resulta previsible, dado que suministran la energía que sirve para el mantenimiento de la vida a través de la producción de ATP. Las mitocondrias pueden resultar dañadas por incremento del Ca^{2+} o de las especies reactivas del oxígeno (analizadas más adelante), y de la carencia de oxígeno, siendo sensibles a prácticamente todos los tipos de estímulos lesivos, incluidas la hipoxia y las toxinas. Además, ciertas mutaciones en los genes mitocondriales son causantes de determinadas enfermedades hereditarias (v. capítulo 5).

Tres son las principales *consecuencias del daño mitocondrial.*

- A veces el daño mitocondrial crea un canal de alta conductancia en la membrana de la mitocondria, llamado *poro de transición de la permeabilidad mitocondrial* (fig. 2-18). La apertura de este canal determina la pérdida del potencial de membrana mitocondrial, lo que induce insuficiencia de la fosforilación oxidativa y agotamiento progresivo del ATP, que culminan en la necrosis de la célula. Uno de los componentes estructurales del poro de transición de la permeabilidad mitocondrial es la proteína ciclofilina D, una de las numerosas ciclofilinas sobre las que actúa el fármaco inmunodepresor ciclosporina (usado para prevenir el rechazo de los injertos). En algunos modelos experimentales de isquemia, la ciclosporina reduce la lesión evitando la apertura del poro de transición de la permeabilidad mitocondrial, en lo que constituye un interesante ejemplo de tratamiento de la lesión celular dirigido molecularmente. Se está investigando la función de la ciclosporina en la reducción de la lesión miocárdica isquémica en humanos.
- La fosforilación oxidativa anómala también induce formación de *especies reactivas del oxígeno,* con numerosos efectos perjudiciales, descritos más adelante.
- Las mitocondrias secuestran entre sus membranas externa e interna diversas proteínas que son capaces de activar las vías apoptósicas. Cabe citar entre ellas el citocromo *c* y unas proteínas que activan indirectamente las enzimas inductoras de apoptosis, llamadas *caspasas.* El aumento de la permeabilidad de la membrana mitocondrial externa causa a veces la salida de estas proteínas al citosol y la muerte por apoptosis (tratada más adelante).

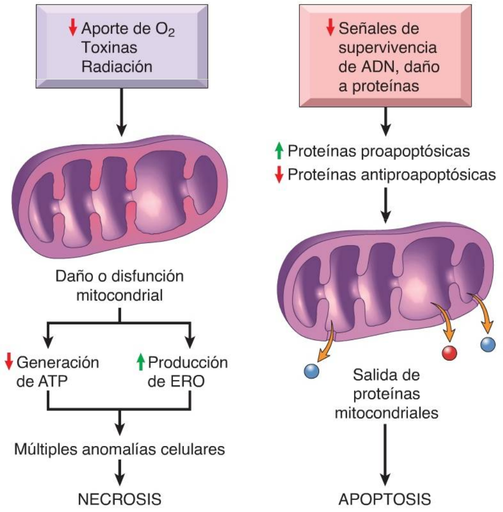


Figura 2-18 Papel de las mitocondrias en la lesión y muerte celulares. Se ven afectadas por numerosos estímulos lesivos y sus anomalías producen necrosis o apoptosis. ATP, trifosfato de adenosina; ERO, especies reactivas del oxígeno.

Flujo de entrada de calcio y pérdida de la homeostasia del calcio

Los iones calcio son importantes mediadores en la lesión celular, ya que su disminución protege a la célula de lesiones provocadas por diversos estímulos nocivos. Normalmente, el calcio libre citosólico se mantiene en concentraciones muy bajas (~0,1 µmol), en comparación con las concentraciones extracelulares, que son del orden de 1,3 mmol. La mayor parte del calcio intracelular permanece secuestrado en las mitocondrias y el RE. La isquemia y ciertas toxinas producen un

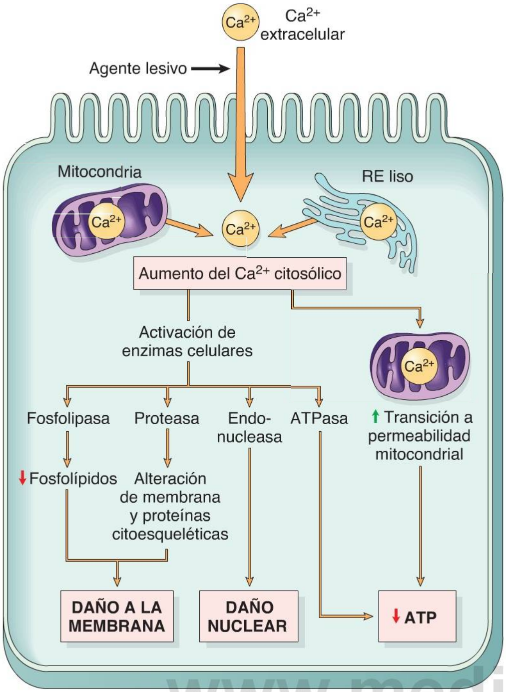


Figura 2-19 Papel del aumento del calcio citosólico en la lesión celular. RE, retículo endoplásmico.

aumento de la concentración de calcio citosólico, en principio debido a la liberación de Ca^{2+} de las reservas y, más tarde, al incremento del flujo de entrada a través de la membrana plasmática (fig. 2-19). La elevación del Ca^{2+} induce lesión por varios mecanismos.

- La acumulación de Ca^{2+} en las mitocondrias determina la apertura del poro de transición de permeabilidad mitocondrial y, según se ha indicado, deteriora la generación de ATP.
- El aumento del Ca^{2+} citosólico activa varias enzimas potencialmente perjudiciales para las células. Entre ellas se cuentan las *fosfolipasas* (que dañan la membrana), las *proteasas* (que descomponen las proteínas de la membrana y el citoesqueleto), las *endonucleasas* (responsables de la fragmentación del ADN y la cromatina) y las *ATPasas* (que aceleran el agotamiento del ATP).
- Las concentraciones de Ca^{2+} intracelular elevadas también inducen apoptosis, por activación directa de caspasas y aumentando la permeabilidad mitocondrial.

Acumulación de radicales libres derivados del oxígeno (estrés oxidativo)

La lesión celular inducida por radicales libres, particularmente por especies reactivas del oxígeno, es un importante mecanismo de deterioro celular en múltiples alteraciones patológicas, como las lesiones químicas y por radiación, la lesión por isquemia-reperfusión (por restablecimiento del flujo sanguíneo en tejido isquémico), el envejecimiento celular y la muerte microbiana producida por fagocitos. Los *radicales libres* son especies químicas que tienen un electrón desapareado en sus orbitales externos. Los electrones desapareados son altamente reactivos, y «atacan» y alteran a las moléculas adyacentes, tanto orgánicas como inorgánicas (proteínas, lípidos, hidratos de carbono, ácidos nucleicos), muchas de las cuales son componentes esenciales de membranas y núcleos celulares. Algunas de estas reacciones son autocatalíticas, en tanto que las moléculas que reaccionan con los radicales libres son convertidas ellas mismas en radicales libres, con lo que se propaga la cadena de efectos nocivos.

Las *especies reactivas del oxígeno (ERO)* son un tipo de radicales libres derivados del oxígeno cuyo papel en las lesiones celulares está bien contrastado. Las ERO son producidas normalmente en las células durante la respiración mitocondrial y degradadas y eliminadas por los sistemas de defensa celular. Así pues, las células son capaces de mantener un estado de equilibrio, en el que los radicales libres están presentes de modo transitorio en concentraciones bajas, sin causar daño. El aumento de la producción o la menor eliminación de las ERO determina un exceso de radicales libres, conocido como *estrés oxidativo.* Dicho estrés se correlaciona con una amplia variedad de procesos patológicos o degradativos, como lesión celular, cáncer, envejecimiento y algunos trastornos degenerativos, como la enfermedad de Alzheimer. Las ERO también son producidas en grandes cantidades por leucocitos activados, sobre todo neutrófilos y macrófagos, durante reacciones inflamatorias destinadas a destruir microbios y eliminar células muertas y otras sustancias no deseables (v. capítulo 3).

La siguiente sección analiza la generación y eliminación de ERO y el modo en el que contribuyen al desarrollo de lesiones celulares. Las propiedades de algunos de los radicales libres más importantes se resumen en la tabla 2-3.

Generación de radicales libres. Los radicales libres pueden formarse en las células de diversas formas (fig. 2-20):

- *Reacciones de oxidación-reducción que se producen durante los procesos metabólicos normales.* Como parte de la respiración normal, el O_2 molecular es reducido por transferencia de cuatro electrones a H_2 para dar lugar a dos moléculas de agua. Esta conversión es catalizada por enzimas oxidativas en el RE, el citosol, las mitocondrias, los peroxisomas y los lisosomas. Durante este proceso, se producen pequeñas cantidades de intermediarios parcialmente reducidos, a los que se transfieren diferentes números de electrones desde el O_2. Entre ellos se cuentan el anión superóxido ($O_2^{\bullet}$ un electrón), el peróxido de hidrógeno (H_2O_2, dos electrones) y los iones hidroxilo $^{\bullet}OH$, tres electrones).
- *Absorción de energía radiante* (p. ej., luz ultravioleta, rayos X). Por ejemplo, la radiación ionizante puede hidrolizar el agua, formando los radicales libres $^{\bullet}OH$ e hidrógeno (H).
- En leucocitos activados se generan con rapidez series de ERO durante la *inflamación.* Ello sucede en reacciones controladas con precisión llevadas a cabo por un complejo multiproteínico de la membrana plasmática que utiliza NADPH oxidasa para la reacción redox (v. capítulo 3). Además, algunas oxidasas intracelulares (p. ej., la xantina oxidasa) producen $O_2^{\bullet}$.
- *El metabolismo enzimático de sustancias químicas exógenas o fármacos* puede generar radicales libres que no son ERO, pero ejercen efectos similares (p. ej., el CCl_4 puede formar $^{\bullet}CCl_3$, descrito más adelante en este capítulo).
- *Metales de transición,* como el hierro o el cobre, donan o aceptan electrones libres durante las reacciones intracelulares y catalizan la formación de radicales libres, como sucede en la reacción de Fenton ($H_2O_2 + Fe^{2+} \rightarrow Fe^{3+} + {}^{\bullet}OH + OH^-$). Dado

Tabla 2-3 Propiedades de los principales radicales libres implicados en la lesión celular

Propiedades	$O_2^{\bar{\bullet}}$	H_2O_2	$^{\bullet}OH$	$ONOO^-$
Mecanismos de producción	Reducción incompleta de O_2 durante la fosforilación oxidativa; a cargo de la fagocito oxidasa en leucocitos	Generado por SOD a partir de $O_2^{\bar{\bullet}}$ y por oxidasas en los peroxisomas	Generado a partir de H_2O por hidrólisis, por ejemplo, por radiación; a partir de H_2O_2 por reacción de Fenton; a partir de $O_2^{\bar{\bullet}}$	Producido por interacción de $O_2^{\bar{\bullet}}$ y el NO generado por la NO sintasa en muchos tipos celulares (células endoteliales, leucocitos, neuronas, otros)
Mecanismos de inactivación	Conversión en H_2O_2 y O_2 por SOD	Conversión en H_2O y O_2 por catalasa (peroxisomas), glutatión peroxidasa (citosol, mitocondrias)	Conversión en H_2O por glutatión peroxidasa	Conversión en HNO_2 por peroxirredoxinas (citosol, mitocondrias)
Efectos patológicos	Estimula la producción de enzimas degradativas en leucocitos y otras células; puede dañar directamente a lípidos, proteínas, ADN; actúa cerca del sitio de producción	Puede convertirse en $^{\bullet}OH$ y OCl^-, que destruyen microbios y células; puede actuar a distancia del sitio de producción	Radical libre derivado del oxígeno más reactivo; principal ERO responsable del daño a lípidos, proteínas y ADN	Daña a lípidos, proteínas y ADN

ERO, especies reactivas del oxígeno; HNO_2, nitrito; H_2O_2, peróxido de hidrógeno; NO, óxido nítrico; $O_2^{\bar{\bullet}}$, anión superóxido; OCl^-, hipoclorito; $^{\bullet}OH$, radical hidroxilo; $ONOO^-$, peroxinitrito; SOD, superóxido dismutasa.

que la mayoría del hierro libre intracelular está en estado férrico (Fe^{3+}), ha de ser reducido a forma ferrosa (Fe^{2+}) para que intervenga en la reacción de Fenton. Esta reducción es favorecida por el $O_2^{\bar{\bullet}}$, por lo que las fuentes de hierro y $O_2^{\bar{\bullet}}$ pueden influir en la lesión celular oxidativa.

- El *óxido nítrico (NO),* importante mediador químico generado por células endoteliales, macrófagos, neuronas y otros tipos de células (v. capítulo 3), puede actuar como radical libre y también convertirse en el anión peroxinitrito ($ONOO^-$), altamente reactivo, así como en NO_2 y NO_3^-.

Eliminación de radicales libres. Los radicales libres son intrínsecamente inestables y, en general, se descomponen espontáneamente. Por ejemplo, el $O_2^{\bar{\bullet}}$ es inestable y se descompone (sufre dismutación) por sí solo para formar O_2 y H_2O_2 en presencia de agua. Por otra parte, las células han desarrollado diversos mecanismos no enzimáticos y enzimáticos a fin de eliminar radicales libres y minimizar la lesión (v. fig. 2-20). Entre ellos se cuentan los siguientes:

- Los *antioxidantes* bloquean la formación de radicales libres o los inactivan (p. ej., combinándose con ellos). Ejemplos de ellos son las vitaminas liposolubles E y A, y el ácido ascórbico y el glutatión del citosol.
- Como ya se ha indicado, el *hierro* y el *cobre* catalizan la formación de ERO. En condiciones normales, la reactividad de estos metales se minimiza mediante su unión a proteínas de reserva y transporte (p. ej., transferrina, ferritina, lactoferrina y ceruloplasmina), lo que impide que intervengan en las reacciones productoras de ERO.
- Una serie de *enzimas* actúan como sistemas de inactivación de radicales libres y descomponen el H_2O_2 y el $O_2^{\bar{\bullet}}$ Dichas enzimas se localizan cerca de los sitios de generación de oxidantes e incluyen las siguientes:
  1. La *catalasa,* presente en los peroxisomas, descompone el H_2O_2 ($2\ H_2O_2 \rightarrow O_2 + 2\ H_2O$).
  2. Las *superóxido dismutasas* (SOD) se encuentran en múltiples tipos celulares y convierten el $O_2^{\bar{\bullet}}$ en H_2O_2 ($2O_2^{\bar{\bullet}} + 2H \rightarrow H_2O_2 + O_2$). Este grupo de enzimas comprende la manganeso-SOD, localizada en las mitocondrias, y la cobre-cinc-SOD, presente en el citosol.
  3. La *glutatión peroxidasa* también protege de las lesiones, catalizando la descomposición de los radicales libres (H_2O_2 + 2GHS → GSSG [homodímero del glutatión] + $2H_2O$, o $2^{\bullet}OH$ + 2GSH → GSSG + $2H_2O$). El cociente intracelular de glutatión oxidado (GSSG) a glutatión reducido (GSH) es reflejo del estado de oxidación de la célula y constituye un importante indicador de su capacidad de depuración de ERO.

Efectos patológicos de los radicales libres. Los efectos de las ERO y de otros radicales libres son muy variables, aunque son

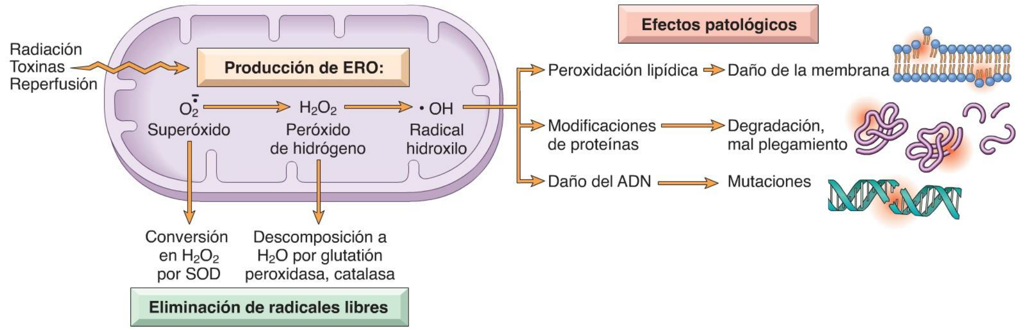


Figura 2-20 Generación, eliminación y función de las especies reactivas del oxígeno (ERO) en la lesión celular. La producción de ERO aumenta ante varios estímulos lesivos. Los radicales libres son eliminados por descomposición espontánea y mediante sistemas enzimáticos especializados. La producción excesiva o la eliminación inadecuada dan lugar a acumulación de radicales libres en las células, lo que daña los lípidos (por peroxidación), las proteínas y el ácido desoxirribonucleico (ADN), con la consiguiente lesión celular.

tres las reacciones más importantes en lo que respecta a la lesión celular (v. fig. 2-20):

- *Peroxidación lipídica en membranas.* En presencia de O_2, los radicales libres pueden inducir peroxidación en la membrana plasmática y en las de los orgánulos. El daño oxidativo se inicia cuando los dobles enlaces de los ácidos grasos insaturados de los lípidos de membrana son atacados por radicales libres derivados del O_2, en especial por $^{\bullet}OH$. Las interacciones entre lípidos y radicales libres originan peróxidos, por sí mismos inestables y reactivos, tras lo cual se produce una reacción en cadena autocatalítica (llamada *propagación*), que causa daño extenso en la membrana.
- *Modificación oxidativa de proteínas.* Los radicales libres favorecen la oxidación de las cadenas laterales de los aminoácidos, la formación de enlaces cruzados covalentes proteína-proteína (p. ej., enlaces disulfuro) y la oxidación del esqueleto de las proteínas. La modificación oxidativa de las proteínas puede dañar los sitios de actividad de las enzimas, destruir la conformación de las proteínas estructurales y facilitar la degradación proteosómica de las proteínas no plegadas o mal plegadas, con el consiguiente colapso celular.
- *Lesiones del ADN.* Los radicales libres son capaces de inducir roturas en las cadenas simples o dobles de ADN, entrecruzamiento de cadenas de ADN y formación de aductos. El daño oxidativo del ADN se ha relacionado con el envejecimiento celular (analizado más adelante en este capítulo) y con transformación maligna de las células (v. capítulo 7).

Las concepciones tradicionales referidas a los radicales libres sostenían que causaban lesión y muerte celular por necrosis y, de hecho, la producción de ERO precede a menudo a la necrosis. No obstante, actualmente ha quedado claro que los radicales libres inducen también apoptosis. Estudios recientes han constatado, además, que las ERO participan en la señalización de varios receptores e intermedios bioquímicos celulares. Según una hipótesis al respecto, las principales acciones del $O_2^{\bar{\bullet}}$ dependen de su capacidad para estimular la producción de enzimas degradativas, más que de dañar directamente las macromoléculas. También es posible que estas moléculas potencialmente mortales, cuando se producen en condiciones fisiológicas en dosis «justas», desarrollen importantes funciones fisiológicas.

Defectos en la permeabilidad de las membranas

La pérdida temprana de permeabilidad selectiva de las membranas, causante en último término de daño celular patente, es un rasgo común a la mayoría de las formas de lesión celular (excepto la apoptosis). Este daño afecta a las funciones y la integridad de todas las membranas celulares. En los siguientes epígrafes se describen los mecanismos y consecuencias patológicas de la afectación de las membranas.

Mecanismos de daño de las membranas. En las células isquémicas, los defectos de las membranas pueden deberse a disminución de ATP y activación de las fosfolipasas mediada por calcio. La membrana plasmática puede también resultar dañada directamente por distintas toxinas bacterianas, proteínas víricas, componentes líticos del complemento, y múltiples agentes físicos y químicos. Son varios los mecanismos implicados en el daño de las membranas (fig. 2-21):

- *Especies reactivas del oxígeno.* Los radicales libres de oxígeno producen lesión en las membranas celulares por peroxidación lipídica, ya tratada anteriormente.

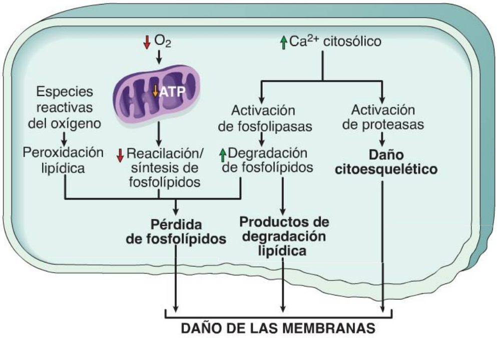


Figura 2-21 Mecanismos del daño de la membrana en la lesión celular. La reducción de O_2 y el aumento citosólico de Ca^{2+} son propios de la isquemia, aunque también acompañan a otras formas de lesión celular. Las especies reactivas del oxígeno, generadas frecuentemente en reperfusión de tejidos isquémicos, causan también afectación de membranas (no se muestra).

- *Síntesis de fosfolípidos reducida.* La producción de fosfolípidos en las células puede disminuir por defectos en la función mitocondrial o por hipoxia. En ambos casos se aminora la producción de ATP, lo que afecta a las vías biosintéticas dependientes de la energía. La menor síntesis de fosfolípidos repercute en todas las membranas celulares, incluidas las mitocondriales.
- *Incremento de la degradación de fosfolípidos.* La lesión celular grave se asocia a mayor degradación de los fosfolípidos de membrana, probablemente por activación de las fosfolipasas dependientes del calcio, que se produce al elevarse las concentraciones citosólicas y mitocondriales de Ca^{2+}. La descomposición de los fosfolípidos hace que se acumulen *productos de degradación lipídica,* como ácidos grasos libres no esterificados, acilcarnitina y lisofosfolípidos, que ejercen un efecto detergente sobre las membranas. También pueden insertarse en la bicapa lipídica o intercambiarse con los fosfolípidos de membrana, incorporando potenciales cambios en su permeabilidad o alteraciones electrofisiológicas.
- *Anomalías citoesqueléticas.* Los filamentos del citoesqueleto sirven como anclajes que conectan la membrana plasmática al interior de la célula. La activación de las proteasas con el aumento del calcio citosólico puede dañar elementos de ese citoesqueleto. En presencia de edema celular, esta afectación da lugar, sobre todo en células miocárdicas, al desprendimiento de la membrana del citoesqueleto, aumentando la probabilidad de estiramiento y rotura.

Consecuencias del daño en las membranas. Las localizaciones más importantes de daño en las membranas durante la lesión celular son las membranas mitocondriales, plasmáticas y lisosómicas.

- *Daño de las membranas mitocondriales.* Como ya se ha indicado, el daño de las membranas mitocondriales hace que se abra el poro de transición de permeabilidad mitocondrial, con la consiguiente disminución de la generación de ATP y la liberación de proteínas que inducen muerte por apoptosis.
- *Daño de la membrana plasmática.* La afectación de la membrana plasmática deriva en pérdida del equilibrio osmótico y del aflujo de líquido y iones, así como del contenido celular. Las células pueden asimismo perder metabolitos, esenciales para la reconstitución del ATP, lo que conduce al agotamiento de las reservas de energía.

- La *lesión de las membranas lisosómicas* hace que las enzimas de los lisosomas pasen al citoplasma y que se activen las hidrolasas ácidas en el pH intracelular ácido de la célula lesionada. Los lisosomas contienen ARNasas, ADNasas, proteasas, fosfatasas y glucosidasas. Su activación promueve la digestión enzimática de proteínas, ARN, ADN y glucógeno, por lo que las células mueren por necrosis.

Daño del ADN y las proteínas

Las células tienen mecanismos que reparan los daños producidos en el ADN, aunque, cuando la afectación es demasiado grave para ser corregida (p. ej., tras exposición a fármacos que dañan el ADN, radiación o estrés oxidativo), la célula inicia un proceso de suicidio programado que concluye con muerte por apoptosis. Una reacción similar es originada por las proteínas inadecuadamente plegadas, que pueden ser consecuencia de mutaciones hereditarias o de desencadenantes adquiridos, como los radicales libres. Estos mecanismos de lesión celular, típicamente generadores de apoptosis, se tratan más adelante en el capítulo.

Lesión reversible o irreversible. Antes de concluir el análisis de los mecanismos de lesión celular, hay que considerar los episodios que determinan cuándo una lesión reversible se hace irreversible y evoluciona a muerte celular. La relevancia clínica de esta interrogante es evidente, puesto que, cuando se le puede dar respuesta, es posible desplegar las pertinentes estrategias destinadas a evitar que la lesión celular tenga consecuencias permanentes. Sin embargo, los mecanismos celulares que conectan la mayoría de las formas de lesión celular con la muerte final de la célula se han mostrado esquivos por diversas razones. El «punto de no retorno» a partir del cual el daño es irreversible es impreciso y no hay correlaciones morfológicas o bioquímicas fiables que definan la irreversibilidad. *Dos son los fenómenos que tipifican dicha irreversibilidad de manera coherente: la incapacidad para revertir la disfunción mitocondrial* (falta de fosforilación oxidativa y generación de ATP), aun después de la remisión de la lesión original, y los *trastornos pronunciados de la función de las membranas.* Como se ha indicado, la lesión de las membranas lisosómicas induce disolución enzimática de la célula lesionada, característica de la necrosis.

El escape las proteínas intracelulares a través de la membrana celular dañada y, en último término, su paso a la circulación, proporcionan un medio para detectar lesiones celulares de los tejidos, y la correspondiente necrosis, utilizando muestras de suero sanguíneo. Por ejemplo, el músculo cardíaco contiene isoformas propias de la enzima creatina cinasa y de la proteína contráctil troponina; el hígado (y, específicamente, el epitelio de las vías biliares) contiene una isoforma de la enzima fosfatasa alcalina, y los hepatocitos contienen transaminasas. La lesión irreversible y la muerte celular en esos tejidos se ven reflejadas por la presencia de unas concentraciones aumentadas de estas proteínas en la sangre, por lo que la medición de tales biomarcadores se emplea en clínica para valorar el grado de afectación de los tejidos.

CONCEPTOS CLAVE

Mecanismos de lesión celular

- Disminución del ATP: fallo de las funciones dependientes de la energía → lesión reversible → necrosis.
- Daño mitocondrial: disminución de ATP → fallo de las funciones dependientes de la energía → en última instancia, necrosis; en ciertas condiciones, extravasación de proteínas mitocondriales, causante de apoptosis.
- Flujo de entrada de calcio: activación de enzimas que dañan los componentes celulares y pueden también ser causa de apoptosis.
- Acumulación de especies reactivas del oxígeno; modificación covalente de proteínas, lípidos, ácidos nucleicos celulares.
- Aumento de la permeabilidad de las membranas celulares: puede afectar a la membrana plasmática o las membranas lisosómicas o mitocondriales; suele culminar en necrosis.
- Acumulación de ADN dañado y proteínas mal plegadas: induce apoptosis.

Correlaciones clínico-patológicas: ejemplos seleccionados de lesión y necrosis celulares

Tras repasar brevemente las causas, morfología y mecanismos de la lesión y la muerte celulares por necrosis, analizaremos algunas formas habituales y clínicamente significativas de lesión que suelen concluir con necrosis. Tales ejemplos ilustran muchos de los mecanismos y secuencias de episodios de la lesión celular descritos previamente.

Lesión isquémica e hipóxica

La isquemia es la lesión celular más común en medicina clínica y es consecuencia de la hipoxia inducida por la reducción del flujo sanguíneo, habitualmente causada por una obstrucción arterial mecánica. También puede obedecer a reducción del drenaje venoso. A diferencia de lo que sucede en la hipoxia, durante la cual la producción de glucólisis anaeróbica puede continuar, la isquemia afecta a la disposición de sustratos para la glucólisis. Así pues, en tejidos isquémicos, no solo se ve afectado el metabolismo aeróbico, sino que la generación de energía anaeróbica también se interrumpe una vez que se han agotado los sustratos glucolíticos, o que la glucólisis resulta inhibida por acumulación de metabolitos que, de otro modo, serían eliminados por el flujo sanguíneo. Por ello, *la isquemia tiende a provocar una lesión de células y tejidos más rápida y grave que la hipoxia en ausencia de isquemia.*

Mecanismos de lesión celular isquémica

La secuencia de episodios que sucede a la hipoxia o la isquemia refleja muchas de las alteraciones bioquímicas de la lesión celular antes descritas y aquí resumidas. A medida que se reduce la tensión de oxígeno en el interior de la célula, se observa una disminución de la fosforilación oxidativa y la generación de ATP. La disminución del ATP hace que falle la bomba de sodio, lo que, a su vez, conduce a flujo de salida de potasio, flujo de entrada de sodio y agua, y edema celular. Se registra, asimismo, flujo de entrada de Ca^{2+}, con los consiguientes y múltiples efectos perjudiciales. Hay progresiva pérdida de glucógeno y menos síntesis de proteínas. En esta fase, las consecuencias funcionales de ello son, a menudo, graves. Por ejemplo, el músculo cardíaco deja de contraerse a los 60 s de la oclusión arterial coronaria. Conviene notar, no obstante, que la pérdida de contractilidad no implica muerte celular. Si la hipoxia continúa, el empeoramiento de la disminución del ATP causa un mayor deterioro. El citoesqueleto se dispersa, dando lugar a pérdida de características ultraestructurales, como la presencia de microvellosidades y la formación de vesículas en la superficie celular (v. figs. 2-9 y 2-10). Las «figuras de mielina» derivadas de las membranas celulares en degeneración se observan tanto en el citoplasma (en vacuolas autofágicas) como extracelularmente. Se cree que derivan de la

expresión de grupos de fosfolípidos, que favorecen la captación e intercalación de agua entre las pilas laminares de las membranas. En esta situación, las mitocondrias suelen estar hinchadas, por la pérdida de control del volumen en estos orgánulos; el RE se mantiene dilatado y toda la célula presenta un marcado edema, con aumento de las concentraciones de agua, sodio y cloro, y disminución de la de potasio. *Cuando el oxígeno se restablece, todos estos trastornos son reversibles.*

Si la isquemia persiste, se producen lesión irreversible y muerte celular. La lesión irreversible está asociada morfológicamente a una intensa tumefacción de las mitocondrias, afectación extensa de las membranas (que provoca formación de figuras de mielina) y edema de los lisosomas (v. fig. 2-10C). En la matriz mitocondrial se desarrollan densidades amorfas, grandes y floculentas, que, en el miocardio, son indicativas de lesión irreversible y se observan apenas a los 30 o 40 min de isquemia. A continuación se produce una entrada masiva de calcio a la célula, particularmente en caso de reperfusión de la zona isquémica. La muerte se produce, sobre todo, por necrosis, aunque la apoptosis también interviene. Probablemente, la vía apoptósica es activada por liberación de moléculas proapoptósicas procedentes de mitocondrias permeables. Los componentes celulares se degradan de forma progresiva y se producen salida generalizada de enzimas celulares al espacio extracelular y, a la inversa, entrada de macromoléculas extracelulares que pasan del espacio extracelular a las células en trance de muerte. Por último, las células muertas son reemplazadas por grandes masas compuestas de fosfolípidos, en forma de figuras de mielina. Estas son fagocitadas por leucocitos o degradadas a ácidos grasos. En ocasiones se produce calcificación de estos residuos de ácidos grasos, con formación de jabones de calcio.

Como se ha indicado anteriormente, la pérdida de enzimas y otras proteínas intracelulares a través de una membrana plasmática anormalmente permeable y su paso a la sangre son importantes indicadores de muerte celular. Por ejemplo, las concentraciones séricas elevadas de creatina cinasa MB y troponina del músculo cardíaco son signos tempranos de infarto de miocardio, que se pueden detectar antes de que dicho infarto sea detectable morfológicamente (v. capítulo 12).

Las células de los mamíferos han desarrollado respuestas protectoras para tratar el estrés generado por la hipoxia. La mejor definida es la inducción de un factor de transcripción llamado *factor 1 inducible por hipoxia,* que favorece la formación de nuevos vasos sanguíneos, estimula las vías de supervivencia celular y aumenta la glucólisis anaeróbica. Queda por ver si el conocimiento de estos mecanismos sensibles al oxígeno dará lugar a nuevas estrategias de prevención y tratamiento de las lesiones celulares isquémicas e hipóxicas.

A pesar de las numerosas investigaciones en modelos experimentales que se han realizado, aún no se dispone de abordajes terapéuticos fiables para la reducción de las consecuencias lesivas de la isquemia en situaciones clínicas. La estrategia que parece más útil en las lesiones isquémicas (y traumáticas) cerebrales y de la médula espinal es la inducción transitoria de hipotermia (reduciendo la temperatura corporal central hasta menos de 33,5 °C). Este tratamiento reduce las demandas metabólicas de las células expuestas a agresión, aminora el edema, erradica la formación de radicales libres e inhibe la respuesta inflamatoria del anfitrión. Todos estos factores contribuyen a atenuar la gravedad de la lesión celular y tisular.

Lesión por isquemia-reperfusión

El restablecimiento del flujo sanguíneo en los tejidos isquémicos puede favorecer la recuperación de las células si están lesionadas de forma reversible, pero, paradójicamente, también es posible que exacerbe la lesión e induzca muerte celular. En consecuencia, en los tejidos reperfundidos puede continuar la pérdida de células, añadida a la de las que están irreversiblemente dañadas al final de la isquemia. Este proceso, llamado *lesión por isquemia-reperfusión,* tiene importancia clínica porque contribuye al daño de los tejidos en los infartos de miocardio y cerebrales, y tras los tratamientos aplicados para restaurar el flujo sanguíneo (v. capítulos 12 y 28).

¿Cómo se produce la lesión por reperfusión? La respuesta más probable es que nuevos procesos lesivos se activan durante la reperfusión, causando la muerte de células que, de no ser por ellos, podrían recuperarse. En tal contexto se han propuesto diversos mecanismos:

- *Estrés oxidativo.* La nueva lesión puede iniciarse durante la reoxigenación, al incrementarse la formación de *especies reactivas del oxígeno y del nitrógeno.* Es posible que estos radicales libres sean producidos en el tejido reperfundido como consecuencia de la reducción incompleta del oxígeno por parte de las mitocondrias dañadas, o por acción de oxidasas en leucocitos o en células endoteliales o parenquimatosas. Los mecanismos celulares de defensa antioxidante pueden verse afectados por la isquemia, facilitando la acumulación de radicales libres.
- *Sobrecarga de calcio intracelular.* Como se ha indicado, la sobrecarga de calcio intracelular y mitocondrial comienza durante la isquemia aguda y se exacerba durante la reperfusión, debido al flujo de entrada de calcio causado por el daño de la membrana celular y la afectación del retículo sarcoplásmico mediado por ERO. La sobrecarga de calcio favorece la apertura del poro de transición de la permeabilidad mitocondrial, con la consiguiente disminución de ATP. Ello, a su vez, incrementa el nivel de lesión celular.
- *Inflamación.* La lesión isquémica se asocia a la inflamación, considerada como resultado de las «señales de peligro» procedentes de las células muertas, las citocinas secretadas por células inmunitarias residentes, como los macrófagos, y el aumento de la expresión de moléculas de adhesión por parte de células parenquimatosas y endoteliales hipóxicas, procesos que intervienen todos ellos en el reclutamiento de neutrófilos circulantes para el tejido reperfundido. La inflamación causa lesión tisular adicional (v. capítulo 3). La importancia del flujo de entrada de neutrófilos en la lesión por reperfusión ha sido demostrada experimentalmente, constatándose los efectos saludables del tratamiento con anticuerpos, que bloquean las citocinas o las moléculas de adhesión y, por consiguiente, reducen la extravasación de neutrófilos.
- La activación del *sistema del complemento* puede intervenir en la lesión por isquemia-reperfusión. Por razones que no se conocen, algunos anticuerpos IgM son propensos a depositarse en tejidos isquémicos y, cuando el flujo sanguíneo se restablece, las proteínas del complemento se unen a los anticuerpos depositados, se activan e inducen un mayor grado de lesión e inflamación celulares.

Lesión química (tóxica)

La lesión química continúa siendo un problema frecuente en la práctica clínica y una limitación importante para la farmacoterapia. Dado que muchos fármacos son metabolizados en el hígado, este órgano se ve a menudo afectado por la toxicidad farmacológica. De hecho, la lesión hepática tóxica es tal vez el motivo más frecuente por el que se interrumpe el uso terapéutico o el desarrollo de un medicamento. Los mecanismos a través de los cuales los productos químicos, toxinas

y ciertos fármacos generan lesión se describen con más detalle en el capítulo 9, en el que se analizan las patologías ambientales. Aquí se describen las principales vías de lesión inducida químicamente, con algunos ejemplos.

Los productos químicos inducen lesión celular mediante uno de los dos mecanismos generales siguientes:

- *Toxicidad directa.* Algunas sustancias químicas causan lesión directa en las células, combinándose con componentes moleculares esenciales. Por ejemplo, en las intoxicaciones por cloruro mercúrico, el mercurio se une a grupos sulfhidrilo de las proteínas de la membrana celular, incrementando la permeabilidad de esta e inhibiendo el transporte de iones. En tales casos, las células más afectadas suelen ser las que absorben, excretan o concentran la sustancia química (en el caso del cloruro de mercurio, las del tubo digestivo y el riñón; v. capítulo 9). El *cianuro* ejerce su toxicidad contra la citocromo oxidasa mitocondrial y, por tanto, inhibe la fosforilación oxidativa. Numerosos agentes quimioterápicos antineoplásicos y antibióticos también inducen lesión celular por efectos citotóxicos directos.
- *Conversión en metabolitos tóxicos.* La mayoría de los productos químicos tóxicos no son biológicamente activos en estado natural, sino que han de transformarse en metabolitos tóxicos reactivos, que posteriormente actúan sobre las moléculas diana. Esta modificación suele ser efectuada por las oxidasas de función mixta del citocromo P-450 en el RE liso de las células del hígado y otros órganos. Los metabolitos tóxicos producen afectación de la membrana y lesión celular, sobre todo por formación de *radicales libres* y ulterior peroxidación lipídica. También puede intervenir el enlace covalente directo a proteínas y lípidos de membrana. Por ejemplo, el CCl_4, antes empleado con profusión en la limpieza en seco, es convertido por el citocromo P-450 en el radical libre $^{\bullet}CCl_3$, altamente reactivo, causante de peroxidación lipídica y de daño en numerosas estructuras celulares. El paracetamol, un fármaco analgésico, también se convierte en tóxico durante su depuración en el hígado, provocando la consiguiente lesión celular. Estos y otros ejemplos de lesión química se describen en el capítulo 9.

CONCEPTOS CLAVE

Lesión isquémica y tóxica

- Isquemia leve: fosforilación oxidativa reducida → generación de ATP reducida → fallo de la bomba de Na → flujo de entrada de sodio y agua → edema de orgánulos y celular (reversible).
- Isquemia grave/prolongada: edema manifiesto de las mitocondrias, flujo de entrada de calcio en las mitocondrias y la célula, con rotura de lisosomas y membrana plasmática. Muerte por necrosis y apoptosis debido a la liberación de citocromo a partir de las mitocondrias.
- La lesión por reperfusión sucede a la restauración del flujo sanguíneo en un área isquémica; es causada por estrés oxidativo debido a la liberación de radicales libres por parte de leucocitos y células endoteliales. La sangre aporta calcio que sobrecarga las células lesionadas de manera reversible, con la consiguiente afectación mitocondrial. El flujo de entrada de leucocitos genera radicales libres y citocinas. Se produce activación local del complemento por anticuerpos IgM depositados en tejidos isquémicos.
- Las sustancias químicas pueden inducir lesión, directamente o por conversión en metabolitos tóxicos. Los órganos más afectados son los implicados en la absorción o excreción de estas sustancias u otros, como el hígado, en los que tales sustancias son convertidas en metabolitos tóxicos. Se produce lesión directa de orgánulos fundamentales, como las mitocondrias, o lesión indirecta por acción de radicales libres generados por sustancias químicas/toxinas.

Apoptosis

La apoptosis es un mecanismo de muerte celular inducida por un proceso de suicidio programado, estrechamente regulado, en el que las células que van a morir activan enzimas intrínsecas que degradan el ADN nuclear y las proteínas del núcleo y el citoplasma. Las células apoptósicas se disgregan en fragmentos, llamados *cuerpos apoptósicos,* que contienen porciones del citoplasma y el núcleo. Las membranas plasmáticas de las células y los cuerpos apoptósicos permanecen intactos, pero su estructura se altera, siguiendo un patrón que atrae a los fagocitos. La célula muerta y sus fragmentos son rápidamente ingeridos, antes de que su contenido se haya extravasado, por lo que la muerte celular que sigue esta vía no da lugar a reacción inflamatoria en el anfitrión. El proceso fue identificado en 1972, por el característico aspecto de los fragmentos rodeados de membrana derivados de las células, y se les asignó su nombre, que en griego significa «caída» o «desprendimiento». Pronto se constató que la apoptosis era un mecanismo singular de muerte celular distinto de la necrosis, caracterizada por pérdida de la integridad de la membrana, digestión enzimática de las células, extravasación del contenido celular y, con frecuencia, reacción del anfitrión (v. fig. 2-8 y tabla 2-2). Dado que es regulada genéticamente, a veces la apoptosis se denomina *muerte celular programada.* Como ya se ha apuntado, ciertas formas de necrosis, las llamadas *necroptosis,* también son programadas según pautas genéticas, aunque por un grupo de genes distintos.

Causas de la apoptosis

Normalmente, la apoptosis se produce durante el desarrollo y en la edad adulta, y sirve para erradicar células no deseadas, envejecidas o potencialmente perjudiciales. Cuando las células enfermas superan el límite de recuperación y son eliminadas, el proceso puede ser también patológico.

Apoptosis en situaciones fisiológicas

La muerte por apoptosis es un fenómeno normal, empleado para eliminar células que ya no son necesarias y mantener un número equilibrado de las diversas poblaciones celulares en los tejidos. Es importante en estas situaciones fisiológicas:

- *Destrucción de células durante la embriogenia,* incluyendo implantación, organogenia, involución del desarrollo y metamorfosis. El término *muerte celular programada* fue originalmente acuñado para definir la muerte de tipos celulares específicos que tenía lugar, con una regulación precisa y en tiempos definidos, durante el desarrollo de los organismos multicelulares. Apoptosis es un término genérico aplicado a este patrón de muerte celular, con independencia de su contexto, si bien a menudo se emplea como sinónimo de muerte celular programada. Sin embargo, es conveniente evitar esta sinonimia, ya que, en algunos casos, la necrosis también puede ser programada.
- *Involución de tejidos dependientes de hormonas tras supresión hormonal,* como en la degradación de las células endometriales durante el ciclo menstrual, la atresia folicular ovárica en la menopausia, la regresión de la mama lactante tras el destete o la atrofia prostática tras la castración.

- *Pérdida de células en poblaciones con proliferación celular,* como en los linfocitos inmaduros de la médula ósea y el timo, o los linfocitos B de centros germinales que no expresan receptores antigénicos útiles (v. capítulo 6), y en las células epiteliales de las criptas intestinales, a fin de que el número de células sea constante *(homeostasia).*
- *Eliminación de linfocitos autorreactivos potencialmente nocivos,* y tanto antes como después de su maduración completa, de forma que se eviten reacciones contra los propios tejidos (v. capítulo 6).
- Muerte de células del anfitrión que ya han servido a su propósito, como los neutrófilos en una *respuesta inflamatoria aguda,* o los linfocitos tras una *respuesta inmunitaria.* En tales situaciones, las células sufren apoptosis al ser privadas de las necesarias señales de supervivencia, como los factores de crecimiento.

Apoptosis en condiciones patológicas

La apoptosis elimina las células cuyo grado de lesión supera el límite de reparación, sin provocar reacción en el anfitrión y, por consiguiente, restringiendo el daño tisular colateral. La muerte por apoptosis es responsable de la pérdida de células en numerosos estados patológicos:

- *Afectación del ADN.* La radiación, los fármacos antitumorales citotóxicos y la hipoxia dañan el ADN, directamente o por producción de radicales libres. Si los mecanismos de reparación no son capaces de hacer frente a la lesión, la célula pone en funcionamiento otros mecanismos intrínsecos que inducen apoptosis. En esta situación, la eliminación de la célula puede ser una mejor alternativa que exponerse al riesgo de mutaciones en el ADN dañado, con la consiguiente transformación maligna.
- *Acumulación de proteínas mal plegadas.* Las proteínas plegadas inadecuadamente pueden aparecer por mutaciones en los genes que las codifican o por factores extrínsecos, como los radicales libres. La acumulación excesiva de estas proteínas en el RE origina una alteración llamada *estrés del RE,* que culmina con muerte celular apoptósica. La apoptosis causada por acumulación de estas proteínas se ha apuntado como posible base de diversas enfermedades degenerativas del sistema nervioso central y otros órganos.
- *Muerte celular en determinadas infecciones,* particularmente víricas, en las que la pérdida de células infectadas es debida en buena parte a la apoptosis, que puede ser inducida por el virus (como en las infecciones por adenovirus o VIH) o por la respuesta inmunitaria del anfitrión (como en la hepatitis vírica). Una importante respuesta del anfitrión a los virus es la integrada por linfocitos T citotóxicos específicos de las proteínas víricas, que inducen apoptosis de las células infectadas para intentar eliminar los reservorios de infección. Durante este proceso puede registrarse una afectación tisular significativa. El mismo mecanismo mediado por linfocitos T es responsable de la muerte celular en los *tumores* y del rechazo celular de los *trasplantes.*
- *Atrofia patológica en órganos parenquimatosos tras obstrucción de conductos,* como sucede en el páncreas, glándula parótida y riñón.

Cambios morfológicos y bioquímicos en la apoptosis

Antes de analizar los mecanismos de la apoptosis, se describen las características morfológicas y bioquímicas de este proceso.

MORFOLOGÍA

Las células que sufren apoptosis se caracterizan por los siguientes cambios morfológicos, algunos de los cuales se aprecian mejor al microscopio electrónico (fig. 2-22; v. fig. 2-8).

Retracción celular. La célula es de menor tamaño, el citoplasma es denso (v. fig. 2-22*A*) y los orgánulos, aunque relativamente normales, presentan un empaquetamiento más compacto (conviene recordar que, en otras formas de lesión celular, el rasgo inicial es el edema, no la retracción).

Condensación de la cromatina. Es la principal característica de la apoptosis. La cromatina se agrega periféricamente, bajo la membrana nuclear, en masas densas de diversas formas y tamaños (v. fig. 2-22*B*). El propio núcleo se divide en dos o más fragmentos.

Formación de vesículas citoplásmicas y cuerpos apoptósicos. La célula apoptósica primero muestra una generalizada formación de vesículas superficiales y, a continuación, se fragmenta en cuerpos apoptósicos rodeados por membrana, compuestos de citoplasma y orgánulos densamente compactados, con o sin fragmentos nucleares (v. fig. 2-22*C*).

Fagocitosis de células apoptósicas o cuerpos celulares, habitualmente a cargo de macrófagos. Los cuerpos apoptósicos son rápidamente ingeridos por los fagocitos y degradados por las enzimas lisosómicas de estos.

Se cree que las membranas plasmáticas permanecen intactas durante la apoptosis, hasta las últimas fases, cuando se hacen permeables a los solutos normalmente retenidos.

En la observación histológica de tejidos teñidos con hematoxilina y eosina, la célula apoptósica aparece como una masa redondeada u oval de citoplasma intensamente eosinófilo, con fragmentos de cromatina nuclear densa (v. fig. 2-22*A*). Dado que el encogimiento celular y la formación de cuerpos apoptósicos son rápidos y que los fragmentos son fagocitados de inmediato, es posible que se produzca un notable grado de apoptosis antes de que sea evidente en los cortes histológicos. Además, a diferencia de la necrosis, la apoptosis no produce inflamación, lo que la hace más difícil de detectar histológicamente.

Mecanismos de la apoptosis

La apoptosis es consecuencia de la activación de unas enzimas denominadas *caspasas* (así denominadas porque son cisteína proteasas que escinden proteínas después de los residuos de ácido aspártico). Como muchas proteasas, las caspasas existen como proenzimas inactivas, o cimógenos, y han de ser sometidas a escisión enzimática para activarse. La presencia de caspasas activas escindidas es un indicador para que las células experimenten apoptosis (v. fig. 2-22*C*). El proceso de la apoptosis se divide en una *fase inicial,* durante la cual algunas caspasas se convierten en catalíticamente activas, y una *fase de ejecución,* en la que otras caspasas estimulan la degradación de componentes celulares esenciales. La activación de las caspasas depende de un equilibrio muy ajustado entre la producción de proteínas proapoptósicas y antiapoptósicas.

Dos vías diferenciadas convergen en la activación de caspasas: la mitocondrial y la de los receptores de muerte (fig. 2-23). Aunque estas vías pueden interferir entre sí, suelen ser inducidas en condiciones diferentes, afectan a moléculas distintas y desempeñan funciones diversas en la fisiología y la enfermedad.

Vía intrínseca (mitocondrial) de la apoptosis

La vía mitocondrial es el principal mecanismo de apoptosis en todas las células de mamíferos. Es consecuencia del aumento de la permeabilidad de la membrana externa

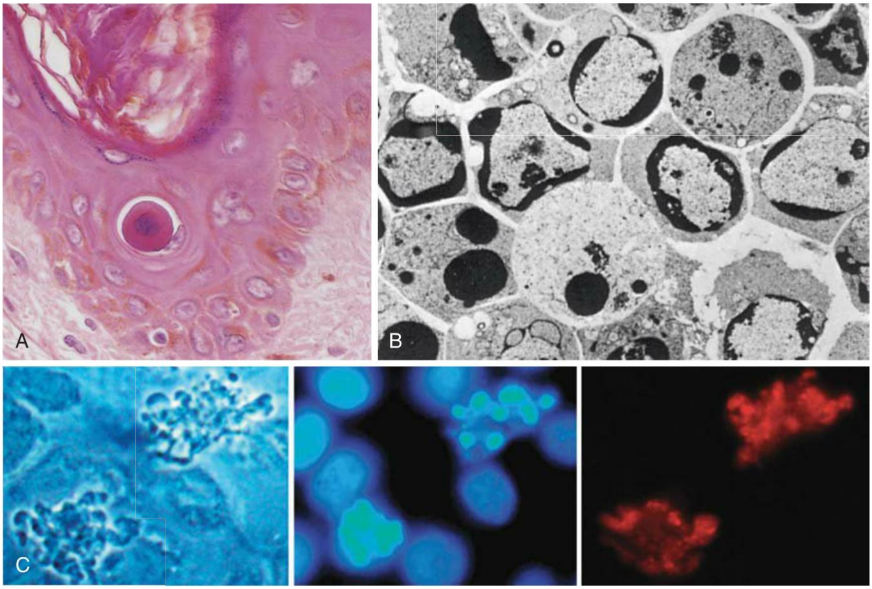


Figura 2-22 Características morfológicas de la apoptosis. **A.** Apoptosis de una célula epidérmica en una reacción inmunitaria. La célula disminuye de tamaño y contiene un citoplasma intensamente eosinófilo y núcleo condensado. **B.** Esta microfotografía electrónica de células cultivadas que experimentan apoptosis muestra algunos núcleos con restos falciformes de cromatina compacta y otros uniformemente densos o fragmentados. **C.** Estas imágenes de células cultivadas que sufren apoptosis muestran formación de vesículas y cuerpos apoptósicos (*izquierda,* microfotografía con contraste de fase), tinción de ADN con fragmentación nuclear *(centro)* y activación de la caspasa 3 (*derecha,* tinción inmunofluorescente con un anticuerpo específico para la forma activa de la caspasa 3, en color rojo). (**B,** tomado de Kerr JFR, Harmon BV: Definition and incidence of apoptosis: a historical perspective. In Tomei LD, Cope FO (eds): Apoptosis: The Molecular Basis of Cell Death. Cold Spring Harbor, NY, Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1991, pp 5-29. **C,** por cortesía de Zheng Dong, Medical College of Georgia, Augusta, Ga.)

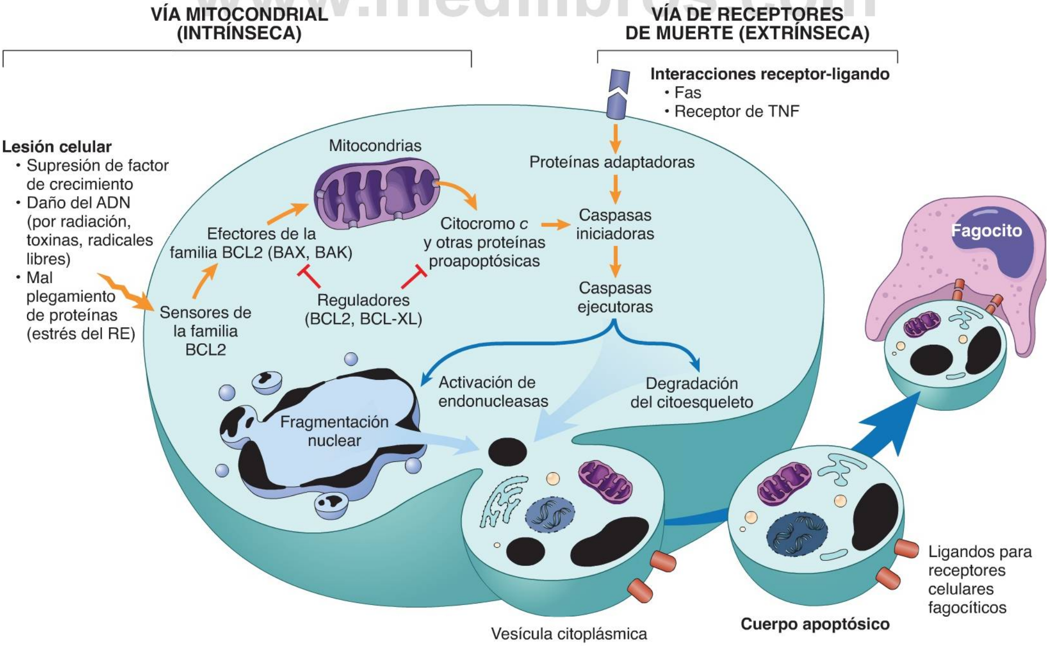


Figura 2-23 Mecanismos de la apoptosis. Las dos vías de la apoptosis se distinguen por su inducción y su regulación, y ambas concluyen con la activación de caspasas. En la vía mitocondrial, las proteínas de la familia BCL2, reguladoras de la permeabilidad mitocondrial, se desequilibran y la liberación de diversas sustancias por parte de las mitocondrias induce la activación de caspasas. En la vía de los receptores de muerte, las señales de los receptores de la membrana plasmática dan lugar al ensamblaje de proteínas adaptadoras en un «complejo de transmisión de señales con inducción de la muerte», que activan las caspasas, llegándose al mismo resultado.

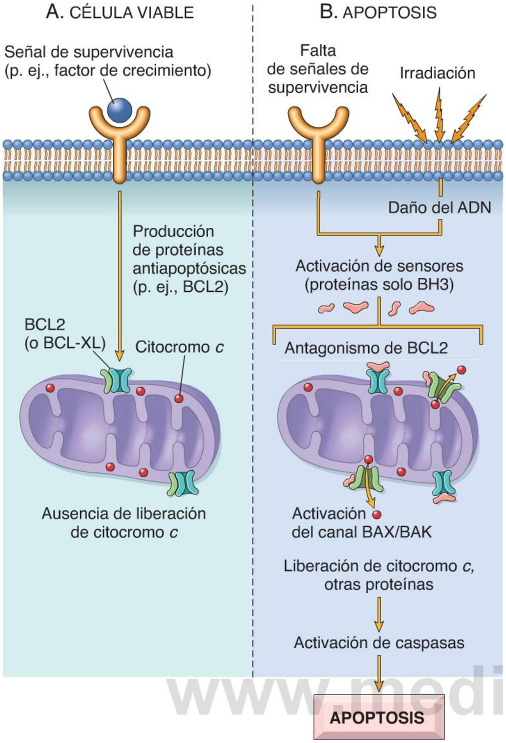


Figura 2-24 Vía intrínseca (mitocondrial) de la apoptosis. **A.** La viabilidad se mantiene por inducción de proteínas antiapoptósicas, como las BCL2, mediante señales de supervivencia. Estas proteínas conservan la integridad de las membranas mitocondriales y evitan las fugas a través de ellas. **B.** La pérdida de señales de supervivencia, el daño del ADN y otras agresiones activan sensores que antagonizan la acción de las proteínas antiapoptósicas y activan las proteínas proapoptósicas BAX y BAK, que forman canales en la membrana mitocondrial. La ulterior salida de citocromo *c* (y otras proteínas; no se muestra) induce la activación de caspasas y la apoptosis.

mitocondrial, con la subsiguiente liberación de moléculas inductoras de muerte (proapoptósicas) del espacio intermembrana mitocondrial al citoplasma (fig. 2-24). Las mitocondrias son orgánulos importantes, por el hecho de que contienen proteínas como el citocromo *c,* esencial para la vida, si bien algunas de esas mismas proteínas, en particular el propio citocromo *c,* inician el programa de suicidio apoptósico cuando son liberadas al citoplasma (lo que indica que la célula no está sana). La liberación de proteínas proapoptósicas mitocondriales es estrechamente controlada por la familia de proteínas BCL2. Dicha familia debe su nombre al gen *BCL2,* a menudo sobreexpresado por las translocaciones cromosómicas y los consiguientes reordenamientos en algunos linfomas de linfocitos B (v. capítulo 13). Existen más de 20 integrantes de la familia *BCL,* que se dividen en tres grupos en virtud de su función pro- o antiapoptósica y de los dominios de homología BCL2 (BH) que posean:

- *Antiapoptósicas.* BCL2, BCLX y MCL1 son los principales miembros de este grupo y poseen cuatro dominios BH (llamados BH1-4). Estas proteínas se localizan en las membranas mitocondriales externas, así como en el citosol y las membranas del RE. Al mantener la permeabilidad de la membrana mitocondrial externa, evitan el escape al citosol del citocromo *c* y otras proteínas inductoras de muerte (v. fig. 2-24*A*).
- *Proapoptósicas.* BAX y BAK son las dos integrantes prototípicas de este grupo. Como otras proteínas proapoptósicas similares, tienen cuatro dominios BH. Tras su activación, la BAX y la BAK se oligomerizan en la membrana mitocondrial externa, favoreciendo su permeabilidad. El mecanismo preciso por medio del cual BAX/BAK permeabilizan las membranas no se ha establecido. Según el modelo ilustrado en la figura 2-24*B,* forman un canal en la membrana mitocondrial externa, permitiendo el paso del citocromo *c* desde el espacio intermembrana.
- *Sensoras.* Las proteínas de este grupo, como BAD, BIM, BID, Puma y Noxa, contienen un solo dominio BH, el tercero de los cuatro existentes, por lo que a veces son llamadas proteínas solo BH3. Las proteínas solo BH3 funcionan como sensoras del estrés y el daño celular, y regulan el equilibrio entre los otros dos grupos, actuando como «árbitros» de la apoptosis.

Los factores de crecimiento y otras señales de supervivencia estimulan la producción de proteínas antiapoptósicas, como las BCL2, con lo que evitan el escape de proteínas inductoras de muerte desde la membrana mitocondrial externa. Cuando las células son privadas de las señales de supervivencia o su ADN resulta dañado, o bien cuando proteínas mal plegadas inducen estrés en el RE, las proteínas solo BH3 «sienten» la afectación y se activan. Estos sensores activan, por su parte, los dos efectores (proapoptósicos) fundamentales, BAX y BAK, que forman oligómeros, insertados en la membrana mitocondrial, y permiten que las proteínas de la membrana mitocondrial interna pasen al citoplasma. Las proteínas solo BH3 también se unen a BCL2 y BCL-XL, bloqueando su función. Al mismo tiempo, la síntesis de BCL2 y BCL-XL puede disminuir, dada la relativa carencia de señales de supervivencia. El balance neto de la activación de BAX-BAK y de la pérdida de funciones protectoras de los miembros de la familia BCL2 antiapoptósicos determina la liberación al citoplasma de diversas proteínas mitocondriales, que pueden activar la cascada de las caspasas (v. fig. 2-24). Como ya se ha indicado, una de estas proteínas es el citocromo *c,* conocido por su función en la respiración mitocondrial.

Una vez liberado al citosol, el citocromo *c* se une a una proteína llamada APAF-1 (factor 1 activador de la apoptosis), que forma un hexámero similar a una rueda, que se ha denominado *apoptosoma.* Este complejo puede unirse a la caspasa 9, la caspasa iniciadora fundamental de la vía mitocondrial, y la enzima escinde las moléculas adyacentes a las de la caspasa 9, configurando un proceso de autoamplificación. La escisión activa la caspasa 9, lo que desencadena una cascada de activación de caspasas, escindiendo y a continuación activando otras procaspasas, de modo que las enzimas activas median la fase de ejecución de la apoptosis (tratada más adelante). Otras proteínas mitocondriales, con enigmáticos nombres, como Smac/Diablo, penetran en el citoplasma, donde se unen y neutralizan a las proteínas citoplásmicas que actúan como inhibidores fisiológicos de la apoptosis (llamadas IAP). La función normal de las IAP consiste en bloquear la activación de las caspasas, incluidas ejecutoras como la caspasa 3, y en mantener a las células con vida. En consecuencia, la neutralización de las IAP permite el inicio de la cascada de caspasas.

Vía extrínseca (iniciada por receptores de muerte) de la apoptosis

Esta vía comienza con la implicación de varios receptores de muerte de la membrana plasmática en diversos tipos de células. Los receptores de muerte son miembros de la familia de receptores TNF que contienen un dominio citoplásmico implicado en las interacciones proteína-proteína, llamado *dominio de muerte,* por ser esencial para la emisión de señales apoptósicas. Algunos miembros de la familia de receptores TNF no contienen dominios de muerte citoplásmicos; su función es activar las cascadas inflamatorias (v. capítulo 3), y su papel en la activación de la apoptosis es mucho menos conocido. Los receptores de muerte mejor estudiados son el receptor TNF de tipo 1 (TNFR1) y una proteína relacionada llamada Fas (CD95), aunque se han descrito otros muchos. El mecanismo de la apoptosis inducido por estos mecanismos de muerte queda ilustrado por el comportamiento de Fas, receptor de muerte expresado en numerosos tipos celulares (fig. 2-25). El ligando de Fas, o Fas ligando (FasL), se expresa en los linfocitos T que reconocen autoantígenos (actúa para eliminar los linfocitos autorreactivos) y en ciertos linfocitos T citotóxicos (que causan la muerte de células infectadas por virus y tumorales). Cuando el FasL se fija a Fas, tres o más moléculas de esta se unen y sus dominios de muerte citoplásmicos configuran un sitio de unión para una proteína adaptadora, que también contiene un dominio de muerte llamado FADD (dominio de muerte asociado a Fas). El FADD fijado a los receptores de muerte se une, a su vez, a una forma inactiva de caspasa 8 (y, en humanos, de caspasa 10), de nuevo por medio de un dominio de muerte. Así, múltiples moléculas de procaspasa 8 quedan en proximidad y se escinden para generar caspasa 8 activa. Los episodios siguientes son los mismos que los de la vía mitocondrial, culminando el proceso con activación de numerosas caspasas de ejecución. Esta vía de apoptosis puede ser inhibida por una proteína llamada FLIP, que se une a la procaspasa 8, pero no puede escindir y activar la caspasa, ya que carece de un dominio de proteasa. Algunos virus y células normales producen FLIP y emplean este inhibidor para protegerse de la apoptosis mediada por Fas.

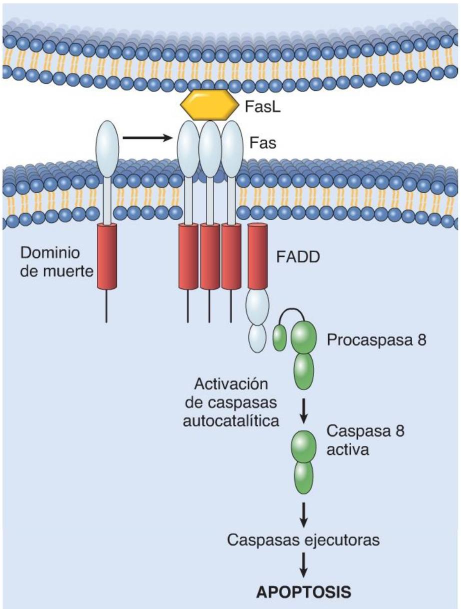


Figura 2-25 Vía extrínseca (iniciada por receptores de muerte) de la apoptosis, ilustrada por los episodios que suceden a la integración de Fas. FAAD, dominio de muerte asociado a Fas; FasL, ligando Fas.

Las vías extrínseca e intrínseca de la apoptosis implican en su inicio a moléculas esencialmente diferentes, si bien puede haber interconexiones entre ambas. Por ejemplo, en los hepatocitos y las células β pancreáticas, la caspasa 8 producida por la transmisión de señales de Fas escinde y activa la proteína BID del grupo de las solo BH3, que, a continuación, se incorpora a la vía mitocondrial. La activación combinada de ambas vías asesta un golpe mortal a las células.

Fase de ejecución de la apoptosis

Las dos vías iniciales convergen en una cascada de activación de caspasas, que media la fase final de la apoptosis. La vía mitocondrial conduce a la activación de la caspasa 9 iniciadora, en tanto que la vía del receptor de muerte hace lo propio con las caspasas iniciadoras 8 y 10. Después de que una caspasa iniciadora se divide para generar su forma activa, se pone en funcionamiento el programa de muerte enzimática mediante la activación rápida y secuencial de las caspasas ejecutoras. Estas, entre ellas las caspasas 3 y 6, actúan sobre numerosos componentes celulares. Por ejemplo, una vez activadas, estas enzimas escinden un inhibidor de la ADNasa citoplásmica, lo que hace que esta sea enzimáticamente activa; esta enzima induce escisión del ADN. Las caspasas también degradan componentes estructurales de la matriz nuclear, lo que favorece la fragmentación de los núcleos. Algunos de los pasos de la apoptosis no quedan plenamente definidos. Por ejemplo, no se conocen el modo en el que la estructura de la membrana plasmática cambia en las células apoptósicas ni la manera en la que se forman las vesículas de la membrana o los cuerpos apoptósicos.

Eliminación de células muertas

La formación de cuerpos apoptósicos descompone las células en fragmentos «del tamaño de un bocado», que pueden ser ingeridos por los fagocitos. Las células apoptósicas y sus fragmentos también sufren diversos cambios en las membranas, que favorecen activamente su fagocitosis, por lo que a menudo son eliminados antes de que experimenten necrosis secundaria y liberen su contenido celular (lo que puede dar lugar a una inflamación perjudicial). En células sanas, la fosfatidilserina está presente en la cara interna de la membrana plasmática, mientras que en las apoptósicas este fosfolípido «se vuelve» hacia fuera y es expresado en la capa externa de la membrana, en la que es reconocido por varios receptores de macrófagos. Durante el proceso de apoptosis, las células secretan factores solubles que reclutan fagocitos. Algunos cuerpos apoptósicos están revestidos de trombospondina, una proteína adhesiva reconocida por los fagocitos, y los propios macrófagos pueden producir proteínas que se unen a las células apoptósicas (no a las vivas), lo que facilita la fagocitosis de las células muertas. Los cuerpos apoptósicos también pueden ser revestidos con anticuerpos y proteínas naturales del sistema del complemento, en especial C1q, reconocidos por los fagocitos. Así pues, hay numerosos receptores en los fagocitos y los ligandos inducidos en las células apoptósicas que sirven como señaladores de ingestión y que participan en la fijación y la fagocitación de estas células. El proceso de fagocitosis de las células apoptósicas resulta tan eficaz que las

células muertas desaparecen sin dejar trazas, a menudo en minutos, y la inflamación está ausente incluso cuando la apoptosis es extensa.

Correlaciones clínico-patológicas: la apoptosis en la salud y la enfermedad

Ejemplos de apoptosis

Se sabe que, en muchas situaciones, la muerte celular es producida por apoptosis. Los ejemplos enumerados a continuación ilustran la función de esta forma de muerte, en la fisiología normal y en la enfermedad.

Carencia de factores de crecimiento. Las células dependientes de hormonas que son privadas de la hormona correspondiente, los linfocitos que no son estimulados por antígenos y citocinas, y las neuronas que no son expuestas al factor de crecimiento nervioso mueren por apoptosis. En todas estas situaciones, la apoptosis es activada por la vía intrínseca (mitocondrial) y es atribuible a la disminución de la síntesis de BCL-2 y BCL-XL, y a la activación de la proteína BIM y de otros miembros proapoptósicos de la familia BCL2.

Daño del ADN. La exposición de células a radiación o quimioterapia induce apoptosis, por un mecanismo que es iniciado por el daño del ADN (agresión genotóxica) y en el que interviene el gen supresor tumoral *TP53*. La proteína p53 se acumula en las células cuando el ADN está dañado e interrumpe el ciclo celular (en la fase G_1) para dar tiempo a su reparación (v. capítulo 7). No obstante, cuando el daño es excesivo para ser reparado con éxito, la p53 induce apoptosis. Cuando el *TP53* está mutado o ausente (como sucede en muchos cánceres), las células con ADN dañado no sufren apoptosis mediada por p53, sino que sobreviven. En esas células, la afectación del ADN origina mutaciones de diversos tipos que producen transformación neoplásica (v. capítulo 7). Así pues, la p53 actúa como selector esencial «de vida o muerte» después de la agresión genotóxica. El mecanismo por el que la p53 activa la maquinaria efectora de muerte distal –las caspasas– es complejo, aunque parece que su función se relaciona con un factor de transcripción unido al ADN. Entre las proteínas cuya producción se ve estimulada por la p53 se cuentan varios miembros proapoptósicos de la familia BCL2, ya citados, sobre todo las proteínas BAX, BAK y algunas solo BH3.

Mal plegamiento de proteínas. Las chaperonas del RE controlan el plegamiento adecuado de las proteínas de nueva síntesis, y los polipéptidos mal plegados son ubicuitinados o tomados como objetivo para su proteólisis en los proteosomas (v. capítulo 1). Si, no obstante, proteínas no plegadas o mal plegadas se acumulan en el RE por mutaciones hereditarias o agresiones, se generan numerosas respuestas celulares colectivamente denominadas *respuesta frente a las proteínas no plegadas*. Dicha respuesta activa las vías de transmisión de señales, que aumentan la producción de chaperonas, favorece la degradación proteosómica de proteínas anómalas y ralentiza la traducción de proteínas, con lo que se reduce la carga de proteínas mal plegadas en la célula (fig. 2-26). Sin embargo, si esta respuesta citoprotectora no hace frente a la acumulación de proteínas mal plegadas, la célula activa las caspasas e induce apoptosis; este proceso se denomina *estrés del RE*. La acumulación intracelular de proteínas anormalmente plegadas, debida a mutaciones, envejecimiento o factores ambientales desconocidos, se reconoce en la actualidad como rasgo propio de diversas enfermedades neurodegenerativas, como el Alzheimer, la corea de Huntington o el parkinsonismo (v. capítulo 28), y, posiblemente, la diabetes de tipo 2. La carencia de glucosa y oxígeno, y el estrés inducido, por ejemplo, por calor,

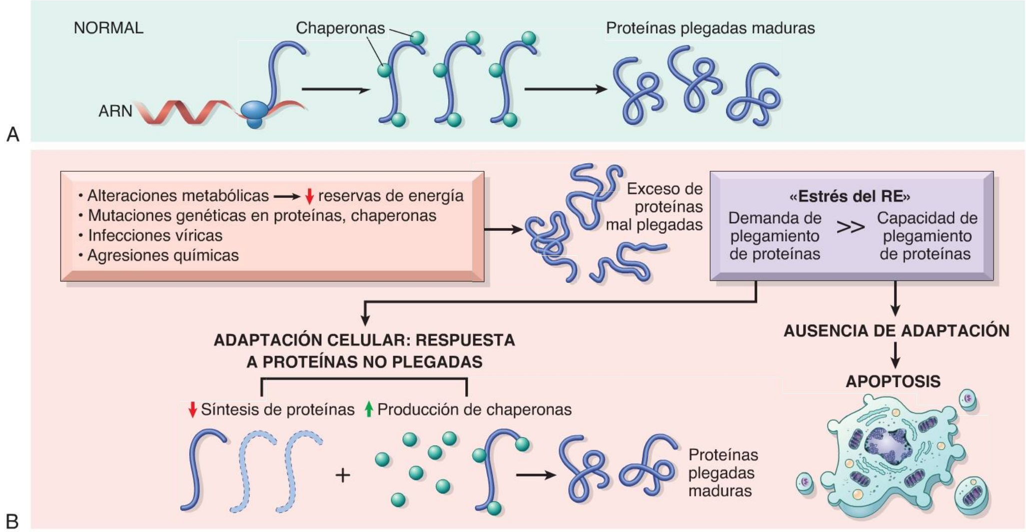


Figura 2-26 Respuesta a proteínas no plegadas y estrés del retículo endoplásmico (RE). **A.** En células sanas, las proteínas de nueva síntesis se pliegan con ayuda de chaperonas y, a continuación, se incorporan a la célula o son secretadas. **B.** Varias agresiones externas o mutaciones inducen un estado llamado «estrés del RE», en el que la célula es incapaz de hacer frente a la carga de proteínas mal plegadas. La acumulación de las mismas en el RE produce una respuesta a proteínas no plegadas que intenta restablecer la homeostasia proteínica. Si la respuesta es inadecuada, la célula muere por apoptosis.

Tabla 2-4 Ejemplos de enfermedades causadas por mal plegamiento de proteínas

Enfermedad	Proteína afectada	Patogenia
Fibrosis quística	Regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR)	La pérdida de CFTR induce defectos en el transporte de cloruro
Hipercolesterolemia familiar	Receptor de LDL	La pérdida de receptor de LDL causa hipercolesterolemia
Enfermedad de Tay-Sachs	Subunidad β de la hexosaminidasa	La falta de la enzima lisosómica induce almacenamiento de gangliósidos GM_2 en las neuronas
Carencia de α_1-antitripsina	α_1-antitripsina	El almacenamiento de proteína no funcional en los hepatocitos induce apoptosis; la ausencia de actividad enzimática en los pulmones causa destrucción del tejido elástico y, en consecuencia, enfisema
Enfermedad de Creutzfeldt-Jacob	Priones	El plegamiento anómalo de PrPsc provoca muerte de las células neuronales
Enfermedad de Alzheimer	Péptido Aβ	El plegamiento anómalo de los péptidos Aβ causa agregación en las neuronas y apoptosis

también dan lugar a mal plegamiento, lo que culmina con lesión y muerte celulares. En la tabla 2-4 se incluye una lista de patologías asociadas al mal plegamiento de las proteínas.

Apoptosis inducida por la familia de receptores de TNF. El FasL de los linfocitos T se une a la Fas de un mismo linfocito o de otros próximos. Esta interacción está implicada en la eliminación de linfocitos que reconocen autoantígenos y en mutaciones que afectan a Fas o FasL, inductoras de enfermedades autoinmunitarias en humanos y ratones (v. capítulo 6).

Apoptosis mediada por linfocitos T citotóxicos. Los linfocitos T citotóxicos (CTL) reconocen los anticuerpos extraños que se presentan en la superficie de células del anfitrión infectadas (v. capítulo 6). Tras su activación, los CTL secretan *perforina,* una molécula formadora de poros transmembrana de serina proteasas granulares de los CTL, llamadas *granzimas.* Las granzimas escinden las proteínas en los residuos de aspartato y activan varias caspasas celulares. De este modo, el CTL causa la muerte de las células diana, induciendo directamente la fase efectora de la apoptosis.

Trastornos asociados a la desregulación de la apoptosis

La *apoptosis desregulada (insuficiente o excesiva)* se ha postulado como mecanismo que explica varios aspectos de una amplia variedad de enfermedades.

- *Trastornos asociados a apoptosis defectuosa e incremento de la supervivencia celular.* Una velocidad inadecuadamente baja de la apoptosis permite la supervivencia de células anómalas, lo que puede tener varias consecuencias. Por ejemplo, como se ha indicado con anterioridad, las células portadoras de mutaciones en *TP53* son sensibles a la acumulación de mutaciones por defectos en la reparación del ADN, lo que, a su vez, determina un aumento del cáncer. La importancia de la apoptosis en la prevención del desarrollo de cáncer se ve resaltada por el hecho de que la mutación en *TP53* es la anomalía genética más habitual en cánceres humanos (v. capítulo 7). En otras situaciones, la apoptosis defectuosa induce falta de eliminación de células potencialmente nocivas, como los linfocitos que pueden reaccionar contra los autoantígenos, o en fracaso en la eliminación de células muertas, a su vez potencial fuente de autoantígenos. Así pues, es posible que la apoptosis defectuosa se relacione con los *trastornos autoinmunitarios* (v. capítulo 6).
- *Trastornos asociados al aumento de la apoptosis y exceso de muerte celular.* Estas patologías se caracterizan por pérdida de células, y entre ellas se cuentan: 1) *enfermedades neurodegenerativas,* manifestadas por pérdida de conjuntos específicos de neuronas, en las que la apoptosis es causada por mutaciones y proteínas mal plegadas (v. capítulo 28); 2) *lesión isquémica,* como la del infarto de miocardio (v. capítulo 12) o el accidente cerebrovascular (v. capítulo 28), y 3) muerte de células infectadas por virus en múltiples infecciones víricas (v. capítulo 8).

CONCEPTOS CLAVE

Apoptosis

- Mecanismo regulado de muerte celular que sirve para eliminar células no deseadas e irreparablemente dañadas, con la menor reacción posible del anfitrión.
- Se caracteriza por degradación enzimática de proteínas y ADN, iniciada por caspasas, y por reconocimiento y eliminación de células muertas a cargo de fagocitos.
- Iniciada por dos vías principales:
  - La vía mitocondrial (intrínseca) es estimulada por la pérdida de señales de supervivencia, daño del ADN y acumulación de proteínas mal plegadas (estrés de RE), en asociación con salida de proteínas proapoptósicas de la membrana mitocondrial al citoplasma, en el que se activan las caspasas. Es inhibida por miembros antiapoptósicos de la familia BCL2, inducidos por señales de supervivencia, como los factores de crecimiento.
  - La vía de receptores de muerte (extrínseca) es responsable de la eliminación de los linfocitos autorreactivos y de la lesión debida a linfocitos T citotóxicos. Es iniciada por adscripción de receptores de muerte celular (miembros de la familia de receptores de TNF) por ligandos en células adyacentes.

Necroptosis

Como su nombre indica, esta forma de muerte celular es un híbrido que comparte aspectos de la necrosis y la apoptosis. Presenta los siguientes rasgos:

- Desde el punto de vista morfológico y, en cierta medida, bioquímico, se asemeja a la necrosis, ya que ambas se caracterizan por pérdida de ATP, edema de la célula y los orgánulos, generación de ERO, liberación de enzimas lisosómicas y, en último término, rotura de la membrana plasmática, según se ha indicado.

- Desde una perspectiva mecanicista, es estimulada por episodios de transducción de señal programados genéticamente, que culminan con muerte celular. En este aspecto se asemeja a la muerte celular programada, considerada el principal rasgo de la apoptosis. Debido a la dualidad de estas características, la necroptosis a veces se llama *necrosis programada,* a fin de distinguirla de las formas de necrosis más habituales, inducidas pasivamente por lesión tóxica o anóxica de la célula. *En manifiesto contraste con la apoptosis, el programa genético que dirige la necroptosis no da lugar a activación de caspasas;* en consecuencia, a veces se denomina muerte celular programada «independiente de caspasas».

El proceso de necroptosis se inicia de manera similar a la forma extrínseca de apoptosis, es decir, por la unión a su receptor de un ligando. Aunque la unión de TNFR1 es el modelo de necroptosis más estudiado, muchas otras señales, incluidas la unión de Fas y otros sensores de ADN y ARN víricos, aún por identificar, así como algunas sustancias genotóxicas, también pueden estimular la necroptosis. Dado que el TNF puede inducir tanto apoptosis como necroptosis, los mecanismos de estos efectos subyacentes del TNF resultan especialmente ilustrativos (fig. 2-27).

Aunque no se conoce todo el conjunto de moléculas de transmisión de señales y sus interacciones, en la necroptosis intervienen al menos dos singulares cinasas, llamadas cinasas asociadas a receptores 1 y 3 (RIP1 y RIP3). Como indica la figura 2-27, la unión de TNFR1 induce el reclutamiento de RIP1 y RIP3 en un complejo multiproteínico que también contiene caspasa 8. Aunque la secuencia de episodios de activación de las cinasas RIP1 y RIP3 aún resulta confusa, está claro que, a diferencia de lo que sucede en la apoptosis, las caspasas no son activadas y, como en la necrosis, los episodios terminales comprenden permeabilización de membranas lisosómicas, generación de ERO, afectación mitocondrial y reducción de los niveles de ATP. *Ello explica la similitud morfológica de la necroptosis y la necrosis iniciada por otras lesiones.*

La necroptosis se reconoce como importante vía de muerte celular, en condiciones tanto fisiológicas como patológicas. Por ejemplo, se produce durante la formación de la placa epifisaria del hueso de los mamíferos y se asocia a muerte celular en esteatohepatitis, pancreatitis aguda, lesión por reperfusión y enfermedades neurodegenerativas, como el parkinsonismo. La necroptosis también actúa como mecanismo de apoyo en defensa del anfitrión contra ciertos virus que codifican inhibidores de las caspasas (p. ej., citomegalovirus).

Antes de concluir este análisis, mencionaremos brevemente otra forma de muerte celular programada denominada *piroptosis,* así llamada por ir acompañada de liberación de citocina IL-1, que produce fiebre, y por presentar ciertas semejanzas bioquímicas con la apoptosis.

Se sabe que los productos microbianos que penetran en el citoplasma de células infectadas son reconocidos por los receptores inmunitarios innatos citoplásmicos y pueden activar el complejo multiproteínico llamado *inflamasoma* (v. capítulo 6). Su función es activar la caspasa 1 (también conocida como enzima conversora de la interleucina 1β), que escinde un precursor de IL-1 y da lugar a su forma biológicamente activa. La IL-1 es mediadora de numerosos aspectos de la inflamación, entre ellos el reclutamiento de leucocitos y la fiebre (v. capítulo 3). La caspasa 1 y, lo que es más importante, la caspasa 11, estrechamente relacionada con la 1, también inducen muerte celular. A diferencia de la apoptosis clásica, esta vía de muerte celular se caracteriza por edema de las células, pérdida de integridad de las membranas celulares y liberación de mediadores inflamatorios. La piroptosis causa la muerte de ciertos microbios que consiguen acceder al citosol y favorecen la liberación de IL-1 generada por el inflamasoma.

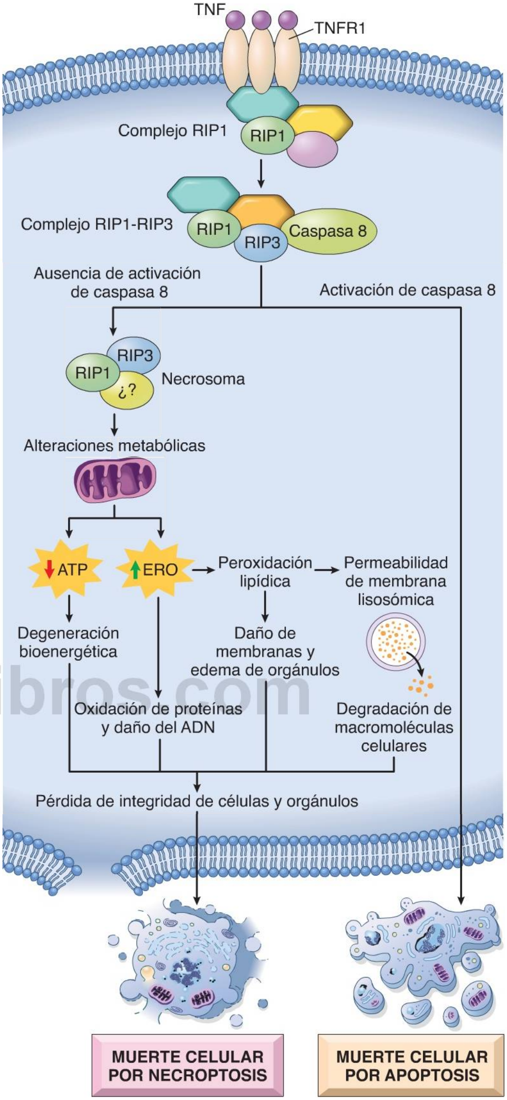


Figura 2-27 Mecanismo molecular de la necroptosis mediada por TNF. El entrecruzamiento de TNFR1 por parte de TNF induce reclutamiento de RIP1 y RIP3, junto con el de caspasa 8. La activación de la caspasa da lugar a apoptosis, según se indica en el texto. La inhibición de la caspasa 8, que se da, por ejemplo, en ciertas infecciones víricas, permite que RIP1 y RIP3 den inicio a las señales que afectan a la generación mitocondrial de ATP y ERO. Ello va sucedido de los procesos típicos de la necrosis. (Adaptado de Galluzi L, et al: Programmed necrosis from molecules to health and disease. Int Rev Cell Molec Biol 289:1, 2011.)

CONCEPTOS CLAVE

Necroptosis y piroptosis

- La necroptosis como forma de muerte celular se asemeja morfológicamente a la necrosis, y desde el punto de vista mecanicista, a la apoptosis.
- La necroptosis es estimulada por ligamiento de TNFR1 y por proteínas víricas de virus de ADN y ARN.
- Además, la necroptosis es independiente de las caspasas, mientras que depende de la señalización por parte del complejo de RIP1 y RIP3.
- La señalización de RIP1-RIP3 reduce la generación de ATP mitocondrial, induce producción de ERO y permeabiliza las membranas lisosómicas, causando edema celular y daño en las membranas, como la necrosis.
- La liberación del contenido celular provoca una reacción inflamatoria, como en la necrosis.
- La piroptosis tiene lugar en células infectadas por microbios. Conlleva activación de la caspasa 1, que escinde la forma precursora de la IL-1, a fin de generar IL-1 biológicamente activa. La caspasa 1 y la caspasa 11, estrechamente relacionadas, también causan la muerte celular.

Autofagia

La autofagia (del griego «comerse a sí mismo») es un proceso en el que la célula ingiere su propio contenido. Comporta liberación de material citoplásmico hacia los lisosomas para su degradación. Dependiendo del modo en el que dicho material sea liberado, la autofagia puede ser de tres tipos:

- Autofagia *mediada por chaperonas* (translocación directa a través de la membrana lisosómica por acción de proteínas chaperonas).
- *Microautofagia* (invaginación de la membrana lisosómica para la liberación de material).
- *Macroautofagia* (en lo sucesivo, autofagia), forma principal de este proceso, que implica secuestro y transporte de porciones de citosol en una vacuola de doble membrana (autofagosoma).

La autofagia se registra en organismos unicelulares y en células de mamíferos. Desde el punto de vista evolutivo, es un mecanismo conservador de supervivencia en el que, en estados de carencia de nutrientes, la célula desnutrida sobrevive canibalizándose a sí misma y reciclando el contenido digerido. La autofagia interviene en diversos estados fisiológicos (p. ej., ejercicio y envejecimiento) y procesos patológicos. Se desarrolla en varias etapas (fig. 2-28):

- Formación de una membrana de aislamiento, también llamada fagóforo, y nucleación dentro de ella; se cree que dicha membrana procede del RE.
- Elongación de la vesícula.
- Maduración del autofagosoma, fusión de este con los lisosomas y, por último, degradación del contenido.

En época reciente, se han identificado más de una docena de «genes relacionados con la autofagia», llamados *Atg*, cuyos productos son necesarios para formar el autofagosoma. Aunque los detalles de este proceso no se conocen del todo, sí se han definido sus líneas maestras. Según un modelo simple, indicios ambientales, como la inanición o la disminución de factores de crecimiento, activan un complejo de iniciación de cuatro proteínas que estimula el ensamblaje de un complejo de nucleación. Este, a su vez, favorece la nucleación de la membrana del autofagosoma. Dicha membrana se alarga, rodeando y englobando la carga citosólica, y se cierra, formando el autofagosoma. El alargamiento y el cierre de la membrana autofagosómica requieren la acción coordinada de diversos sistemas de conjugación similares a la ubicuitina, incluida la proteína de cadena ligera 3 asociada a microtúbulos (LC3). La síntesis de LC3 aumenta durante la autofagia y, por consiguiente, es un marcador útil para identificar células en las que se esté produciendo autofagia. El autofagosoma de nueva formación se funde con los endosomas y, finalmente, con los lisosomas, a fin de constituir un autofagolisosoma. En la etapa terminal, la membrana interna y la carga citosólica englobada son degradadas por enzimas lisosómicas. Existen evidencias de que la autofagia no es un proceso aleatorio que engloba el contenido citosólico de modo indiscriminado. Parece que la entrada de la carga en el autofagosoma es «selectiva», y que una de las funciones del sistema LC3 es señalar como objetivos a ciertos agregados de proteínas y degradar los orgánulos.

La autofagia actúa como mecanismo de supervivencia en condiciones de estrés y mantiene la integridad de las células reciclando metabolitos esenciales y eliminando residuos celulares. Es, pues, importante en las células atróficas, expuestas a

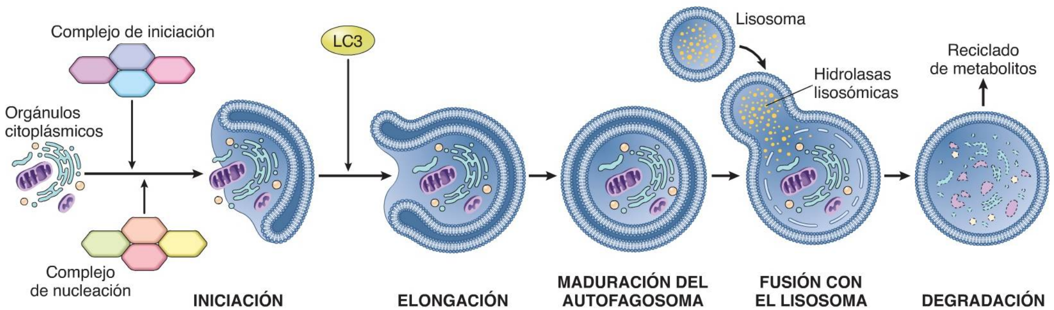


Figura 2-28 Autofagia. Agresiones celulares, como la carencia de nutrientes, activan una vía de autofagia que se desarrolla en varias fases (iniciación, nucleación y elongación de la membrana de separación) y, en última instancia, vacuolas de doble membrana (autofagosomas), en las que los materiales citoplásmicos quedan secuestrados y, a continuación, son degradados tras la fusión de las vesículas con los lisosomas. En la etapa final, los materiales digeridos son liberados para el reciclaje de metabolitos. Véase texto para más información. (Modificado de Choi AMK, Ryter S, Levine B: Autophagy in human health and disease. N Engl J Med 368:651, 2013.)

carencia de nutrientes significativa. También se ve implicada en la renovación de orgánulos tales como RE, mitocondrias y lisosomas, y en la eliminación de agregados intracelulares que se acumulan con el envejecimiento, el estrés y en varios estados patológicos. La autofagia induce muerte celular si no es capaz de afrontar la agresión impuesta a la célula. La vía de muerte celular es en este caso distinta a la necrosis y a la apoptosis, aunque su mecanismo no se conoce. Por otro lado, no está claro si la muerte celular es causada por la autofagia o por el estrés que esta conlleva. En cualquier caso, la vacuolización autofágica a menudo precede o acompaña a la muerte celular.

Hay crecientes evidencias de que la autofagia está implicada en las enfermedades humanas. He aquí algunos ejemplos:

- *Cáncer:* es esta un área que es objeto de una activa investigación, expuesta en el capítulo 7; la autofagia puede tanto promover el crecimiento tumoral como actuar como defensa contra el cáncer.
- *Trastornos neurodegenerativos:* numerosos trastornos neurodegenerativos se asocian a desregulación de la autofagia. En la enfermedad de Alzheimer, la formación de autofagosomas se acelera y, en modelos murinos, los defectos genéticos de la autofagia incrementan la velocidad de la neurodegeneración. En la corea de Huntington, la huntingtina mutante deteriora la autofagia.
- *Enfermedades infecciosas:* muchos patógenos son degradados por autofagia. Cabe citar entre ellos micobacterias, especies de *Shigella* y VHS-1. Es una de las vías por las que las proteínas microbianas son digeridas y liberadas para su presentación antigénica. La deleción del Agt5 específica de macrófagos aumenta la sensibilidad a la tuberculosis.
- *Enfermedades inflamatorias intestinales:* los estudios de asociación genómica han vinculado tanto la enfermedad de Crohn como la colitis ulcerosa a polimorfismos de nucleótido único (SNP) en genes relacionados con autofagia.

CONCEPTOS CLAVE

Autofagia

- La autofagia consta de secuestro de orgánulos celulares en el citoplasma de vacuolas autofágicas (autofagosomas), que se funden con el lisosoma y digieren el material englobado.
- Se trata de una respuesta adaptativa que aumenta su magnitud durante la carencia de nutrientes, lo que permite a la célula canibalizarse a fin de sobrevivir.
- La formación del autofagosoma es regulada por más de una docena de proteínas, que actúan de modo coordinado y secuencial.
- La alteración de la regulación de la autofagia se produce en numerosos estados patológicos, como cáncer, enfermedades inflamatorias intestinales y trastornos neurodegenerativos. La autofagia interviene en defensa del anfitrión ante ciertos microorganismos.

Acumulaciones intracelulares

Una de las manifestaciones de las alteraciones metabólicas en las células es la acumulación intracelular de cantidades anómalas de diferentes sustancias potencialmente perjudiciales o asociadas a diversos grados de lesión. Es posible que tales sustancias se localicen en el citoplasma, los orgánulos (sobre todo los lisosomas) o el núcleo, y pueden ser sintetizadas por las células afectadas o en otro lugar.

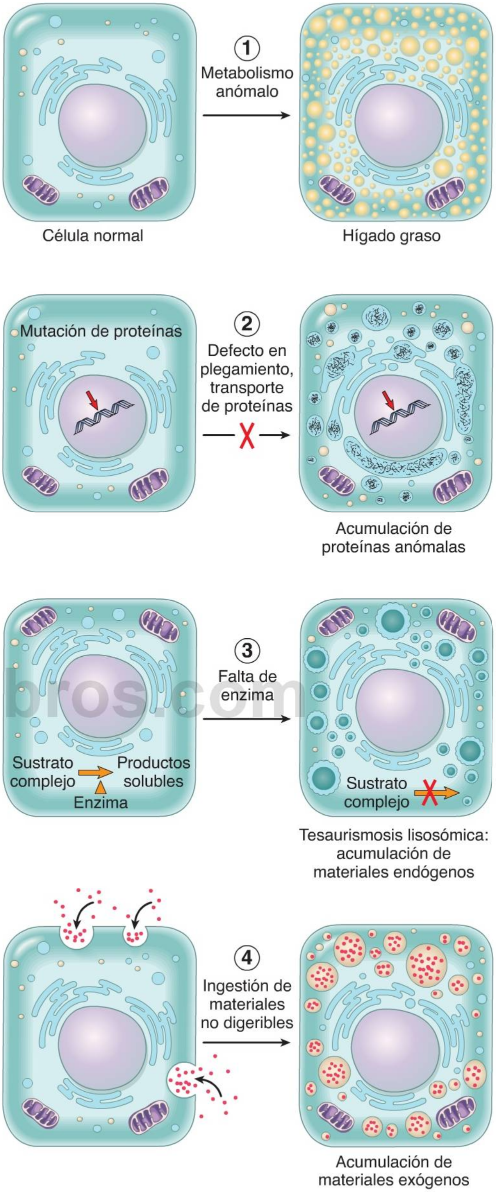


Figura 2-29 Mecanismos de las acumulaciones intracelulares citadas en el texto.

Las principales formas de acumulaciones intracelulares anómalas son cuatro (fig. 2-29):

- Eliminación inadecuada de una sustancia normal, por defectos en el mecanismo de empaquetamiento y transporte, como en el cambio graso hepático (esteatosis) (v. capítulo 18).

- Acumulación de una sustancia endógena anómala por defectos genéticos o adquiridos en el plegamiento, empaquetamiento, transporte o secreción, como sucede con ciertas formas mutadas de α_1-antitripsina (v. capítulo 15).
- Falta de degradación de un metabolito por carencias enzimáticas hereditarias. Los trastornos consiguientes se llaman *tesaurismosis* o *enfermedades por almacenamiento* (v. capítulo 5).
- Depósito o acumulación de una sustancia exógena anómala cuando la célula carece de la maquinaria enzimática necesaria para degradarla o de habilidad para transportarla a otras localizaciones. La acumulación de partículas de carbono o sílice es un ejemplo de este tipo de alteración (v. capítulo 15).

En muchos casos, la sobrecarga puede controlarse o interrumpirse, y la acumulación es reversible. En las tesaurismosis hereditarias, la acumulación es progresiva y la sobrecarga induce lesión celular, a veces causante de muerte celular y del paciente.

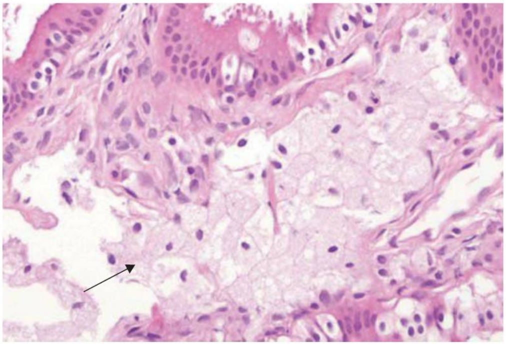


Figura 2-31 Colesterolosis. Macrófagos cargados de colesterol (células espumosas, *flecha*) en un foco de colesterolosis en la vesícula biliar. (Por cortesía del Dr. Matthew Yeh, Department of Pathology, University of Washington, Seattle, Wash.)

Lípidos

Todas las principales clases de lípidos (triglicéridos, colesterol/ésteres de colesterol y fosfolípidos) se acumulan en las células. Los fosfolípidos son componentes de las figuras de mielina halladas en las células necróticas. Además, se acumulan complejos anómalos de lípidos e hidratos de carbono en las tesaurismosis lisosómicas (v. capítulo 5). En este apartado se analizan las acumulaciones de triglicéridos y colesterol.

Esteatosis (cambio graso)

Los términos esteatosis y cambio graso hacen referencia a acumulaciones anómalas de triglicéridos en las células parenquimatosas. El cambio graso a menudo se registra en el hígado, ya que es el principal órgano implicado en el metabolismo de las grasas (fig. 2-30), si bien también se da en corazón, músculo y riñón. Las causas de la esteatosis incluyen toxinas, desnutrición proteínica, diabetes mellitus, obesidad y anoxia. *En los países desarrollados, las causas más frecuentes de cambio graso significativo en el hígado (hígado graso) son el consumo excesivo de alcohol y el hígado graso no alcohólico, a menudo asociado a diabetes y obesidad.* El hígado graso se trata más extensamente en el capítulo 18.

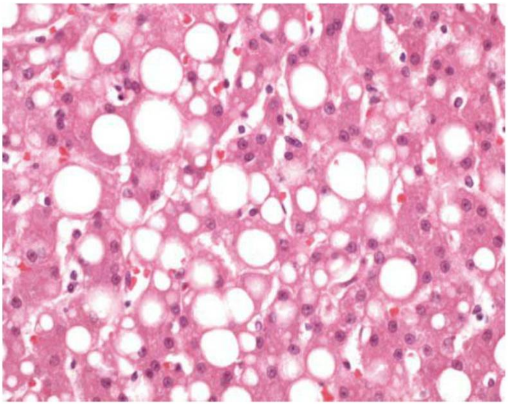


Figura 2-30 Hígado graso. Imagen a gran aumento del cambio graso en el hígado. En la mayoría de las células, el núcleo preservado es comprimido contra el borde desplazado del citoplasma en torno a la vacuola de grasa. (Por cortesía del Dr. James Crawford, Department of Pathology, University of Florida School of Medicine, Gainesville, Fla.)

Colesterol y ésteres de colesterol

El metabolismo celular del colesterol (v. capítulo 5) está estrechamente regulado, de manera que la mayoría de las células utilizan colesterol para la síntesis de las membranas celulares, sin que se produzca acumulación de colesterol o de ésteres del mismo. Tales acumulaciones se manifiestan histológicamente por las vacuolas intracelulares observadas en varios procesos patológicos.

- *Ateroesclerosis.* **En las placas ateroescleróticas, las células de músculo liso y los macrófagos de la íntima de la aorta y de las grandes arterias están llenas de vacuolas lipídicas, la mayoría de las cuales contienen colesterol y ésteres de colesterol.** Estas células presentan un aspecto espumoso (células espumosas) y los agregados de ellas en la íntima producen ateromas de colesterol de color amarillo, característicos de este grave trastorno. Algunas de estas células llenas de grasa pueden romperse, liberando lípidos al espacio extracelular. Los mecanismos de acumulación de colesterol en la ateroesclerosis se analizan con detalle en el capítulo 11. Los ésteres de colesterol extracelulares cristalizan formando largas agujas, que aparecen como características hendiduras en los cortes tisulares.
- *Xantomas.* **La acumulación intracelular de colesterol en macrófagos también es propia de los estados hiperlipidémicos hereditarios y adquiridos.** En el tejido conjuntivo subepitelial de la piel y los tendones se encuentran agregados de células espumosas, que generan masas tumorales conocidas como xantomas.
- *Colesterolosis.* Este término hace referencia a la acumulación focal de macrófagos cargados de colesterol en la lámina propia de la vesícula biliar (fig. 2-31). Su mecanismo de acumulación es desconocido.
- *Enfermedad de Niemann-Pick, tipo C.* Esta tesaurismosis lisosómica es causada por mutaciones que afectan a una enzima implicada en el tráfico de colesterol, que induce acumulación de este en múltiples órganos (v. capítulo 5).

Proteínas

Las acumulaciones intracelulares de proteínas aparecen como gotículas redondeadas eosinófilas, vacuolas o agregados en el citoplasma. Con el microscopio electrónico presentan aspecto amorfo, fibrilar o cristalino. En algunos trastornos, como ciertas formas de amiloidosis, se depositan proteínas anómalas, sobre todo en los espacios intracelulares (v. capítulo 6).

Los excesos de proteínas en las células suficientes para inducir acumulación morfológicamente visible obedecen a distintas causas.

- La *reabsorción de gotículas en túbulos renales proximales* se registra en enfermedades renales asociadas a pérdida de proteínas en la orina (proteinuria). En el riñón, pequeñas cantidades de proteínas filtradas por el glomérulo son reabsorbidas normalmente por pinocitosis en el túbulo proximal. En trastornos que producen escape de proteínas intenso a través del filtro glomerular, hay aumento de la reabsorción de proteínas en las vesículas, y las proteínas aparecen como gotículas hialinas rosadas en el citoplasma de la célula tubular (fig. 2-32). El proceso es reversible; cuando la proteinuria disminuye, las gotículas proteínicas son metabolizadas y desaparecen.
- Las proteínas acumuladas pueden ser proteínas secretadas normales generadas en cantidades excesivas, como sucede en ciertas células plasmáticas implicadas en la síntesis activa de inmunoglobulinas. El RE se distiende sensiblemente, produciendo grandes inclusiones eosinófilas homogéneas, llamadas *cuerpos de Rusell.*
- *Transporte intracelular defectuoso y secreción de proteínas esenciales.* En la deficiencia de α_1-antitripsina, las mutaciones en las proteínas ralentizan de forma significativa el plegamiento, generando intermedios parcialmente plegados, agregados en el RE de los hepatocitos y que no son secretados. La consiguiente carencia de enzima circulante causa enfisema (v. capítulo 15). En muchas de estas enfermedades, la patología no solo es consecuencia de pérdida de función de las proteínas, sino también del estrés en el RE provocado por las proteínas mal plegadas, lo que culmina con muerte apoptósica de las células (antes comentada).
- *Acumulación de proteínas citoesqueléticas.* Hay varios tipos de proteínas citoesqueléticas, como microtúbulos (de 20 a 25 nm de diámetro), filamentos de actina delgados (de 6 a 8 nm), filamentos de miosina gruesos (15 nm) y filamentos intermedios (10 nm). Estos últimos, que ofrecen un entramado intracelular flexible que sirve para organizar el citoplasma y resistir a las fuerzas que inciden sobre la célula, se diferencian en cinco clases: filamentos de queratina (característicos de las células epiteliales), neurofilamentos (neuronas), filamentos de desmina (células musculares), filamentos de vimentina (células de tejido conjuntivo) y filamentos gliales (astrocitos). Las acumulaciones de filamentos de queratina y neurofilamentos se asocian a ciertos tipos de lesión celular. La hialina alcohólica es una inclusión citoplásmica eosinófila de las células hepáticas propia de la hepatopatía alcohólica, compuesta, sobre todo, por filamentos intermedios de queratina (v. capítulo 18). Los *ovillos neurofibrilares,* hallados en el cerebro de enfermos de Alzheimer, contienen neurofilamentos y otras proteínas (v. capítulo 28).
- *Agregación de proteínas anómalas.* Las proteínas anómalas o mal plegadas pueden depositarse en los tejidos e interferir las funciones normales. Los depósitos son intracelulares, extracelulares o de ambos tipos, y los agregados son causa directa o indirecta de los cambios patológicos. Ciertas formas de *amiloidosis* (v. capítulo 6) forman parte de esta categoría de enfermedades. Esta clase de trastornos se llaman en ocasiones *proteinopatías* o *enfermedades por agregación de proteínas.*

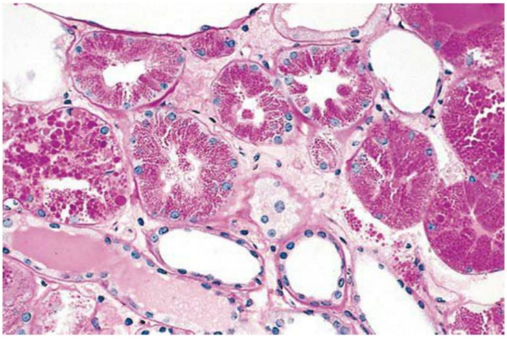


Figura 2-32 Gotículas de reabsorción de proteínas en el epitelio tubular renal. (Por cortesía del Dr. Helmut Rennke, Department of Pathology, Brigham and Women's Hospital, Boston, Mass.)

Cambio hialino

El término «hialino» suele hacer referencia a una alteración en las células o en el espacio extracelular que da un aspecto homogéneo, vítreo y rosado a los cortes histológicos de rutina teñidos con hematoxilina y eosina. Se emplea habitualmente como término histológico descriptivo, más que como marcador específico de lesión celular. Este cambio morfológico es originado por diversas alteraciones y no corresponde a un patrón específico de acumulación. La acumulación intracelular de proteínas antes descrita (gotículas de reabsorción, cuerpos de Rusell, hialina alcohólica) es un ejemplo de depósito hialino intracelular.

En cambio, la *hialina extracelular* resulta más difícil de analizar. El tejido fibroso colágeno de las cicatrices antiguas puede aparecer hialinizado, aunque el fundamento químico de este cambio no está claro. En los casos de hipertensión y diabetes mellitus de larga duración, las paredes de las arteriolas, sobre todo renales, se hialinizan, como consecuencia de las proteínas plasmáticas extravasadas y del depósito de material de membrana basal.

Glucógeno

El glucógeno es una fuente de energía fácilmente accesible que se almacena en el citoplasma de células sanas. En pacientes con alteraciones del metabolismo de la glucosa o del propio glucógeno, se observa un depósito intracelular excesivo de glucógeno. Con independencia del contexto clínico, las masas de glucógeno aparecen como vacuolas transparentes en el citoplasma. El glucógeno se disuelve en fijadores acuosos, por lo que se identifica con más facilidad cuando está fijado en alcohol absoluto. La tinción con carmín de Best o la reacción de PAS dan lugar a una coloración rosa-violácea del glucógeno, en tanto que la digestión con diastasa de un corte paralelo antes de la tinción sirve como control adicional, que hidroliza el glucógeno.

La diabetes mellitus es el principal ejemplo de trastorno del metabolismo de la glucosa. En esta enfermedad, el glucógeno se encuentra en las células del epitelio tubular renal, así

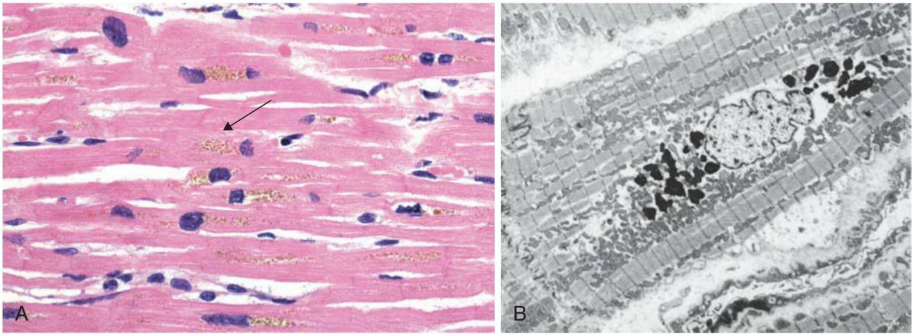


Figura 2-33 Gránulos de lipofuscina en un miocardiocito mostrado con **(A)** microscopia óptica (depósitos indicados con *flechas*) y **(B)** microscopia electrónica (obsérvese la localización intralisosómica perinuclear).

como en los hepatocitos, las células β de los islotes de Langerhans y las células de músculo cardíaco.

Dentro de las células, el glucógeno se acumula en un grupo de trastornos genéticos interrelacionados a los que colectivamente se llama *enfermedades de almacenamiento del glucógeno* o *glucogenosis* (v. capítulo 5). En ellas, los defectos enzimáticos en la síntesis o descomposición del glucógeno originan su acumulación masiva, induciendo lesión y muerte celulares.

Pigmentos

Los pigmentos son sustancias coloreadas, algunas de las cuales son constituyentes normales de las células (p. ej., la melanina), en tanto que otras son anómalas y se acumulan solo en circunstancias especiales. Pueden ser exógenos, procedentes del exterior del cuerpo, o endógenos, sintetizados en él.

Pigmentos exógenos

El pigmento exógeno más común es el carbón (polvo de carbón), un contaminante ubicuo en áreas urbanas. Cuando se inhala, es captado por los macrófagos en los alvéolos y transportado, a través de los vasos linfáticos, a los ganglios linfáticos regionales de la región traqueobronquial. Las acumulaciones de este pigmento oscurecen los tejidos pulmonares *(antracosis)* y los ganglios linfáticos implicados. En trabajadores de minas de carbón, los agregados de polvo de este mineral inducen, en ocasiones, reacción fibroblástica, o incluso enfisema, dando lugar a una grave enfermedad conocida como *neumoconiosis de los mineros del carbón* (v. capítulo 15). El *tatuaje* es una forma localizada de pigmentación exógena de la piel. Los pigmentos inoculados son fagocitados por los macrófagos dérmicos en los que residen durante toda la vida de la persona tatuada (no sin embarazosas consecuencias en ocasiones). Estos pigmentos no suelen provocar reacciones inflamatorias.

Pigmentos endógenos

La lipofuscina es un pigmento insoluble, también conocido como lipocromo o pigmento de desgaste. Está compuesto por polímeros de lípidos y fosfolípidos formando complejos con proteínas, lo que indica que deriva de la peroxidación de lípidos poliinsaturados de las membranas subcelulares. La lipofuscina no es lesiva para la célula o sus funciones. Su importancia radica en el hecho de que es un signo indicador de lesión por radicales libres y peroxidación lipídica. El término deriva del latín (*fuscus,* «pardo») y hace referencia a la coloración marrón de los lípidos. En cortes tisulares aparece como pigmento citoplásmico pardo-amarillento, finamente granular, a menudo perinuclear (fig. 2-33). Se observa en células que experimentan cambios regresivos lentos, y es particularmente visible en el hígado y corazón de pacientes de edad avanzada o que padecen desnutrición grave o caquexia cancerosa.

La *melanina,* del griego *melas,* «negro», es un pigmento endógeno pardo-negro que se forma cuando la enzima tirosinasa cataliza la oxidación de la tirosina para formar dihidroxifenilalanina en los melanocitos. Es analizada más a fondo en el capítulo 25. A efectos prácticos, se considera *el único pigmento endógeno pardo-negro.* El otro pigmento que podría incluirse en esta categoría es el ácido homogentísico, pigmento negro presente en pacientes con *alcaptonuria,* una enfermedad metabólica poco frecuente. En ella, el pigmento se deposita en la piel, el tejido conjuntivo y el cartílago, y la pigmentación se conoce como *ocronosis.*

La hemosiderina, derivada de la hemoglobina, es un pigmento de color amarillo dorado a pardo, granular o cristalino, que constituye una de las principales formas de almacenamiento de hierro. El metabolismo del hierro y la hemosiderina se tratan con detalle en los capítulos 14 y 18. El hierro es normalmente conducido por una proteína de transporte específica llamada transferrina. En las células, se almacena en asociación a una proteína, la apoferritina, formando micelas de ferritina. La ferritina es un constituyente de la mayoría de tipos celulares. *Cuando se produce un exceso local o sistémico de hierro, la ferritina forma gránulos de hemosiderina,* observados fácilmente al microscopio óptico. El pigmento hemosiderínico representa agregados de micelas de ferritina. En condiciones normales, pequeñas cantidades de hemosiderina se observan en los fagocitos mononucleares de médula ósea, bazo e hígado, activamente implicados en la degradación de eritrocitos.

El exceso local o sistémico de hierro hace que la hemosiderina se acumule en las células. Los *excesos locales* pueden ser consecuencia de hemorragias en los tejidos. El mejor ejemplo de hemosiderosis localizada son las equimosis comunes (hematomas). Los eritrocitos extravasados en el lugar de la lesión son fagocitados a lo largo de varios días por macrófagos, que descomponen la hemoglobina y recuperan el hierro. Tras la eliminación del hierro, el grupo hemo es convertido primero en biliverdina («bilis verde») y luego en bilirrubina («bilis roja»). En paralelo, el hierro liberado del hemo se incorpora a la ferritina y, en última instancia, a la hemosiderina. Estas conversiones son responsables de los cambios de color, a veces llamativos, que se producen durante la reabsorción de un hematoma, que suele pasar de color rojo azulado a verde azulado o a dorado amarillento antes de desaparecer.

Cuando hay *sobrecarga sistémica de hierro,* la hemosiderina puede depositarse en varios órganos y tejidos, en lo que se

conoce como *hemosiderosis.* Sus principales causas son: 1) aumento de la absorción de hierro de la dieta por un error congénito del metabolismo llamado hemocromatosis; 2) anemias hemolíticas, en las que la lisis prematura de eritrocitos induce liberación de cantidades anómalas de hierro, y 3) transfusiones sanguíneas repetidas, ya que los eritrocitos transfundidos son una fuente exógena de hierro. Estas alteraciones se tratan en los capítulos 14 y 18.

Calcificación patológica

La calcificación patológica consiste en un depósito anómalo en los tejidos de sales de calcio, con cantidades menores de sales de hierro, magnesio y otros minerales. Hay dos formas de calcificación patológica. Cuando el depósito es local en tejidos que están muriendo, el proceso se denomina *calcificación distrófica* y tiene lugar con independencia de que las concentraciones séricas de calcio sean normales y en ausencia de alteraciones del metabolismo del calcio. En cambio, el depósito en tejidos por lo demás normales se conoce como *calcificación metastásica,* casi siempre consecuencia de hipercalcemia secundaria a algún trastorno del metabolismo del calcio.

Calcificación distrófica

La calcificación distrófica se encuentra en áreas de necrosis, de tipo coagulativo, caseoso o licuefactivo, y en focos de necrosis enzimática de grasas. La calcificación está casi siempre presente en ateromas de ateroesclerosis avanzada. También es frecuente en válvulas cardíacas dañadas o de ancianos, cuyo funcionamiento se deteriora (fig. 2-34). Independientemente de la localización del depósito, en la observación macroscópica las sales de calcio aparecen como gránulos o agregados blanquecinos finos, a menudo percibidos como depósitos arenosos. A veces un ganglio linfático tuberculoso se convierte virtualmente en un cálculo.

MORFOLOGÍA

Histológicamente, con la habitual tinción de hematoxilina y eosina, las sales de calcio presentan un aspecto basófilo, granular amorfo y a veces grumoso. Pueden ser intracelulares, extracelulares o de ambos tipos. En ocasiones, con el tiempo se forma hueso **heterotópico** en el foco de la calcificación. A veces, células necróticas aisladas conforman gérmenes cristalinos que quedan incrustados por los depósitos minerales. La incorporación progresiva de capas externas crea, en ocasiones, configuraciones laminares, llamadas **cuerpos de psamoma,** similares a cúmulos de granos de arena. Ciertos tipos de cáncer papilar (p. ej., de tiroides) desarrollan cuerpos de psamoma. En la asbestosis, las sales de calcio y hierro se unen a lo largo de espículas largas y delgadas de amianto en el pulmón, dando lugar a llamativas estructuras perladas en forma de pesa (v. capítulo 15).

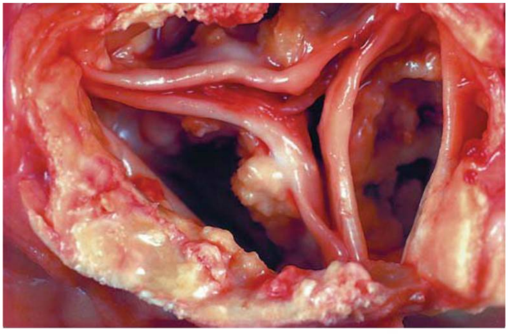


Figura 2-34 Calcificación distrófica de la válvula aórtica. Vista superior de una válvula aórtica no abierta en un corazón con estenosis aórtica calcificante. Se aprecia un significativo estrechamiento (estenosis). Las valvas semilunares están engrosadas y fibróticas, y detrás de cada una de ellas hay masas irregulares acumuladas de calcificación distrófica.

Aunque es posible que la calcificación distrófica sea un simple indicio de lesión celular previa, con frecuencia provoca disfunción orgánica. Tal es el caso de la valvulopatía cálcica y la ateroesclerosis, como se indica en el análisis más detallado de estas enfermedades. En la calcificación distrófica, el calcio sérico es normal.

Calcificación metastásica

La calcificación metastásica puede afectar a tejidos normales siempre que haya hipercalcemia, que también acentúa la calcificación distrófica. Cuatro son las causas principales de hipercalcemia: 1) *aumento de la secreción de hormona paratiroidea (PTH),* con la consiguiente resorción ósea, como sucede en el *hiperparatiroidismo* inducido por tumores paratiroideos y en la secreción ectópica de proteínas relacionadas con la PTH por tumores malignos (v. capítulo 7); 2) *resorción de tejido óseo,* consecuencia de tumores primarios de médula ósea (p. ej., mieloma múltiple, leucemia) o metástasis ósea difusa (p. ej., de cáncer de mama), de aceleración del recambio óseo (p. ej., por enfermedad de Paget) o de inmovilización; 3) *trastornos relacionados con la vitamina D,* como intoxicación por vitamina D, sarcoidosis (en la que los macrófagos activan el precursor de la vitamina D) y la hipercalcemia idiopática de la lactancia (síndrome de Williams), caracterizada por una sensibilidad anómala a la vitamina D, y 4) *insuficiencia renal,* causante de retención de fosfato, que induce hiperparatiroidismo secundario. Otras causas menos frecuentes son intoxicación por aluminio, propia de pacientes en diálisis renal crónica, y síndrome de leche y alcalinos, provocado por ingesta excesiva de calcio y antiácidos absorbibles, como la leche o el carbonato cálcico.

La calcificación metastásica afecta a una amplia diversidad de localizaciones en el cuerpo, principalmente a tejidos intersticiales de mucosa gástrica, riñones, pulmones, arterias sistémicas y venas pulmonares. Aunque en localizaciones distintas, todos estos tejidos excretan ácido y, por consiguiente, tienen un compartimento alcalino interno que los predispone a la calcificación metastásica. En todas estas localizaciones, las sales de calcio son morfológicamente semejantes a las descritas en la calcificación distrófica. Se presentan como depósitos amorfos no cristalinos u, otras veces, como cristales de hidroxiapatita.

En general, las sales minerales no provocan disfunción clínica, si bien, en ocasiones, el deterioro masivo de los pulmones genera imágenes radiográficas reseñables y afectación pulmonar. Asimismo, los depósitos masivos en el riñón (nefrocalcinosis) causan a menudo lesión renal (v. capítulo 20).

CONCEPTOS CLAVE

Depósitos intracelulares y calcificaciones anómalos

Los depósitos anómalos de materiales en células y tejidos se deben a ingesta excesiva de la sustancia depositada o a su transporte o catabolismo defectuoso.

- **Depósito de lípidos**
  - Cambio graso: acumulación de triglicéridos libres en las células por ingesta excesiva o transporte defectuoso (a menudo por alteraciones en la síntesis de proteínas transportadoras); manifestación de lesión celular reversible.
  - Depósito de colesterol: por catabolismo defectuoso e ingesta excesiva; en la ateroesclerosis se produce en macrófagos y células de músculo liso de paredes vasculares.
- **Depósito de proteínas:** proteínas reabsorbidas en túbulos renales; inmunoglobulinas en células plasmáticas.
- **Depósito de glucógeno:** en macrófagos de pacientes con alteraciones en las enzimas lisosómicas que degradan el glucógeno (glucogenosis).
- **Depósito de pigmentos:** típicamente, pigmentos no digeribles, como carbón, lipofuscina (producto de degradación de la peroxidación lipídica) o hierro (generalmente por sobrecarga, como en la hemosiderosis).
- **Calcificaciones patológicas**
  - Calcificación distrófica: depósito de calcio en localizaciones de lesión celular y necrosis.
  - Calcificación metastásica: depósito de calcio en tejidos normales, por hipercalcemia (habitualmente por exceso de hormona paratiroidea).

Envejecimiento celular

La inmortalidad ha sido un anhelo del género humano desde tiempos inmemoriales. Según la mitología, Tot y Hermes, dos deidades egipcia y griega, respectivamente, hallaron el elixir de la juventud y se convirtieron en inmortales. Desgraciadamente, a pesar de la intensa búsqueda, ese elixir nunca fue encontrado. Tal vez fue Shakespeare quien mejor caracterizó el envejecimiento, con su elegante descripción de las siete edades del hombre. El proceso se inicia en el momento de la concepción, implica diferenciación y maduración del organismo y de sus células, en un período de cronología variable conduce a la pérdida progresiva de la capacidad funcional, propia de la senescencia, y concluye con la muerte.

Las personas envejecen porque lo hacen sus células. Aunque el interés en el proceso de envejecimiento se ha centrado tradicionalmente en sus manifestaciones cosméticas, se trata de un fenómeno que tiene importantes repercusiones en la salud, ya que la edad es uno de los más significativos factores de riesgo independiente de muchas enfermedades crónicas, como cáncer, Alzheimer o la cardiopatía isquémica. Tal vez uno de los más sorprendentes descubrimientos relacionados con el envejecimiento celular es el hecho de que no se trata de una consecuencia de la simple «pérdida de vitalidad» de las células, sino que es regulado por genes que se conservan evolutivamente, de los hongos y levaduras a los gusanos, y de estos a los mamíferos.

El envejecimiento celular es debido al progresivo deterioro de la función y la viabilidad celulares, causado por anomalías genéticas y por la acumulación de efectos nocivos celulares y moleculares asociados a exposición a estímulos externos (fig. 2-35). Estudios desarrollados en sistemas de modelos han constatado que el envejecimiento se ve influido por un número limitado de genes y que hay anomalías genéticas que subyacen a síndromes que reproducen el envejecimiento prematuro en humanos. Tales hallazgos indican que el envejecimiento se relaciona con alteraciones definibles en términos mecanicistas. El proceso se ve condicionado por numerosos mecanismos, algunos intrínsecos de las células y otros inducidos ambientalmente.

Daño del ADN. Muchos factores exógenos (físicos, químicos y biológicos) y endógenos, como las ERO, amenazan la integridad del ADN nuclear y mitocondrial. Aunque la mayoría de las afectaciones del ADN son reparadas por las enzimas encargadas de hacerlo, algunas persisten y se acumulan a medida que la célula envejece. Son varias las líneas de evidencias que indican la importancia de la reparación del ADN en el proceso de envejecimiento. La última generación de estudios de secuenciación de ADN ha demostrado que las células madre hematopoyéticas sufren como promedio 14 nuevas mutaciones al año, y es probable que este daño acumulado explique el motivo por el que, en la mayoría de los cánceres, las neoplasias malignas hematológicas comunes son más propias de la edad avanzada. Los pacientes con *síndrome de Werner* experimentan envejecimiento prematuro. En esta patología, el producto génico defectuoso es una ADN helicasa, proteína implicada en la replicación y reparación del ADN y en otras funciones que requieren el desenrollado del ADN. Un defecto en esta enzima causa una rápida acumulación de daño cromosómico, que puede imitar a la lesión que se va acumulando durante el envejecimiento celular normal. La inestabilidad genética de las células es también característica de otros trastornos en los que se incrementan ciertas manifestaciones de envejecimiento, como el *síndrome de Bloom* y la *ataxia-telangiectasia,* en los que los genes mutados codifican proteínas relacionadas con la reparación de las discontinuidades en la doble cadena del ADN (v. capítulo 7).

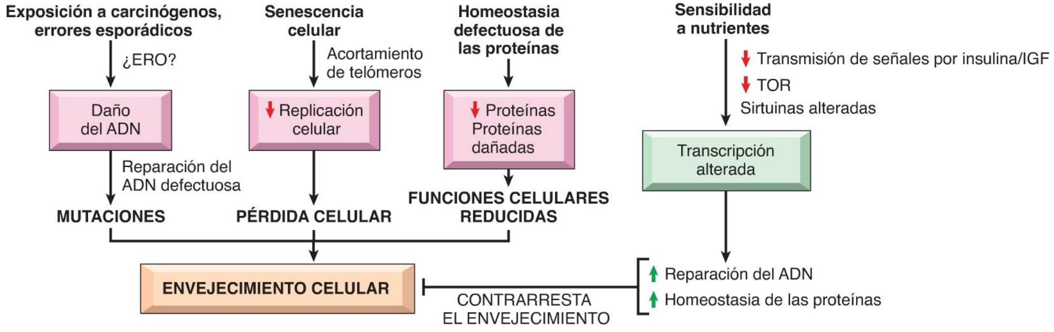


Figura 2-35 Mecanismos que causan y contrarrestan el envejecimiento celular. El daño del ADN, la senescencia replicativa y las proteínas reducidas y mal plegadas se cuentan entre los mecanismos mejor descritos de envejecimiento celular. La sensibilidad a nutrientes, ejemplificada por la restricción de calorías, contrarresta el envejecimiento, activando varias vías de señalización y factores de transcripción. IGF, factor de crecimiento insulínico; TOR, diana de la rapamicina.

Senescencia celular. **Todas las células normales tienen una capacidad de replicación limitada y, tras una cantidad fija de divisiones, quedan sumidas en un estado terminal de ausencia de división,** conocido como *senescencia* replicativa. El envejecimiento se asocia a senescencia replicativa progresiva de las células. Las células de los niños experimentan series de replicaciones más prolongadas que las de las personas de edad avanzada. Se cree que son dos los mecanismos relacionados con la senescencia celular:

- *Desgaste de los telómeros.* **Uno de los mecanismos de senescencia replicativa se asocia a acortamiento progresivo de los telómeros, lo que en última instancia induce detención del ciclo celular.** Los *telómeros* son breves secuencias repetidas de ADN presentes en los extremos de los cromosomas lineales, importantes para garantizar la replicación completa de los extremos cromosómicos y para protegerlos de la fusión y la degradación. Cuando las células somáticas se replican, una pequeña sección del telómero no se duplica, por lo que va acortándose de manera progresiva. A medida que los telómeros se acortan, los extremos de los cromosomas quedan desprotegidos y se observan como ADN con roturas, lo que supone una señal para que la célula detenga su ciclo. La longitud de cada telómero se mantiene por adición de nucleótidos, mediada por una enzima llamada *telomerasa.* La telomerasa es un complejo ARN-proteína que usa su propio ARN como plantilla para añadir nucleótidos a los extremos de los cromosomas. La actividad de esta enzima se expresa en células germinales y se presenta en bajos niveles en las células madre, aunque está ausente en la mayoría de los tejidos somáticos (fig. 2-36). En consecuencia, dado que la mayoría de las células somáticas envejecen, sus telómeros se hacen cada vez más cortos y salen del ciclo celular, con la consiguiente incapacidad de generar nuevas células que reemplacen a las dañadas. A la inversa, en las células cancerosas inmortales, la telomerasa suele reactivarse y la longitud de los telómeros se estabiliza, con lo que estas células proliferan indefinidamente. Este proceso se analiza con más detalle en el capítulo 7. Los vínculos causales entre la longitud del telómero y la senescencia celular se han establecido en modelos murinos. Ratones modificados genéticamente con telómeros cortos presentan períodos de vida cortos que recuperan su duración normal mediante activación de los telómeros. Como se ha apuntado en otros capítulos, el acortamiento de los telómeros también se asocia a desarrollo prematuro de enfermedades como la fibrosis quística (v. capítulo 15) y la anemia aplásica (v. capítulo 14).
- *Activación de genes supresores tumorales.* Además del desgaste de los telómeros, la activación de ciertos genes supresores tumorales, particularmente los codificados por el *locus CDKN2A,* también parece estar implicada en el control de la senescencia replicativa. El *locus* CDKN2A codifica dos proteínas supresoras tumorales, la expresión de una de las cuales, conocida como p16 o INK4a, se correlaciona con la edad cronológica en virtualmente todos los tejidos humanos y murinos examinados. Controlando la progresión de la fase G1 a la fase S durante el ciclo celular (v. capítulo 1), la p16 protege las células de las señales mitógenas descontroladas y las encauza por la vía de la senescencia; este proceso se trata en el capítulo 7.

Homeostasia defectuosa de las proteínas. La homeostasia de las proteínas comprende dos tipos de mecanismos: los que mantienen a las proteínas con conformaciones de plegamiento correctas (mediados por chaperonas), y otros que degradan

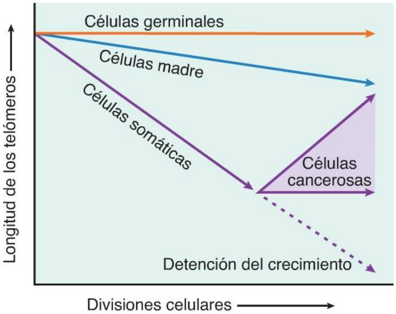


Figura 2-36 Función de los telómeros y las telomerasas en la senescencia replicativa de las células. La longitud de los telómeros se correlaciona con el número de divisiones celulares. En la mayoría de las células somáticas no hay actividad de telomerasas y los telómeros se acortan progresivamente al aumentar el número de divisiones celulares, hasta que el crecimiento se detiene o se presenta la senescencia. Tanto las células germinales como las células madre contienen telomerasa, pero solo las primeras presentan una cantidad suficiente para estabilizar la longitud de los telómeros por completo. En células cancerosas, la telomerasa se reactiva con frecuencia. (Datos tomados de Holt SE, et al: Refining the telomere-telomerase hypothesis of aging and cancer. Nat Biotechnol 14:836, 1996, MacMillan Publishers Ltd.)

las proteínas mal plegadas, por medio de los sistemas autofagia-lisosoma y ubicuitina-proteosoma. Hay evidencias de que tanto el plegamiento normal como la degradación de las proteínas mal plegadas degeneran con el envejecimiento. Los ratones mutantes carentes de chaperonas de la familia de proteínas de choque térmico envejecen con rapidez, mientras que los que sobreexpresan esas chaperonas tienen una vida prolongada. También se dispone de datos similares sobre la autofagia y la degradación proteosómica de las proteínas. Es interesante reseñar que la administración de rapamicina, que inhibe la vía mTOR, alarga la vida de ratones de mediana edad. Entre los múltiples efectos de la rapamicina se cuenta la promoción de la autofagia. La homeostasia anómala de las proteínas ejerce diversas acciones sobre la supervivencia, la replicación y las funciones celulares. Además, induce la acumulación de proteínas mal plegadas, lo que, a su vez, estimula las vías de la apoptosis.

Desregulación de la sensibilidad a nutrientes. Aunque pueda parecer paradójico, comer menos aumenta la longevidad. La restricción calórica aumenta la duración de la vida en todas las especies eucariotas en las que se ha estudiado, obteniéndose resultados alentadores incluso en primates no humanos y en personas disciplinadas en cuanto a su alimentación, que ciertamente son la envidia de otras muchas. Ante estas observaciones, se ha suscitado un notable interés por descifrar el papel que desempeña la sensibilidad a los nutrientes en el envejecimiento. En los siguientes párrafos se describen los dos principales circuitos neurohormonales que regulan el metabolismo.

- *Vía de transmisión de señales de la insulina y el factor de crecimiento insulínico 1 (IGF-1).* El IGF-1 es producido en diversos tipos celulares en respuesta a la secreción de hormona del crecimiento por la hipófisis. Como su nombre indica, el IGF-1 inicia la transmisión de señales celulares por parte de la insulina e informa, por tanto, a las células de la disponibilidad de glucosa, favoreciendo el estado anabólico, así como el crecimiento y la replicación celulares. La señalización por el IGF-1 tiene numerosos objetivos anterógrados. A los

efectos del presente análisis son reseñables dos cinasas: la AKT y su diana anterógrada, la proteína mTOR, diana de la rapamicina para los mamíferos, e inhibida por ella.

- *Sirtuinas.* Las sirtuinas son una familia de proteínas desacetilasas NAD-dependientes. Existen al menos siete tipos de sirtuinas, que se distribuyen en diferentes compartimentos celulares y tienen funciones no redundantes, diseñadas para adaptar las funciones corporales a las diversas agresiones ambientales, como la carencia nutricional o las causantes de daño del ADN. Se cree que las sirtuinas favorecen la expresión de varios genes cuyos productos aumentan la longevidad. Entre ellas se cuentan proteínas que inhiben la actividad metabólica, reducen la apoptosis, estimulan el plegamiento proteínico e inhiben los efectos nocivos de los radicales libres del oxígeno. Asimismo, incrementan la sensibilidad a la insulina y el metabolismo de la glucosa, y se utilizan como dianas en el tratamiento de la diabetes.

Se cree que la restricción calórica aumenta la longevidad, tanto por reducción de la intensidad de la transmisión de señales de la vía del IGF-1 como por aumento de las sirtuinas. La atenuación de la transmisión de señales por IGF-1 reduce la velocidad de crecimiento celular y el metabolismo, y, posiblemente, el daño celular. Este efecto puede ser imitado por la rapamicina. El aumento de las sirtuinas, particularmente de la sirtuina 6, desempeña dos funciones: las sirtuinas 1) contribuyen a las adaptaciones metabólicas de la restricción calórica, y 2) favorecen la integridad del genoma, activando las enzimas reparadoras del ADN por desacilación. Aunque los efectos antienvejecimiento de las sirtuinas han sido ampliamente difundidos, aún queda mucho por investigar antes de disponer de comprimidos activadores de las mismas que aumenten la longevidad. No obstante, los amantes del vino más optimistas se sienten muy satisfechos cuando escuchan que uno de los componentes del vino tinto puede activar las sirtuinas y, en consecuencia, aumentar la longevidad.

Las distintas formas de alteraciones y adaptaciones descritas en el presente capítulo cubren un amplio espectro, que va desde las adaptaciones del tamaño, crecimiento y función celulares hasta las formas reversibles e irreversibles de lesión celular aguda, el tipo regulado de muerte celular representado por la apoptosis, las alteraciones patológicas de los orgánulos celulares o las formas menos nocivas de acumulación intracelular, como las pigmentaciones. A lo largo del libro se hace referencia a estas alteraciones, ya que todas las lesiones de órganos y, en último término, todas las enfermedades clínicas derivan de alteraciones de la estructura y la función celulares.

CONCEPTOS CLAVE

Envejecimiento celular

- El envejecimiento celular es consecuencia de una combinación de afectaciones celulares acumuladas (p. ej., por radicales libres), capacidad reducida de división (senescencia replicativa), menor capacidad de reparar el ADN dañado y homeostasia proteínica defectuosa.
  - **Acumulación de daño del ADN:** mecanismos de reparación de ADN defectuosos; a la inversa, la restricción calórica activa la reparación del ADN y se sabe que prolonga la vida en organismos modelo.
  - **Senescencia replicativa:** capacidad reducida de las células para dividirse por acortamiento progresivo de los extremos cromosómicos (telómeros).
  - **Homeostasia de proteínas defectuosa:** por alteración de funciones de las chaperonas y el proteosoma.
  - **Sistema de sensibilidad a nutrientes:** la restricción calórica aumenta la longevidad. Los mediadores del proceso pueden ser la disminución de la señalización de IGF-1 y el aumento de las sirtuinas.

LECTURAS RECOMENDADAS

Hipertrofia

Frohlich ED, Susic D: Pressure overload. *Heart Failure Clin* 8:21, 2012. *[Breve comentario sobre la fisiopatología de la miocardiopatía hipertrófica.]*

van Berlo JH, Maillet M, Molkentin JD: Signaling effectors underlying pathologic growth and remodeling of the heart. *J Clin Invest* 123:37, 2013. *[Revisión de los mecanismos moleculares y celulares de la hipertrofia muscular cardíaca.]*

Muerte celular

Galluzzi L, Kepp O, Trojel-Hansen C, et al: Mitochondrial control of cellular life, stress, and death. *Circ Res* 111:1198, 2012. *[Papel de las mitocondrias en la respuesta celular al estrés.]*

Galluzzi L, Vitale I, Abrams JM, et al: Molecular definitions of cell death subroutines: recommendations of the nomenclature committee on cell death 2012. *Cell Death Differ* 19:107, 2011. *[Resumen de las definiciones moleculares de las distintas formas de muerte celular por un grupo internacional de expertos.]*

Hausenloy DJ, Yellon DM: Myocardial ischemia-reperfusion injury: a neglected therapeutic target. *J Clin Invest* 123:92, 2013. *[Base molecular de las lesiones por reperfusión y posibles dianas terapéuticas.]*

Nikoletopoulou V, Markaki M, Palikaras K: Crosstalk between apoptosis, necrosis and autophagy. *Biochim Biophys Acta* 2013. *[Revisión general de las distintas formas de muerte celular.]*

Apoptosis

Andersen J, Kornbluth S: The Tangled circuitry of metabolism and apoptosis. *Mol Cell* 49:399, 2013. *[Revisión de la relación entre el metabolismo y las vías de muerte celular reguladas por Bcl-2.]*

Chipuk J, Moldoveanu T, Llambi F, et al: The BCL-2 family reunion. *Mol Cell* 37, 2010. *[Comentario sobre el papel de la familia BCL-2 en la regulación de la muerte celular.]*

Kaufmann T, Strasser A, Jost PJ: Fas death receptor signaling: roles of Bid and XIAP. *Cell Death Differ* 19:42, 2012. *[Comentario sobre la apoptosis extrínseca y sus relaciones con otras formas de muerte celular.]*

Martinou JC, Youle RJ: Mitochondria in apoptosis: BCL-2 family members and mitochondrial dynamics. *Developmental Cell* 21, 2011. *[Comentario sobre los mecanismos moleculares de la vía de apoptosis intrínseca.]*

Necroptosis

Han J, Zhong C, Zhang D: Programmed necrosis: backup to and competitor with apoptosis in the immune system. *Nat Immunol* 12:1143, 2011. *[Excelente comentario sobre la conexión funcional y molecular entre la apoptosis y la necroptosis.]*

Kaczmarek A, Vandenabeele P, Krysko DV: Necroptosis: the release of damage-associated molecular patterns and its physiological relevance. *Immunity* 38:209, 2013. *[Comentario sobre la participación de RIP1 y RIP3 en la necroptosis.]*

Vanden Berghe T, Linkermann A, Jouan-Lanhouet S, et al: Regulated necrosis: the expanding network of non-apoptotic cell death pathways. *Nat Rev Mol Cell Biol* 15:135, 2014. *[Revisión actual sobre las diversas variantes de vías de muerte celular programada no apoptósicas.]*

Autofagia

Choi AMK, Ryter S, Levine B: Autophagy in human health and disease. *N Engl J Med* 368:7, 2013. *[Excelente comentario sobre los mecanismos y la importancia de la autofagia.]*

Nixon R: The role of autophagy in neurodegenerative disease. *Nat Med* 8:983, 2013. *[Comentario en profundidad sobre la autofagia y los trastornos neurodegenerativos.]*

Envejecimiento

Guarente L: Sirtuins, aging, and medicine. *N Engl J Med* 364:23, 2011. *[El papel de las sirtuinas en el envejecimiento en el contexto clínico.]*

Lopez-Otin C, Blasco MA, Partridge L, et al: The hallmarks of aging. *Cell* 153:1194, 2013. *[Una revisión de referencia que sugiere nueve características del envejecimiento y las orientaciones de la investigación futura.]*

Newgard CB, Sharpless NE: Coming of age: molecular drivers of aging and therapeutic opportunities. *J Clin Invest* 3:946, 2013. *[Resumen de las vías moleculares clave del envejecimiento.]*

Véase *TARGETED THERAPY* (TRATAMIENTO DIRIGIDO), disponible *online* en **www.studentconsult.com**

CAPÍTULO

3 Inflamación y reparación

ÍNDICE DEL CAPÍTULO

Perspectiva general de la inflamación: definiciones y características generales

La inflamación es una respuesta de los tejidos vascularizados a las infecciones y al daño tisular, que hace que las células y moléculas encargadas de la defensa del anfitrión pasen de la circulación a localizaciones en las que son necesarias, a fin de eliminar los agentes causantes de la agresión. Aunque, tanto en el léxico médico como en el general, el término inflamación da idea de reacción perjudicial, en realidad se trata de una respuesta protectora, esencial para la supervivencia. Sirve para librar al anfitrión de la causa inicial de la lesión celular (p. ej., microbios, toxinas) y de sus consecuencias (p. ej., células y tejidos necróticos). Entre los mediadores de la defensa se cuentan leucocitos fagocíticos, anticuerpos y proteínas del complemento. La mayoría de ellos circulan normalmente en la sangre, aunque pueden ser reclutados con rapidez a partir de ella en cualquier parte del cuerpo. Algunos también están presentes en los tejidos. El proceso de inflamación hace que estas células y proteínas lleguen a los tejidos dañados o necróticos y a los organismos invasores, por ejemplo microbios, y que se activen para actuar contra las sustancias nocivas o no deseadas. Sin inflamación, las infecciones no se controlarían, las heridas no cicatrizarían y los tejidos lesionados quedarían permanentemente ulcerados. Además de las células inflamatorias, los componentes de la inmunidad innata comprenden otras células, como los linfocitos citolíticos naturales, las células dendríticas y las células epiteliales, así como factores solubles, como las proteínas del sistema del complemento. En conjunto, tales componentes de la inmunidad innata conforman la primera línea de respuesta ante la

infección e intervienen, asimismo, en la eliminación de células dañadas y cuerpos extraños.

La reacción inflamatoria típica se desarrolla a través de una serie de pasos secuenciales:

- El agente responsable, localizado en los tejidos extravasculares, es reconocido por células y moléculas del anfitrión.
- Los leucocitos y las proteínas plasmáticas son reclutados, pasando de la circulación al lugar en el que se halla el agente causal (o agresor).
- Los leucocitos y proteínas son activados y actúan juntos para destruir y eliminar la sustancia lesiva.
- La reacción es controlada y concluida.
- El tejido dañado es reparado.

Antes de analizar los mecanismos y funciones y la patología de la respuesta inflamatoria, es útil revisar algunas de sus propiedades fundamentales.

- **Componentes de la respuesta inflamatoria.** Los principales participantes en la reacción inflamatoria en los tejidos son los vasos sanguíneos y los leucocitos (fig. 3-1). Como se expondrá con detalle más adelante, los vasos sanguíneos se dilatan para ralentizar el flujo y, aumentando la permeabilidad, hacen que determinadas proteínas circulantes accedan al sitio de infección o al tejido dañado. Las características del endotelio que reviste los vasos sanguíneos también varían, de modo que los leucocitos circulantes primero se detienen y, a continuación, migran a los tejidos. Una vez reclutados, los leucocitos se activan y adquieren la capacidad de ingerir y destruir microbios y células muertas, así como cuerpos extraños y otros materiales no deseados de los tejidos.
- **Consecuencias nocivas de la inflamación.** Las reacciones inflamatorias de protección frente a las infecciones van a menudo acompañadas de daño de tejidos locales y se asocian a signos y síntomas (p. ej., dolor y deterioro funcional). No obstante, es característico que estas reacciones nocivas sean de resolución espontánea y remitan a medida que la inflamación se reduce, causando afectación leve o no permanente. En cambio, hay muchas enfermedades en las que la reacción inflamatoria no se orienta de forma adecuada (p. ej., contra los tejidos propios en las enfermedades autoinmunitarias), se genera contra sustancias que habitualmente no son perjudiciales (p. ej., en las alergias) o no es bien controlada. En estos casos, la reacción inflamatoria, normalmente protectora, se convierte en causa de enfermedad, y la afectación que origina es el rasgo dominante. En medicina clínica se presta gran atención a las consecuencias lesivas de la inflamación (tabla 3-1). Las reacciones inflamatorias son subyacentes a enfermedades crónicas comunes, como artritis reumatoide, ateroesclerosis y fibrosis pulmonar, así como a reacciones de hipersensibilidad potencialmente mortales ante picaduras de insecto, fármacos y toxinas. Esto justifica la abundancia en nuestras farmacias de fármacos antiinflamatorios, cuya finalidad es controlar las secuelas perjudiciales de la inflamación sin interferir en sus efectos beneficiosos. De hecho, la inflamación se ve implicada en una amplia variedad de enfermedades que se consideran esencialmente metabólicas, degenerativas o trastornos genéticos, como la diabetes de tipo 2, la enfermedad de Alzheimer y el cáncer. Debido al amplio espectro de consecuencias perjudiciales de la inflamación, en ciertos medios se la designa, con tono ciertamente melodramático, como «el asesino silencioso».

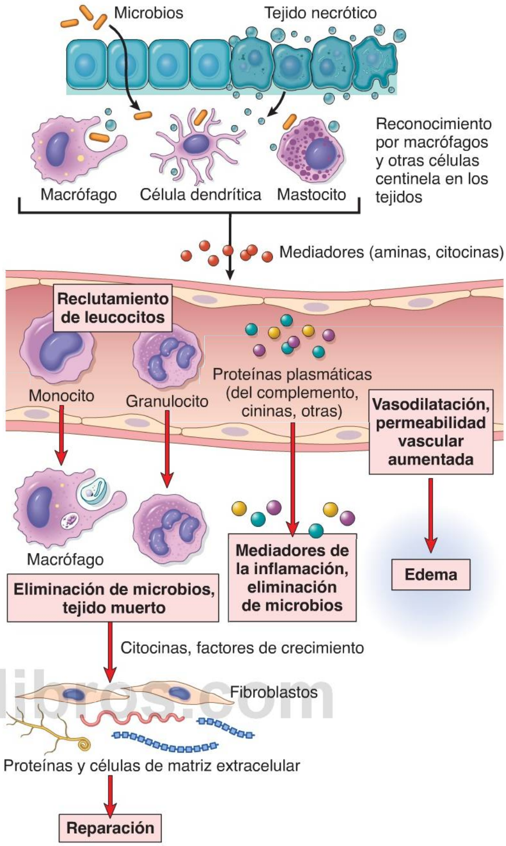


Figura 3-1 Secuencia de episodios en una reacción inflamatoria. Los macrófagos y otras células de los tejidos reconocen los microbios y células dañadas y liberan mediadores, que desencadenan las reacciones vasculares y celulares de la inflamación.

- **Inflamación local y sistémica.** La mayoría de los análisis referidos a la inflamación se centran en la reacción tisular, que es una respuesta local a una infección o a una lesión localizada. Aunque estas reacciones locales tienen ciertas manifestaciones sistémicas (p. ej., fiebre en caso de faringitis bacteriana o vírica), en buena medida quedan confinadas al sitio de infección o lesión. En situaciones poco frecuentes, como determinadas infecciones bacterianas diseminadas, la reacción inflamatoria es sistémica y origina anomalías patológicas generalizadas. Dicha reacción se denomina *sepsis,* una forma del llamado *síndrome de respuesta inflamatoria sistémica*. Este importante trastorno se analiza en el capítulo 4.
- **Mediadores de la inflamación.** Las reacciones vasculares y celulares a la inflamación son desencadenadas por factores solubles, producidos por diversas células o derivados de proteínas plasmáticas, y son generadas o activadas en respuesta al estímulo inflamatorio. Los microbios, las células necróticas (con independencia de la causa de la muerte celular) y también la hipoxia pueden inducir elaboración de mediadores inflamatorios, que inducen la inflamación.

Tabla 3-1 Enfermedades causadas por reacciones inflamatorias

Trastornos	Células y moléculas implicadas en la lesión
Agudos	
Síndrome de dificultad respiratoria aguda	Neutrófilos
Asma	Eosinófilos; anticuerpos IgE
Glomerulonefritis	Anticuerpos y complemento; neutrófilos, monocitos
Shock séptico	Citocinas
Crónicos	
Artritis	Linfocitos, macrófagos; ¿anticuerpos?
Asma	Eosinófilos; anticuerpos IgE
Ateroesclerosis	Macrófagos; linfocitos
Fibrosis pulmonar	Macrófagos; fibroblastos

Se enumeran ejemplos seleccionados de enfermedades en las que la respuesta inflamatoria desempeña un papel significativo en la lesión tisular. Algunas, como el asma, pueden presentarse con inflamación aguda o como afección crónica con brotes repetidos de exacerbación aguda. Estas enfermedades y sus patogenias se analizan en los capítulos correspondientes.

Estos mediadores inician y amplifican la respuesta inflamatoria y determinan sus pautas, gravedad, y manifestaciones clínicas y patológicas.

- **Inflamación aguda y crónica** (tabla 3-2). La rápida respuesta inicial a las infecciones y a la lesión tisular se conoce como *inflamación aguda*. Suele desarrollarse en minutos u horas y es de duración breve, de unas horas a pocos días. Sus principales características son el exudado de fluidos y proteínas plasmáticas (edema) y la migración de leucocitos, predominantemente neutrófilos (también llamados leucocitos polimorfonucleares). Cuando la inflamación aguda consigue el objetivo de eliminar los agentes agresores, la reacción remite. Sin embargo, si la respuesta no erradica el estímulo, la reacción puede evolucionar pasando a una fase prolongada designada como *inflamación crónica*. Esta es de duración más prolongada y se asocia a mayor destrucción de tejidos, presencia de linfocitos y macrófagos, proliferación de vasos sanguíneos y depósito de tejido conjuntivo. La inflamación crónica se trata más adelante en este capítulo. La inflamación aguda es uno de los tipos de defensa del anfitrión que conforman la llamada *inmunidad innata,* en tanto que la crónica se encuadra más en el ámbito de la *inmunidad adaptativa* (v. capítulo 6).
- **Conclusión de la inflamación e inicio de la reparación tisular.** La inflamación concluye cuando el agente responsable es eliminado. La reacción remite debido a que los mediadores son degradados y disipados y los leucocitos tienen ciclos vitales breves en los tejidos. Además, los mecanismos antiinflamatorios se activan, lo que sirve para controlar la respuesta y evitar que se cause excesivo daño al anfitrión. Una vez que la inflamación ha conseguido su objetivo de erradicar los agentes agresores, se pone en funcionamiento el proceso de *reparación tisular*. Dicha reparación consta de una serie de episodios que inducen la curación del tejido dañado. En este proceso, el tejido lesionado es reemplazado mediante la *regeneración* de las células supervivientes y el relleno de los defectos residuales con tejido conjuntivo *(cicatrización)*.

Tabla 3-2 Características de la inflamación aguda y crónica

Característica	Aguda	Crónica
Inicio	Rápido: en minutos u horas	Lento: en días
Infiltrado celular	Principalmente neutrófilos	Monocitos/macrófagos y linfocitos
Lesión tisular, fibrosis	Generalmente leve y de resolución espontánea	A menudo, grave y progresiva
Signos locales y sistémicos	Pronunciados	Menores

El presente capítulo describe las causas (etiología) y los estímulos de la inflamación y, a continuación, trata la secuencia de episodios, los mediadores y los patrones morfológicos de la inflamación aguda. Después se procede al análisis de la enfermedad crónica y del proceso de reparación tisular. El estudio de la inflamación cuenta con numerosos antecedentes históricos, por lo que, en primer lugar, nos ocuparemos de los trabajos que sirvieron de base para la consecución de nuestro actual conocimiento de este fascinante proceso.

Hitos históricos

Aunque las características clínicas de la inflamación fueron ya descritas en un papiro egipcio fechado en torno al año 3000 a. C., Celso, escritor romano del siglo I d. C., fue el primero en enumerar los cuatro signos cardinales de la inflamación: *rubor* (eritema), *tumor* (hinchazón), *calor* y *dolor*. Tales son los signos que tipifican la inflamación aguda. Un quinto signo, la pérdida de función *(functio laesa),* fue añadido por Rudolf Virchow en el siglo XIX. En 1793, el cirujano escocés John Hunter observó lo que actualmente se considera un hecho evidente: que la inflamación no es una enfermedad, sino una respuesta estereotipada que ejerce un efecto saludable en el anfitrión. En la década de 1880, el biólogo ruso Elie Metchnikoff descubrió el proceso de la *fagocitosis,* observando la ingestión de espinas de rosal por parte de amebocitos de larvas de estrellas de mar y la ingestión de bacterias por leucocitos de mamíferos. Este investigador concluyó que el propósito de la inflamación era llevar células fagocíticas a la zona lesionada para englobar las bacterias invasoras. Este planteamiento fue satirizado por el dramaturgo George Bernard Shaw, quien en su obra *El dilema del doctor* hacía que el médico protagonista afirmara que el remedio universal para todas las enfermedades era «la estimulación de los fagocitos». Sir Thomas Lewis, estudiando la respuesta inflamatoria en la piel, estableció que *sustancias químicas, como la histamina (producida localmente en respuesta a la lesión), median los cambios vasculares de la inflamación*. Este concepto esencial subraya la importancia de los descubrimientos de los mediadores químicos de la inflamación y del uso de fármacos antiinflamatorios en medicina clínica.

Causas de la inflamación

Las reacciones inflamatorias son desencadenadas por diversos estímulos:

- **Infecciones** (bacterianas, víricas, fúngicas, parasitarias) y toxinas microbianas son las causas más frecuentes y médicamente más importantes de la inflamación. Los patógenos infecciosos generan diversas respuestas inflamatorias, que pueden ir desde una inflamación aguda leve, que provoca una lesión leve o no induce lesiones y

que erradica satisfactoriamente la infección, hasta reacciones sistémicas graves potencialmente mortales o reacciones crónicas prolongadas, que dan lugar a lesión tisular extensa. Los resultados del proceso dependen en buena medida del tipo de patógeno y, hasta cierto punto, de ciertas características del anfitrión que quedan mal definidas.

- La **necrosis tisular** induce inflamación con independencia de la causa de la muerte celular, que puede ser *isquemia* (reducción del flujo sanguíneo, como en el infarto de miocardio), *traumatismo* o *agresión física y química* (p. ej., lesiones térmicas, como quemaduras y congelaciones, o exposición a radiaciones o ciertas sustancias químicas). Se sabe que diversas moléculas liberadas por las células necróticas, algunas de las cuales se describen más adelante, provocan inflamación.
- Los **cuerpos extraños** (astillas, suciedad, suturas) causan inflamación, por sí mismos o por producir una lesión tisular traumática o transportar microorganismos. Incluso algunas sustancias endógenas son potencialmente nocivas si se depositan en gran cantidad en los tejidos. Entre ellas se cuentan cristales de urato (causantes de gota), cristales de colesterol (ateroesclerosis) y lípidos (síndrome metabólico asociado a obesidad).
- En las **reacciones inmunitarias** (también llamadas de *hipersensibilidad*), el sistema inmunitario, normalmente protector, daña los propios tejidos de la persona afectada. Las respuestas inmunitarias lesivas pueden dirigirse contra los autoantígenos, dando lugar a *enfermedades autoinmunitarias,* o bien ser reacciones anómalas contra sustancias ambientales, como en las *alergias,* o contra microbios. En estas patologías, la inflamación es causa destacada de lesión tisular (v. capítulo 6). Dado que los estímulos generadores de respuestas inflamatorias (p. ej., autoantígenos y antígenos ambientales) no pueden eliminarse, las reacciones autoinmunitarias y alérgicas tienden a ser persistentes y difíciles de curar; a menudo se asocian a inflamación crónica y son causas significativas de morbimortalidad. La inflamación es provocada por citocinas producidas por los linfocitos T y otras células del sistema inmunitario (v. capítulo 6).

Reconocimiento de microbios y células dañadas

El reconocimiento de agentes agresores es el primer paso de todas las reacciones inflamatorias. Las células y los receptores que desempeñan esta función de reconocimiento de invasores han evolucionado como adaptación de los organismos multicelulares a la presencia de microbios en el entorno, y la respuesta que desencadenan es esencial para la supervivencia de los propios organismos. Diversos receptores celulares y proteínas circulantes son capaces de reconocer los microbios y productos causantes de potencial daño celular, estimulando la inflamación.

- **Receptores microbianos de las células.** Las células expresan receptores en su membrana plasmática (para microorganismos extracelulares), los endosomas (para microbios ingeridos) y el citosol (para microbios intracelulares), y ello permite que las células sean sensibles a invasores extraños en cualquier compartimento. El mejor tipificado de tales receptores pertenece a la familia de los *receptores de tipo señuelo (TLR);* estos y otros receptores propios de la inmunidad innata se describen en el capítulo 6. Los receptores se expresan en múltiples tipos celulares, como células epiteliales (por medio de las cuales los microbios penetran desde el medio externo), células dendríticas, macrófagos y otros leucocitos (que pueden encontrar microbios en diversos tejidos). La participación de estos receptores estimula la producción de moléculas implicadas en la inflamación, como las moléculas de adhesión de células endoteliales, citocinas y otros mediadores.
- **Sensores de lesión celular.** Todas las células tienen receptores citosólicos que reconocen una amplia diversidad de moléculas liberadas o alteradas como consecuencia del daño celular. Dichas moléculas incluyen las de ácido úrico (producto de degradación del ADN), ATP (producido por mitocondrias dañadas), concentraciones reducidas de K^+ intracelular (que reflejan pérdida de iones por lesión de la membrana plasmática), ADN, cuando es liberado al citoplasma y no queda secuestrado en los núcleos, como debería suceder normalmente, y muchas otras. Estos receptores activan un complejo citosólico multiproteínico llamado *inflamasoma* (v. capítulo 6), que induce la producción de la citocina interleucina 1 (IL-1). La IL-1 recluta leucocitos y así da lugar a inflamación (v. más adelante). Las mutaciones de ganancia de función en el sensor son causa de una serie de enfermedades raras conocidas como *síndromes autoinflamatorios,* caracterizados por inflamación espontánea. Los antagonistas de la IL-1 son eficaces en el tratamiento de estos trastornos. El inflamasoma también se ve implicado en reacciones inflamatorias ante cristales de urato (causantes de *gota*), lípidos (en el síndrome metabólico), cristales de colesterol (ateroesclerosis) y también depósitos de amiloide en el cerebro (enfermedad de Alzheimer). Tales alteraciones se analizan más adelante, en este y otros capítulos.
- **Otros receptores celulares implicados en la inflamación.** Además de reconocer directamente a los microbios, numerosos leucocitos expresan receptores para los fragmentos Fc de los anticuerpos y las proteínas del complemento. Estos receptores reconocen microorganismos recubiertos por anticuerpos y complemento (el proceso de revestimiento se llama *opsonización*), y fomentan tanto la ingestión y destrucción de los microorganismos como la inflamación.
- **Proteínas circulantes.** El *sistema del complemento* reacciona contra los microbios y produce mediadores de inflamación (descritos más adelante). Una proteína circulante, llamada *lectina de unión a manosa,* reconoce los azúcares microbianos y favorece la ingestión de los microbios y la activación del sistema del complemento. Otras proteínas, denominadas *colectinas,* también se unen y combaten los microorganismos.

CONCEPTOS CLAVE

Características generales y causas de la inflamación

- La inflamación es una respuesta beneficiosa del anfitrión a los invasores y al tejido necrótico, aunque también puede causar daño celular.
- Sus principales componentes son una reacción vascular y una respuesta celular; ambas son activadas por mediadores derivados de las proteínas plasmáticas y de distintas células.
- Los pasos de la respuesta inflamatoria son los siguientes: 1) reconocimiento del agente agresor; 2) reclutamiento de leucocitos; 3) erradicación del agente; 4) regulación (control) de la respuesta, y 5) resolución (reparación).

- Entre las causas de inflamación se cuentan infecciones, necrosis tisular, cuerpos extraños, traumatismos y respuestas inmunitarias.
- Células epiteliales, macrófagos y células dendríticas tisulares, leucocitos y otros tipos celulares expresan receptores que detectan la presencia de microbios y de lesión. Las proteínas circulantes reconocen a los microbios que han penetrado en la sangre.
- El resultado de la inflamación aguda puede ser la eliminación del estímulo nocivo, seguida de atenuación de la reacción y de reparación del tejido dañado, o bien una lesión persistente que se transforme en inflamación crónica.

Inflamación aguda

La inflamación aguda tiene tres componentes principales: 1) dilatación de pequeños vasos, que da lugar a un aumento del flujo sanguíneo; 2) aumento de la permeabilidad de la microvasculatura, que permite que las proteínas plasmáticas y los leucocitos abandonen la circulación, y 3) migración de los leucocitos desde la microcirculación, acumulación en el foco de la lesión, y activación de los mismos para eliminar el agente causal (v. fig. 3-1). Cuando una persona hace frente a un agente lesivo, por ejemplo un microorganismo infeccioso o células muertas, los fagocitos presentes en todos los tejidos intentan erradicarlo. Simultáneamente, los fagocitos y otras células centinela de los tejidos reconocen la presencia de sustancias extrañas o anómalas y reaccionan liberando citocinas, mensajeros lipídicos y otros mediadores inflamatorios. Algunos de esos mediadores actúan sobre pequeños vasos sanguíneos próximos y facilitan el flujo de salida del plasma y el reclutamiento de leucocitos circulantes, que se dirigen al sitio en el que se localiza el agente agresor.

Reacciones de los vasos sanguíneos en la inflamación aguda

Las reacciones vasculares de la inflamación aguda consisten en cambios en el flujo de sangre y en la permeabilidad de los vasos diseñados para optimizar el movimiento de las proteínas plasmáticas y de los leucocitos, tanto para abandonar el torrente circulatorio como para dirigirse a la localización de la infección o lesión. La extravasación de líquido, proteínas y células sanguíneas del sistema vascular al tejido intersticial o las cavidades corporales se conoce como *exudación* (fig. 3-2). Un *exudado* es un líquido extravascular que presenta una concentración elevada de proteínas y contiene abundantes restos celulares. Su presencia implica aumento de la permeabilidad de los vasos sanguíneos pequeños, estimulado por algún tipo de lesión tisular y por una reacción inflamatoria en curso. Un *trasudado* es un líquido con un bajo contenido de proteínas (la mayoría de ellas albúmina), material celular escaso o nulo y baja densidad. Esencialmente consta de un ultrafiltrado del plasma, producido como consecuencia de un desequilibrio osmótico o hidrostático a través de las paredes vasculares, sin aumento de la permeabilidad de los vasos (v. capítulo 4). El *edema* denota la presencia de un exceso de líquido en el espacio intersticial o en cavidades serosas; puede ser un exudado o un trasudado. Por último, el *pus* es un exudado inflamatorio *purulento,* rico en leucocitos (sobre todo neutrófilos) y en restos de células muertas y, muchas veces, microbios.

Cambios en el flujo y el calibre de los vasos

Los cambios de flujo y calibre de los vasos se inician inmediatamente después de la lesión y son los siguientes:

- **La vasodilatación es inducida por acción de varios mediadores, sobre todo la histamina, sobre el músculo**

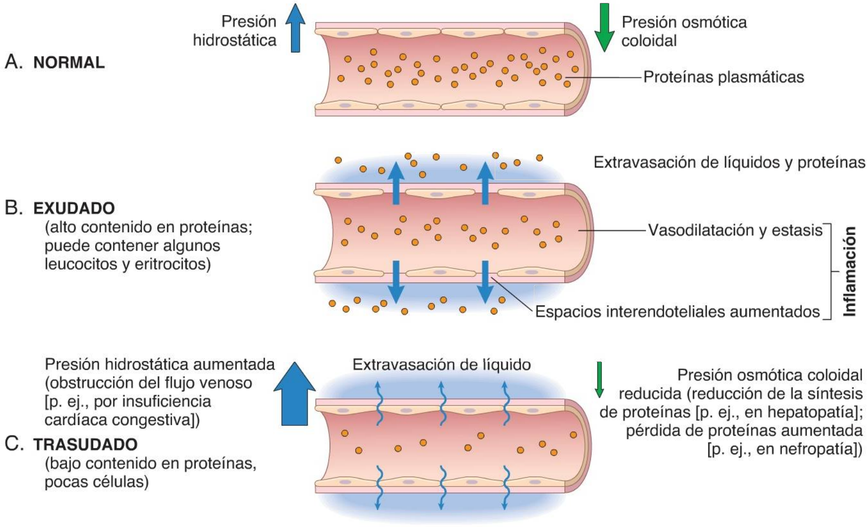


Figura 3-2 Formación de exudados y trasudados. **A.** La presión hidrostática normal *(flecha azul)* es de unos 32 mmHg en el extremo arterial de un lecho capilar y de 12 mmHg en el extremo venoso; la presión osmótica coloidal media es de unos 25 mmHg *(flecha verde)*, lo que equivale a la presión capilar media. Así pues, el flujo neto de líquido a través del lecho vascular es casi nulo. **B.** Un exudado se forma en la inflamación debido a que la permeabilidad vascular aumenta por incremento de los espacios interendoteliales. **C.** El trasudado se forma cuando el líquido se extravasa por aumento de la presión hidrostática o reducción de la osmótica.

liso vascular. Es una de las primeras manifestaciones de la inflamación aguda. Primero afecta a las arteriolas y, a continuación, induce apertura de nuevos lechos capilares en el área. El resultado es un *flujo sanguíneo aumentado,* que causa calor y enrojecimiento *(eritema)* en el lugar de inflamación.
- Dicha vasodilatación va rápidamente seguida por un **aumento de la permeabilidad de la microvasculatura,** con liberación de líquido rico en proteínas a los tejidos extravasculares, proceso descrito con detalle más adelante.
- La pérdida de líquido y el mayor diámetro de los vasos conducen a un flujo sanguíneo más lento, a una concentración de eritrocitos en los vasos pequeños y a un aumento de la viscosidad sanguínea. Estos cambios dan lugar a un **estancamiento en los pequeños vasos de eritrocitos de movimiento lento, la denominada *estasis,*** en la que se observan *congestión vascular* y enrojecimiento localizado del tejido afectado.
- A medida que se desarrolla la estasis, **los leucocitos sanguíneos, principalmente neutrófilos, se acumulan en el endotelio vascular.** Al mismo tiempo, las células endoteliales son activadas por mediadores producidos en los sitios de infección y lesión tisular, y expresan niveles incrementados de moléculas de adhesión. Tras adherirse al endotelio, los leucocitos migran poco después atravesando la pared vascular hacia los tejidos intersticiales, en una secuencia que se describe más adelante.

Aumento de la permeabilidad vascular (extravasación vascular)

Varios mecanismos son responsables del aumento de la permeabilidad de las vénulas poscapilares, rasgo característico de la inflamación aguda (fig. 3-3):

- **La contracción de las células endoteliales, que determina un incremento de los espacios interendoteliales, es el mecanismo más habitual de extravasación vascular.** Es inducido por histamina, bradicinina, leucotrienos y otros mediadores químicos. Se denomina *respuesta transitoria inmediata,* ya que tiene lugar inmediatamente después de la exposición al mediador y suele durar poco tiempo (de 15 a 30 min). En ciertas formas leves de lesión (p. ej., por quemadura, radiación o exposición a rayos ultravioleta o a algunas toxinas bacterianas), la extravasación vascular comienza con un retraso de entre 2 y 12 h y dura varias horas, o incluso días. Esta *extravasación prolongada retardada* puede deberse a contracción de las células endoteliales o a lesión endotelial leve. Las quemaduras solares de aparición tardía son un buen ejemplo de este tipo de extravasación.
- **Lesión endotelial, que induce necrosis celular y desprendimiento.** El daño directo del endotelio puede registrarse en lesiones graves, por ejemplo quemaduras, o ser causado por las acciones de microbios y toxinas microbianas contra las células endoteliales. Los neutrófilos que se adhieren al endotelio durante la inflamación pueden también lesionar las células endoteliales y, por tanto, amplificar la reacción. En la mayoría de los casos, la extravasación comienza inmediatamente después de la lesión y se mantiene durante varias horas, hasta que los vasos dañados son trombosados o reparados.
- **El incremento del transporte de líquidos y proteínas a través de la célula endotelial se denomina *transcitosis.*** Es posible que este proceso afecte a canales intracelulares que pueden ser estimulados por ciertos factores, como el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), favorecedores de la extravasación vascular. Sin embargo, su contribución a la permeabilidad vascular en la inflamación aguda es incierta.

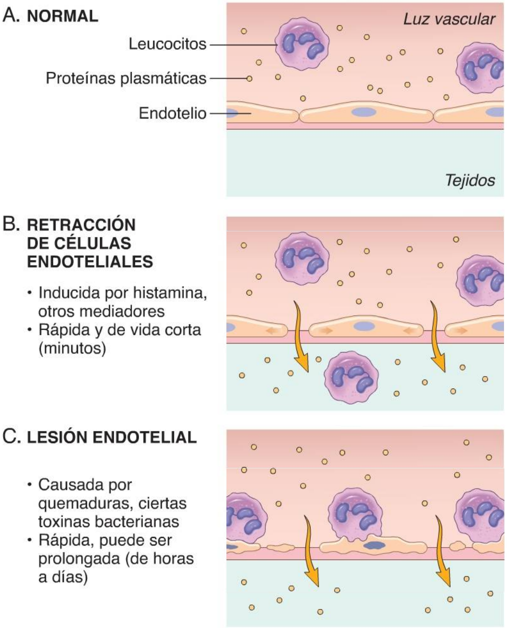


Figura 3-3 Principales mecanismos de aumento de la permeabilidad vascular en la inflamación y sus características y causas subyacentes.

Aunque estos mecanismos de aumento de la permeabilidad vascular se describen por separado, probablemente todos ellos contribuyen en grado variable a las respuestas a la mayoría de los estímulos. Por ejemplo, en diversas etapas de una quemadura térmica, la extravasación es consecuencia de contracción endotelial mediada químicamente y de lesión endotelial, directa y dependiente de los leucocitos. La extravasación vascular inducida por estos mecanismos puede causar una pérdida de líquidos potencialmente mortal en pacientes con quemaduras graves.

Respuestas de los vasos y ganglios linfáticos

Además de los vasos sanguíneos, también los vasos linfáticos participan en la inflamación aguda. El sistema de los vasos y ganglios linfáticos filtra y limpia los líquidos extravasculares. Los vasos linfáticos normalmente drenan la pequeña cantidad de líquido extravascular que ha rezumado de los capilares. En la inflamación, el flujo linfático está aumentado y ayuda a drenar el líquido de edema que se acumula por el aumento de la permeabilidad vascular. Además del líquido, también leucocitos y residuos celulares, así como microbios, pueden pasar a la linfa. Los vasos linfáticos, al igual que los sanguíneos, proliferan durante las reacciones inflamatorias, para regular la carga aumentada. En ocasiones, los vasos linfáticos experimentan una inflamación secundaria *(linfangitis),* que también afecta a los ganglios *(linfadenitis).* Los ganglios linfáticos inflamados a menudo aumentan de tamaño por hiperplasia de los folículos linfáticos y por el mayor número de linfocitos y macrófagos. Esta constelación de cambios patológicos se denomina *linfadenitis inflamatoria,* o *reactiva* (v. capítulo 13). Para los profesionales clínicos, la presencia de estrías rojas en la piel cerca de una herida indica que esta se ha infectado. Las estrías siguen el trayecto de los conductos linfáticos y son diagnósticas de lin-

fangitis. En ocasiones van acompañadas de un aumento doloroso del tamaño de los ganglios, indicativo de linfadenitis.

CONCEPTOS CLAVE

Reacciones vasculares en la inflamación aguda

- La vasodilatación es inducida por mediadores químicos como la histamina (descrita más adelante) y causa eritema y estasis del flujo sanguíneo.
- La permeabilidad vascular aumentada es provocada por histamina, cininas y otros mediadores que producen separaciones entre las células endoteliales, por lesión endotelial directa o inducida por leucocitos, y por aumento del paso de líquidos a través del endotelio.
- El aumento de la permeabilidad vascular permite que las proteínas plasmáticas y los leucocitos, mediadores de la defensa del anfitrión, accedan a lugares de infección o lesión tisular. La extravasación de líquido de los vasos produce edema.
- Los vasos y ganglios linfáticos también se ven afectados por la inflamación, y a menudo aparecen enrojecidos e hinchados.

Reclutamiento de leucocitos para los sitios de inflamación

Los cambios en el flujo sanguíneo y la permeabilidad vascular van seguidos de inmediato por un flujo de entrada de leucocitos en los tejidos. Estos leucocitos desarrollan la esencial función de eliminar los agentes agresores. Los principales leucocitos en las reacciones inflamatorias típicas son los que tienen capacidad de fagocitosis, es decir, neutrófilos y macrófagos, que ingieren y destruyen las bacterias y otros microbios, así como el tejido necrótico y las sustancias extrañas. Asimismo, producen factores de crecimiento, que participan en la reparación. Un precio que hay que pagar por la capacidad defensiva de los leucocitos es el hecho de que, cuando se activan intensamente, generan lesión tisular y prolongan la inflamación, ya que los productos leucocíticos que destruyen los microbios y ayudan a «limpiar» el tejido necrótico también pueden lesionar tejidos del anfitrión próximos, no implicados en el proceso.

El trayecto de los leucocitos de la luz del vaso al tejido es un proceso que transcurre en varias fases y que es mediado y controlado por moléculas de adhesión y citocinas llamadas quimiocinas. Dicho proceso se divide en etapas secuenciales (fig. 3-4):

1. En la luz: *marginación, rodamiento y adhesión al endotelio*. En su estado normal inactivado, el endotelio vascular no fija células circulantes ni impide su paso. En cambio, en la inflamación, el endotelio está activado y puede fijar leucocitos como fase previa a su salida de los vasos sanguíneos.
2. Migración a través del endotelio y la pared vascular.
3. Migración en los tejidos hacia el estímulo quimiotáctico.

Adhesión de leucocitos al endotelio

En el flujo sanguíneo normal de las vénulas, los eritrocitos quedan confinados a una columna axial central, desplazando los leucocitos hacia la pared del vaso. Dado que, durante la inflamación, el flujo sanguíneo se ralentiza (estasis), las condiciones hemodinámicas cambian (la tensión de cizallamiento de la pared disminuye) y aumenta el número de leucocitos que adoptan una posición periférica a lo largo de la superficie endotelial. Este proceso de redistribución leucocítica de denomina *marginación*. Posteriormente, los leucocitos se adhieren de manera transitoria al endotelio, se desprenden y se vuelven a

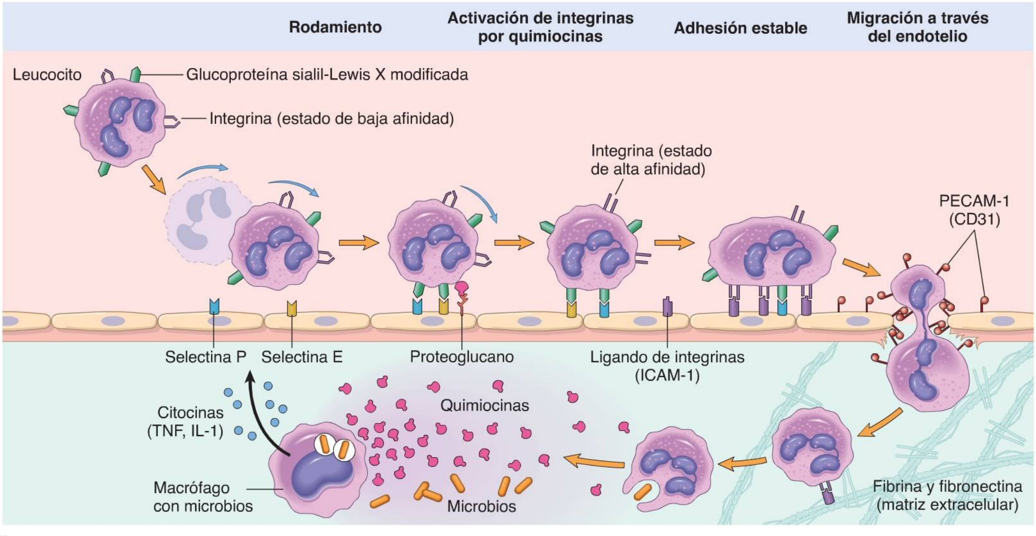


Figura 3-4 Proceso en varios pasos de la migración de leucocitos a través de los vasos sanguíneos, mostrado aquí para neutrófilos. Los leucocitos, en primer lugar, ruedan, y a continuación se activan y se adhieren al endotelio, perforan la membrana basal y migran hacia los quimiotácticos que emanan del origen de la lesión. Diferentes moléculas desempeñan distintos papeles en los sucesivos pasos del proceso: selectinas en el rodamiento; quimiocinas (generalmente unidas a proteoglucanos) en la activación para incrementar la avidez de las integrinas; integrinas en la adhesión firme, y CD31 (PECAM-1) en la transmigración. ICAM-1, molécula de adhesión intercelular; PECAM-1 (CD31), molécula de adhesión celular endotelial plaquetaria 1; TNF, factor de necrosis tumoral.

unir, realizando el llamado *rodamiento* sobre la pared vascular. Por último, las células quedan en reposo en algún punto en el que se *adhieren* con firmeza (de manera similar a las piedras del lecho de un río sobre las que discurre la corriente sin alterarlas).

La fijación de los leucocitos a las células endoteliales es mediada por moléculas de adhesión complementarias presentes en los dos tipos celulares cuya expresión es incrementada por las citocinas. Dichas citocinas son secretadas por células centinela en los tejidos, en respuesta a la presencia de microbios y otros elementos lesivos, lo que asegura que los leucocitos sean dirigidos a tejidos en los que estos estímulos están presentes.

Las dos principales familias de moléculas implicadas en la adhesión y migración de leucocitos son las selectinas y las integrinas, junto con sus correspondientes ligandos, expresadas en leucocitos y células endoteliales.

- Las interacciones de rodamiento iniciales son mediadas por una familia de proteínas denominadas *selectinas* (tabla 3-3), de las que hay tres tipos: uno se expresa en los leucocitos (selectinas L), otro en el endotelio (selectinas E), y otro en plaquetas y endotelio (selectinas P). Los ligandos de las selectinas son oligosacáridos sialilados unidos a esqueletos de glucoproteínas similares a la mucina. La expresión de selectinas y de sus ligandos es regulada por citocinas producidas en respuesta a la infección y la lesión. Los macrófagos y mastocitos tisulares y las células endoteliales que hallan microbios y células muertas responden secretando diversas citocinas, como factor de necrosis tumoral (TNF), IL-1 y quimiocinas (cito*cinas quimio*tácticas). Las citocinas se describen con más detalle en el capítulo 6. El TNF y la IL-1 actúan sobre las células endoteliales de las vénulas poscapilares adyacentes a la infección e inducen la expresión coordinada de numerosas moléculas de adhesión. En 1 o 2 h, las células endoteliales comienzan a expresar selectina E y ligandos de la selectina L. Otros mediadores, como la histamina y la trombina, descritos más adelante, estimulan la redistribución, desde sus reservas intracelulares normales en gránulos de células endoteliales (llamados *cuerpos de Weibel-Palade*) hasta la superficie celular. Los leucocitos expresan selectina L en las puntas de sus microvellosidades y ligandos para selectinas E y P, todos los cuales se unen a las moléculas complementarias de las células endoteliales. Se establecen así interacciones de baja afinidad a velocidad rápida, que son fácilmente interrumpidas por el flujo de sangre. Como consecuencia de ello, los leucocitos se fijan, se desprenden y se vuelven a fijar, y así comienzan a rodar a lo largo de la superficie endotelial.
- Estas débiles interacciones de rodamiento ralentizan el movimiento de los leucocitos y les permiten unirse más firmemente al endotelio. La adhesión firme es mediada por una familia de proteínas superficiales leucocíticas heterodímeras llamadas *integrinas* (v. tabla 3-3). El TNF y la IL-1 inducen expresión endotelial de ligandos para las integrinas, sobre todo de molécula de adhesión celular vascular 1 (VCAM-1, ligando para la integrina VLA-4 β1) y de molécula de adhesión intercelular 1 (ICAM-1, ligando para las integrinas β2 LFA-1 y Mac-1). Normalmente, los leucocitos expresan las integrinas en estado de baja afinidad. Las quimiocinas que se produjeron en el lugar de lesión se unen a proteoglucanos celulares endoteliales y son desplegadas en concentraciones elevadas en la superficie endotelial. Tales quimiocinas se unen a los leucocitos en rodamiento, activándolos. Una de las consecuencias de la activación es la conversión de las integrinas VLA-4 y LFA1 en los leucocitos, pasando a un estado de alta afinidad. La combinación de la expresión de ligandos de integrinas en el endotelio inducida por las citocinas y el aumento de la afinidad de las propias integrinas en los leucocitos hace que, en el sitio de inflamación, se produzca una unión sólida de los leucocitos al endotelio. Los leucocitos interrumpen el rodamiento, su citoesqueleto se reorganiza y se expanden por la superficie endotelial.

Migración de leucocitos a través del endotelio

El siguiente paso en el proceso de reclutamiento de leucocitos es su migración por el endotelio, conocida como *transmigración* o *diapédesis*. La transmigración de leucocitos tiene lugar principalmente en las vénulas poscapilares. Las quimiocinas actúan sobre los leucocitos adherentes y estimulan a las células para que migren a través de los espacios interendoteliales a favor del gradiente de concentración química, es decir, hacia el sitio de lesión o infección donde se están produciendo las quimiocinas. Son varias las moléculas de adhesión presentes en las uniones intercelulares entre las células endoteliales que están implicadas en la migración de leucocitos. Estas

Tabla 3-3 Moléculas endoteliales y de adhesión de leucocitos

Familia	Molécula	Distribución	Ligando
Selectinas	Selectina L (CD62L)	Neutrófilos, monocitos Linfocitos T (vírgenes y de memoria central) Linfocitos B (vírgenes)	Sialil-Lewis X/PNAd en GlyCAM-1, CD34, MAdCAM-1, otros; expresados en endotelio (VEA)
	Selectina E (CD62E)	Endotelio activado por citocinas (TNF, IL-1)	Sialil-Lewis X (p. ej., CLA) en glucoproteínas; expresado en neutrófilos, monocitos, linfocitos T (efectores, de memoria)
	Selectina P (CD62P)	Endotelio activado por citocinas (TNF, IL-1), histamina o trombina	Sialil-Lewis X en PSGL-1 y otras glucoproteínas; expresado en neutrófilos, monocitos, linfocitos T (efectores, de memoria)
Integrinas	LFA-1 (CD11aCD18)	Neutrófilos, monocitos, linfocitos T (vírgenes, efectores, de memoria)	ICAM-1 (CD54), ICAM-2 (CD102); expresado en el endotelio (regulado al alza en el endotelio activado)
	MAC-1 (CD11bCD18)	Monocitos, CD	ICAM-1 (CD54), ICAM-2 (CD102); expresado en el endotelio (regulado al alza en el endotelio activado)
	VLA-4 (CD49aCD29)	Monocitos Linfocitos T (vírgenes, efectores, de memoria)	VCAM-1 (CD106); expresado en el endotelio (regulado al alza en el endotelio activado)
	α4β7 (CD49DCD29)	Monocitos Linfocitos T (efectores vírgenes de migración intestinal, de memoria)	VCAM-1 (CD106), MAdCAM-1; expresado en el endotelio en el intestino y tejidos linfoides asociados al intestino
Ig	CD31	Células endoteliales, leucocitos	CD31 (interacción homotípica)

CLA, antígeno linfocítico cutáneo 1; GlyCAM-1, molécula de adhesión con glucano 1; ICAM, molécula de adhesión intercelular; Ig, inmunoglobulina; IL-1, interleucina 1; MadCAM-1, molécula de adhesión mucosa 1; PSGL-1, ligando de glucoproteína 1; TNF, factor de necrosis tumoral; VCAM, molécula de adhesión vascular; VEA, vénula endotelial alta.

moléculas comprenden un miembro de la superfamilia de las inmunoglobulinas llamado *CD31* o *PECAM-1* (molécula de adhesión celular endotelial plaquetaria 1). Tras atravesar el endotelio, los leucocitos perforan la membrana basal, probablemente secretando colagenasas, y penetran en el tejido extravascular. A continuación, las células migran a favor del gradiente quimiotáctico creado por las quimiocinas y otros quimiotácticos y se acumulan en el medio extravascular.

La prueba más significativa de la importancia de las moléculas de adhesión leucocítica es la existencia de deficiencias genéticas en estas moléculas, que dan lugar a infecciones bacterianas de repetición, como consecuencia del deterioro de la adhesión leucocítica y de la inflamación defectuosa. Estas carencias de la adhesión de leucocitos se describen en el capítulo 6.

Quimiotaxia de los leucocitos

Después de salir de la circulación, los leucocitos de desplazan por los tejidos hacia el sitio de lesión en un proceso llamado *quimiotaxia,* definido como movimiento a lo largo de un gradiente químico. En él, pueden actuar como quimiotácticos sustancias tanto exógenas como endógenas. Las exógenas más comunes son *productos bacterianos,* incluidos péptidos que poseen un aminoácido terminal *N*-formilmetionina y ciertos lípidos. Entre los quimiotácticos endógenos se cuentan varios mediadores químicos (descritos más adelante): 1) *citocinas, particularmente las de la familia de las quimiocinas (p. ej., IL-8); 2) componentes del sistema del complemento, sobre todo C5a,* y 3) *metabolitos del ácido araquidónico (AA), principalmente leucotrieno B_4 (LTB_4).* Todos estos agentes quimiotácticos se unen a siete receptores transmembrana unidos a la proteína G específicos en la superficie de los leucocitos. Las señales iniciadas a partir de estos receptores dan lugar a la activación de segundos mensajeros, que aumentan el calcio citosólico y activan las pequeñas guanosina trifosfatasas de la familia Rac/Rho/cdc42, así como numerosas cinasas. Estas señales inducen la polimerización de la actina, aumentando las cantidades de actina polimerizada en el frente de avance de la célula e induciendo localización de filamentos de miosina en la parte posterior. El leucocito se desplaza extendiendo unos filopodios que tiran de la parte posterior de la célula en la dirección de la extensión, como sucede en los automóviles de tracción delantera (fig. 3-5). El resultado neto es que los leucocitos migran hacia el estímulo inflamatorio en la dirección de los quimiotácticos producidos localmente.

La naturaleza del infiltrado leucocítico varía en función de la duración de la respuesta inflamatoria y del tipo de estímulo. En la mayoría de las formas de inflamación aguda, los neutrófilos predominan en el infiltrado inflamatorio durante las primeras 6-24 h y son reemplazados por monocitos en las 24-48 h siguientes (fig. 3-6). El predominio inicial de los neutrófilos obedece a diversas razones: son más numerosos que otros leucocitos en la sangre, responden más rápidamente a las quimiocinas y pueden fijarse con mayor firmeza a las moléculas de adhesión inducidas antes en las células endoteliales, como las selectinas P y E. Tras penetrar en los tejidos, los neutrófilos tienen una vida corta, ya que sufren apoptosis y desaparecen en un plazo de entre 24 y 48 h. Los monocitos no solo sobreviven más tiempo, sino que también proliferan en los tejidos, convirtiéndose así en la población dominante en las reacciones inflamatorias prolongadas. No obstante, existen excepciones a este patrón prototípico de infiltración celular. En ciertas infecciones, como las causadas por bacterias del género *Pseudomonas,* el infiltrado celular es dominado por neutrófilos reclutados continuamente durante varios días; en las infecciones víricas, los linfocitos pueden ser

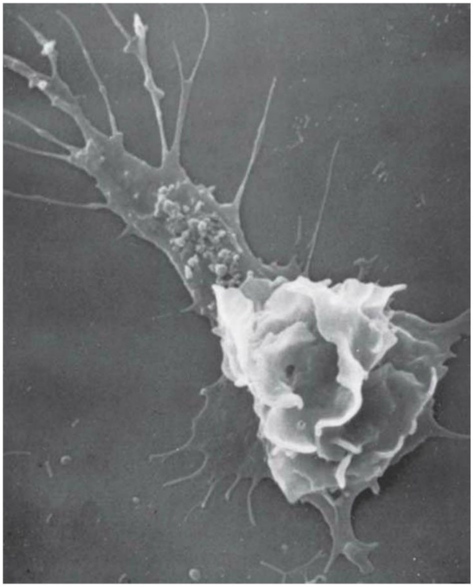


Figura 3-5 Microfotografía electrónica de barrido de un leucocito en movimiento en cultivo que muestra un filopodio *(parte superior izquierda de la imagen)* y una porción de cola. (Por cortesía del Dr. Morris J. Karnovsky, Harvard Medical School, Boston, Mass.)

las primeras células que llegan; ciertas reacciones de hipersensibilidad son dominadas por linfocitos activados, macrófagos y células plasmáticas (lo que refleja la respuesta inmunitaria), y en las reacciones alérgicas es posible que el tipo celular principal sean los eosinófilos.

El conocimiento molecular del reclutamiento y la migración de leucocitos ha proporcionado gran número de potenciales dianas terapéuticas para controlar la inflamación perjudicial. Los fármacos que bloquean el TNF, una de las principales citocinas implicadas en el reclutamiento leucocítico, se cuentan entre los medios terapéuticos de más éxito que se han desarrollado para las enfermedades inflamatorias, y los antagonistas de las integrinas leucocíticas han sido aprobados para tratar patologías inflamatorias o bien están siendo objeto de ensayos clínicos. Cabe prever que estos antagonistas no solo ejerzan el efecto deseado en el control de la inflamación, sino que también afecten a la capacidad de los pacientes tratados para defenderse de los microbios, lo que obviamente es la función de la respuesta inflamatoria.

CONCEPTOS CLAVE

Reclutamiento de leucocitos para los sitios de inflamación

- Los leucocitos son captados de la sangre para pasar al tejido extravascular, donde se localizan los patógenos infecciosos o las áreas dañadas, migran al sitio de infección o lesión tisular, y son activados para desarrollar sus funciones.
- El reclutamiento de leucocitos es un proceso de múltiples fases, consistente en fijación y rodamiento sobre el endotelio (mediados por selectinas), adherencia firme al endotelio (mediada por integrinas) y migración por los espacios interendoteliales.

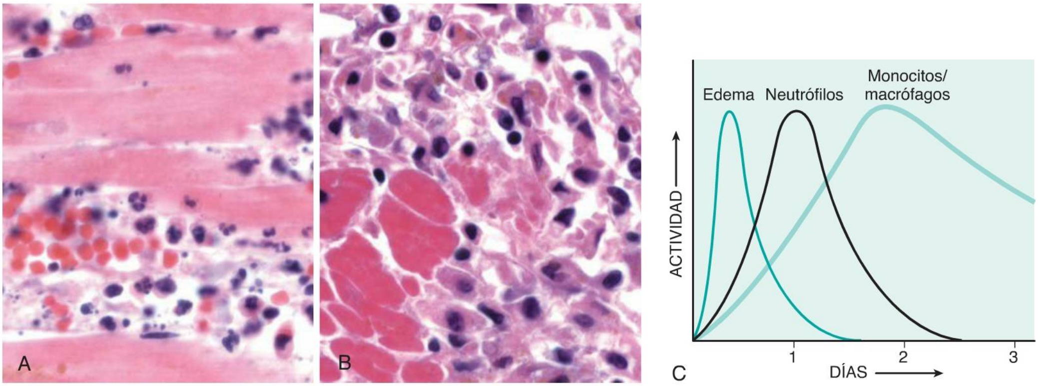


Figura 3-6 Naturaleza de los infiltrados leucocíticos en las reacciones inflamatorias. Las microfotografías muestran una reacción inflamatoria en el miocardio después de necrosis isquémica (infarto). **A.** Infiltrados tempranos (neutrófilos) y congestión de vasos sanguíneos. **B.** Infiltrados celulares tardíos (mononucleares). **C.** Cinética aproximada del edema y la infiltración celular. Para simplificar, el edema se muestra como respuesta transitoria aguda, aunque también puede haber oleadas secundarias de edema e infiltración de neutrófilos retardados.

- Varias citocinas promueven la expresión de ligandos de selectinas e integrinas en el endotelio (TNF, IL-1), aumentan la avidez de las integrinas por sus ligandos (quimiocinas) y favorecen la migración direccional de leucocitos (también quimiocinas); muchas de estas citocinas son producidas por macrófagos tisulares y otras células que responden a patógenos o tejidos dañados.
- Los neutrófilos predominan en el infiltrado inflamatorio inicial y, posteriormente, son reemplazados por monocitos y macrófagos.

Una vez que los leucocitos (particularmente neutrófilos y monocitos) han sido reclutados para actuar en el sitio de infección o muerte celular, han de ser activados para cumplir sus funciones. Las respuestas de estos leucocitos consisten en: 1) reconocer los agentes causales por medio de los TLR y otros receptores, antes descritos, que emiten señales que 2) activan los leucocitos para que efectúen la fagocitosis y destruyan a los agentes causales.

Fagocitosis y eliminación del agente causal

El reconocimiento de microbios o células muertas induce diversas respuestas en los leucocitos colectivamente designadas como *activación leucocítica* (fig. 3-7). La activación se registra mediante vías de señalización que se desencadenan en los leucocitos, dando lugar a aumento del Ca^{2+} citosólico y a activación de enzimas, como la proteína cinasa C y la fosfolipasa A_2. Las respuestas funcionales más importantes para la destrucción de microbios y otros agresores son la fagocitosis y la muerte intracelular, si bien existen otras muchas que participan en las funciones defensivas de la inflamación y contribuyen a sus consecuencias lesivas.

Fagocitosis

La fagocitosis evoluciona a través de una secuencia de tres pasos (fig. 3-8): 1) *reconocimiento* y *fijación* de la partícula que va a ser ingerida por el leucocito; 2) *atrapamiento,* con formación posterior de una vacuola fagocítica o fagosoma, y 3) *destrucción* y *degradación* del material ingerido.

Receptores fagocíticos. **Los receptores de manosa, los receptores barredores (o depuradores) y los receptores de diversas opsoninas se fijan a los microbios y los ingieren.** El *receptor de manosa* de los macrófagos es una lectina que se une a los residuos terminales de manosa y fucosa de glucoproteínas y glucolípidos. Estos azúcares son componentes característicos de las moléculas que se hallan en las paredes celulares microbianas, mientras que las glucoproteínas y los glucolípidos de los mamíferos contienen ácido siálico o *N*-acetilgalactosamina terminales. Así pues, el receptor de manosa reconoce los microbios y no las células del anfitrión. Los *receptores barredores* fueron originalmente definidos como moléculas que fijan y median la endocitosis de partículas de lipoproteínas de baja densidad (LDL) oxidadas o acetiladas que ya no interactúan con el receptor de LDL convencional. Los receptores depuradores de los macrófagos se unen a una amplia variedad de microorganismos, además de a partículas de LDL modificadas. Las integrinas de los macrófagos, sobre todo la Mac-1 (CD11b/CD18), también pueden unirse a los microbios para fagocitarlos. La eficacia de la fagocitosis mejora sensiblemente cuando los microbios son opsonizados por proteínas específicas (opsoninas), para las que los fagocitos expresan receptores de alta afinidad. Las principales opsoninas son los anticuerpos IgG, el producto de degradación C3b del complemento y ciertas lectinas plasmáticas, en especial la de unión a manosa, todos los cuales son reconocidos por receptores específicos en los leucocitos.

Atrapamiento. Después de que una partícula se ha unido a los receptores fagocíticos, extensiones del citoplasma (seudópodos) la envuelven y la membrana se pinza formando una vesícula (fagosoma) que rodea la partícula. A continuación el fagosoma se funde con un gránulo lisosómico, dando lugar a la descarga del contenido del gránulo en el fagolisosoma (v. fig. 3-8). Durante este proceso, el fagocito también puede liberar contenido del gránulo al espacio extracelular.

El proceso de la fagocitosis es complejo y conlleva integración de numerosas señales iniciadas por receptores, que indu-

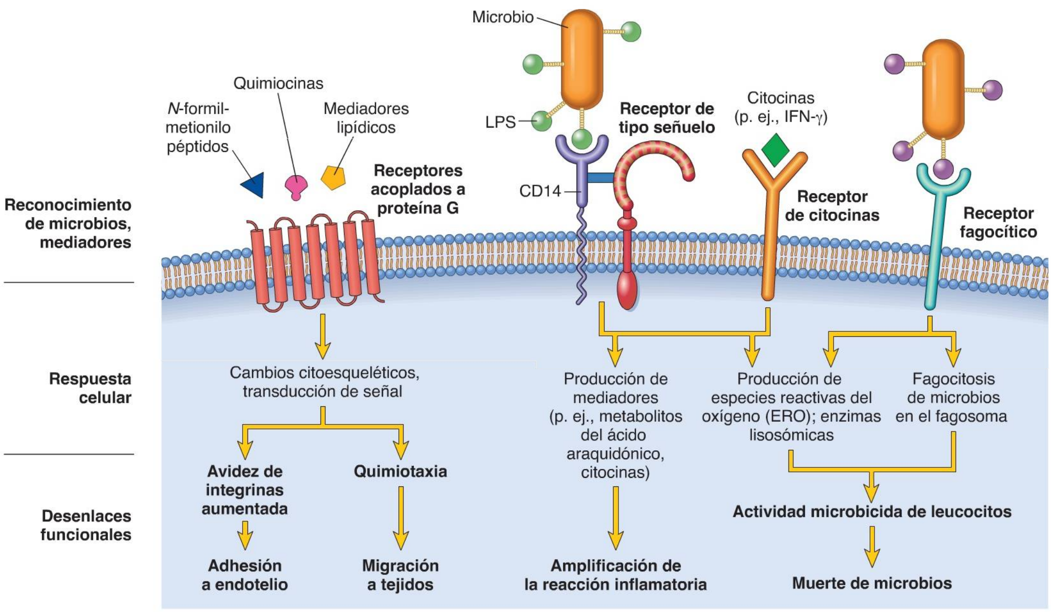


Figura 3-7 Activación de leucocitos. Distintas clases de receptores superficiales de leucocitos reconocen diferentes estímulos. Los receptores inician las respuestas que median las funciones de los leucocitos. Solo se consignan algunos receptores (v. texto para más detalles). Los LPS se unen primero a una proteína de unión a LPS circulante (no se muestra). IFN-γ, interferón γ; LPS, lipopolisacáridos.

cen remodelación de la membrana y cambios citoesqueléticos. La fagocitosis depende de la polimerización de los filamentos de actina. No es sorprendente, por tanto, que las señales que estimulan la fagocitosis sean en buena parte las mismas que las implicadas en la quimiotaxia.

Destrucción intracelular de microbios y residuos

La muerte de los microbios es causada por especies reactivas del oxígeno (ERO, también llamadas *intermediarios reactivos del oxígeno*) y por especies reactivas del nitrógeno, derivadas, sobre todo, del óxido nítrico (NO), que, como las enzimas lisosómicas, destruyen los residuos fagocitados (v. fig. 3-8). Este es el paso final en la eliminación de los agentes infecciosos y las células necróticas. La destrucción y la degradación de microbios y residuos de células muertas en neutrófilos y macrófagos se producen con la máxima eficacia tras la activación de los fagocitos. Todos estos mecanismos destructivos están normalmente secuestrados en lisosomas, a los que son llevados los materiales fagocitados. Así, hay sustancias potencialmente nocivas que son segregadas desde el citoplasma y el núcleo de la célula para evitar que el fagocito resulte dañado mientras realiza su función normal.

Especies reactivas del oxígeno. Las ERO se producen por el ensamblaje y la activación rápidos de una oxidasa de múltiples componentes, la NADPH oxidasa (también llamada fagocito oxidasa), que oxida el NADPH (dinucleótido fosfato de nicotinamida-adenina reducido), y, en el proceso, reduce el oxígeno a anión superóxido ($O_2^{\bullet}$). En los neutrófilos, esta reacción oxidativa es estimulada por activación de señales, acompaña a la fagocitosis y es llamada *estallido respiratorio u oxidativo*. La fagocito oxidasa es un complejo enzimático constituido por al menos siete proteínas. En neutrófilos en reposo, los diferentes componentes de la enzima se localizan en la membrana plasmática y el citoplasma. En respuesta a estímulos de activación, los componentes proteínicos citosólicos se translocan a la membrana fagosómica, donde se ensamblan y forman el complejo enzimático funcional. Así pues, las *ERO son producidas en el lisosoma y el fagolisosoma,* donde actúan contra las partículas ingeridas sin dañar a la célula anfitrión. A continuación, el $O_2^{\bullet}$ se convierte en peróxido de hidrógeno (H_2O_2), principalmente por dismutación espontánea. El H_2O_2 no ataca eficazmente a los microbios por sí mismo. Sin embargo, los gránulos azurófilos de los neutrófilos contienen la enzima *mieloperoxidasa* (MPO), que, en presencia de un haluro, como el Cl^-, convierte el H_2O_2 en hipoclorito (OCl_2^-, el principio activo de la lejía doméstica). Este último es un potente antimicrobiano que destruye los microorganismos por *halogenación* (en la que el haluro se une covalentemente a los constituyentes celulares) o mediante *oxidación* de proteínas y lípidos (peroxidación lipídica). El sistema H_2O_2-MPO-haluro es el sistema bactericida más eficaz de los neutrófilos. Sin embargo, una carencia hereditaria de MPO por sí misma da lugar a un mínimo incremento de la sensibilidad a la infección, lo que resalta la redundancia de los mecanismos microbicidas en los leucocitos. El H_2O_2 también se convierte en radical hidroxilo (^-OH), otro potente agente destructor. Como se expuso en el capítulo 2, estos radicales libres derivados del oxígeno se unen a lípidos, proteínas y ácidos nucleicos celulares, modificándolos y, por consiguiente, destruyendo células como las microbianas.

Los radicales derivados del oxígeno pueden ser liberados al medio extracelular desde los leucocitos tras exposición a microbios, quimiocinas y complejos antígeno-anticuerpo, o tras un ataque fagocítico. Estas ERO intervienen en la lesión celular que acompaña a la inflamación.

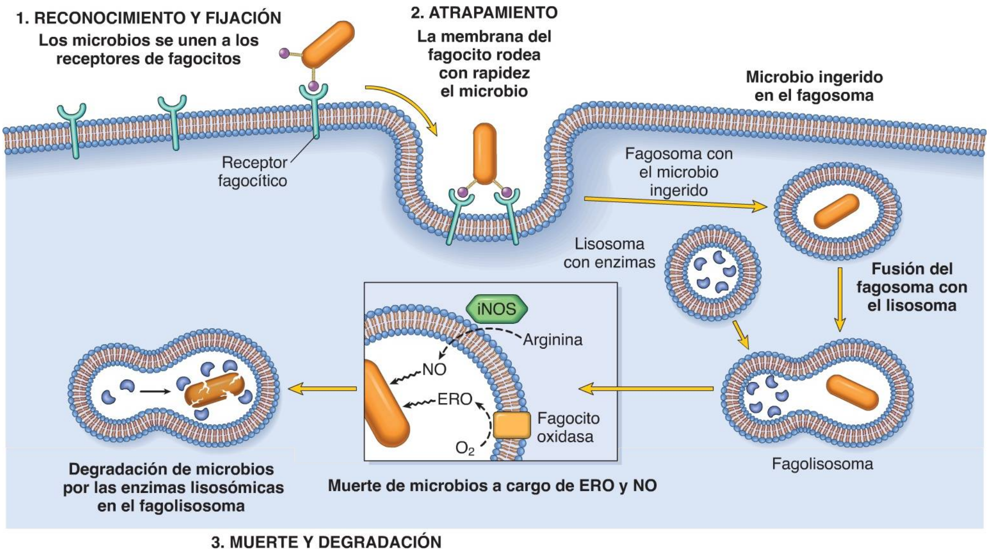


Figura 3-8 Fagocitosis y destrucción intracelular de microbios. La fagocitosis de una partícula (p. ej., una bacteria) implica unión de los receptores a la membrana leucocítica, atrapamiento y fusión de las vacuolas fagocíticas con los lisosomas. Va seguida de destrucción de las partículas ingeridas, en los fagolisosomas, por parte de las enzimas lisosómicas y de especies reactivas del oxígeno y el nitrógeno. Los productos microbicidas generados a partir del superóxido ($O_2^{\bullet}$) son el hipoclorito ($HOCl^-$) y el radical hidroxilo (^-OH), y el derivado del óxido nítrico (NO) es el peroxinitrito ($OONO^-$). Durante la fagocitosis, los contenidos granulares pueden ser liberados a los tejidos extracelulares (no se muestra). ERO, especies reactivas del oxígeno; iNOS, sintasa inducible del NO; MPO, mieloperoxidasa.

El suero, los líquidos tisulares y las células del anfitrión poseen *mecanismos antioxidantes* que protegen ante estos radicales derivados del oxígeno, potencialmente perjudiciales. Entre estos antioxidantes, analizados en el capítulo 2, se cuentan: 1) la enzima *superóxido dismutasa,* que se halla y puede ser activada en una amplia variedad de tipos celulares; 2) la enzima *catalasa,* que inhibe la toxicidad del H_2O_2; 3) la *glutatión peroxidasa,* otro potente desintoxicante del H_2O_2; 4) la *ceruloplasmina,* proteína sérica que contiene cobre, y 5) la fracción libre de hierro de la *transferrina* sérica. Así pues, la influencia de los radicales libres derivados del oxígeno en cualquier reacción inflamatoria depende del equilibrio entre la producción y la inactivación de estos metabolitos por parte de células y tejidos.

Óxido nítrico. El NO, un gas soluble producido a partir de la arginina por acción de la óxido nítrico sintasa (NOS), participa también en la muerte microbiana. Hay tres tipos distintos de NOS: la endotelial (eNOS), la neuronal (nNOS) y la inducible (iNOS). La eNOS y la nNOS se expresan intrínsecamente a niveles bajos, y el NO que cada una genera actúa para mantener el tono vascular y como neurotransmisor, respectivamente. La iNOS, el tipo implicado en la muerte microbiana, es inducida cuando los macrófagos y los neutrófilos son activados por las citocinas (p. ej., IFN-γ) o por productos microbianos. En los macrófagos, el NO reacciona con el superóxido ($O_2^{\bullet}$) para generar el radical libre altamente reactivo peroxinitrito ($ONOO^-$). Estos radicales libres derivados del nitrógeno, similares a las ERO, atacan y dañan a lípidos, proteínas y ácidos nucleicos de microbios y células del anfitrión (v. capítulo 2). Las especies reactivas del oxígeno y el nitrógeno ejercen efectos solapados, según demuestra la observación de que los ratones genéticamente manipulados que carecen de la fagocito oxidasa o de iNOS son solo ligeramente sensibles a las infecciones, mientras que los que carecen de ambos sucumben de inmediato a infecciones diseminadas por bacterias que, normalmente, son comensales no perjudiciales.

Además de su papel como sustancia microbicida, el NO relaja el músculo liso vascular y favorece la vasodilatación. No está claro si esta acción desempeña una función importante en las reacciones vasculares de la inflamación aguda.

Enzimas lisosómicas y otras proteínas de los lisosomas. Los neutrófilos y los monocitos contienen gránulos lisosómicos que contribuyen a la muerte de los microbios y que, cuando liberan su contenido, participan también en la lesión tisular. Los neutrófilos presentan dos tipos principales de gránulos. Los gránulos menores, *específicos* (o secundarios), contienen lisozima, colagenasa, gelatinasa, lactoferrina, activador del plasminógeno, histaminasa y fosfatasa alcalina. Los gránulos mayores, *azurófilos* (o primarios), contienen mieloperoxidasa, factores bactericidas (lisozima, defensinas), hidrolasas ácidas y una amplia variedad de proteasas neutras (elastasa, catepsina G, colagenasas inespecíficas, proteinasa 3). Ambos tipos de gránulos se funden con vacuolas fagocíticas que contienen material englobado, o también es posible que el contenido de los gránulos pase al espacio extracelular.

Las enzimas de los distintos gránulos están destinadas a funciones diferentes. Las *proteasas ácidas* degradan bacterias y residuos en los fagolisosomas, que son acidificados por las bombas de protones de membrana. Las *proteasas neutras* pueden degradar varios componentes extracelulares, como colágeno, membrana basal, fibrina, elastina y cartílago, dando lugar a la destrucción de tejidos que acompaña a los procesos inflamatorios. Las proteasas neutras también descomponen las proteínas C_3 y C_5 del complemento, lo que determina formación de anafilotoxinas y liberación de un péptido similar a

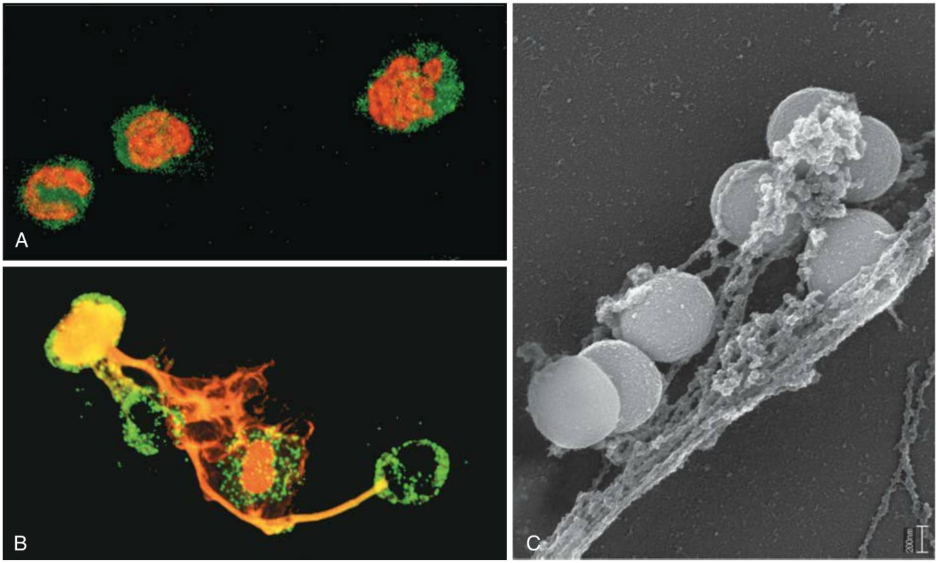


Figura 3-9 Trampas extracelulares de neutrófilos (TEN). **A.** Neutrófilos sanos con núcleos teñidos de rojo y citoplasma teñido de verde. **B.** Liberación de material nuclear desde los neutrófilos (se observa que dos han perdido los núcleos), formando trampas extracelulares. **C.** Microfotografía de bacterias (estafilococos) atrapadas en las TEN. (Tomado de Brinkmann V, Zychlinsky A. Beneficial suicide: why neutrophils die to make NETs. Nat Rev Microbiol 2007;5:577, con autorización.)

la cinina, a partir de cininógeno. Se ha demostrado que la neutrófilo elastasa degrada factores de virulencia de las bacterias y, en consecuencia, combate las infecciones bacterianas. Los macrófagos también contienen hidrolasas ácidas, colagenasa, elastasa, fosfolipasa y activador del plasminógeno.

Debido a los efectos destructivos de las enzimas lisosómicas, la infiltración leucocítica inicial, si no se regula, puede incrementar la inflamación dañando los tejidos. No obstante, estas enzimas perjudiciales son controladas normalmente por un sistema de *antiproteasas* presente en suero y líquidos tisulares. Hay que destacar entre ellas la α_1-antitripsina, que es el principal inhibidor de la elastasa de los neutrófilos. Una carencia de estos inhibidores da lugar, en ocasiones, a una acción sostenida de las proteasas leucocíticas, como sucede en pacientes con carencia de α_1-antitripsina (v. capítulo 15). La α_2-macroglobulina es otra antiproteasa presente en suero y en distintas secreciones.

Otros contenidos de los gránulos microbicidas son las *defensinas,* péptidos granulares ricos en arginina catiónica que son tóxicos para los microbios; las *catelicidinas,* proteínas antimicrobianas presentes en neutrófilos y otras células; la *lisozima,* que hidroliza el enlace ácido murámico-*N*-acetilglucosamina, presente en el revestimiento glucopeptídico de todas las bacterias; la *lactoferrina,* proteína de unión al hierro presente en gránulos específicos, y la *proteína básica principal,* proteína catiónica de los eosinófilos, de actividad bactericida limitada, pero que es citotóxica para numerosos parásitos.

Trampas extracelulares de neutrófilos

Las trampas extracelulares de neutrófilos (TEN) son redes fibrilares extracelulares que aportan una elevada concentración de sustancias antimicrobianas en sitios de infección y que evitan la diseminación de los microorganismos, atrapándolos en las fibrillas. Son producidas por los neutrófilos en respuesta a patógenos infecciosos (sobre todo bacterias y hongos) y a mediadores inflamatorios (p. ej., quimiocinas, citocinas [principalmente interferones], proteínas del complemento y ERO). Las trampas extracelulares consisten en un entramado viscoso de cromatina nuclear que fija y concentra proteínas granulares, como los péptidos y enzimas antimicrobianos (fig. 3-9). En el proceso de formación de las TEN, los núcleos de los neutrófilos se pierden, causando muerte celular. Las TEN también se detectan en la sangre durante la sepsis, y se cree que su formación en la circulación depende de la activación plaquetaria. Se ha propuesto que la cromatina nuclear en las TEN, que incluye histonas y el ADN asociado, pueda ser fuente de antígenos nucleares en enfermedades autoinmunitarias sistémicas, sobre todo en el lupus, en las que las personas reaccionan contra su propio ADN y sus nucleoproteínas (v. capítulo 6).

Lesión tisular mediada por leucocitos

Los leucocitos son causantes destacados de lesión de células y tejidos normales en distintas circunstancias:

- Como parte de la reacción de defensa normal contra las infecciones, cuando los tejidos adyacentes sufren daño colateral. En ciertas infecciones difíciles de erradicar, como la tuberculosis y algunas enfermedades víricas, la respuesta prolongada del anfitrión contribuye a la patología en mayor medida que los propios microbios.
- Cuando la respuesta inflamatoria se dirige de manera inadecuada contra los tejidos del anfitrión, como sucede en determinadas enfermedades autoinmunitarias.
- Cuando el anfitrión experimenta una reacción excesiva contra sustancias ambientales habitualmente inofensivas, como en las enfermedades alérgicas, incluidas las que cursan con asma.

En todas estas situaciones, **los mecanismos mediante los cuales los leucocitos dañan los tejidos son los mismos que los implicados en la defensa antimicrobiana,** ya que una vez que se activan, los mecanismos efectores leucocíticos no diferencian entre agresor y anfitrión. Durante la activación y la fagocitosis, neutrófilos y macrófagos producen en el fagolisosoma sustancias microbicidas (ERO, NO y enzimas lisosómicas), que son también liberadas al espacio extracelular. Tales sustancias son capaces de dañar las células normales y el epitelio vascular, amplificando los efectos del agente lesivo inicial. Si no se regula o es inadecuadamente dirigido contra los tejidos del anfitrión, el propio infiltrado leucocítico se convierte en el agresor; en realidad, la lesión tisular dependiente de leucocitos es la base de numerosas enfermedades humanas agudas y crónicas (v. tabla 3-1). Este hecho se hace patente en el análisis de las distintas patologías a lo largo del libro.

Los contenidos de los gránulos lisosómicos son secretados por los leucocitos al medio extracelular mediante diversos mecanismos. La secreción controlada de contenidos granulares es una respuesta normal de los leucocitos activados. Si los fagocitos encuentran materiales que no pueden ser ingeridos fácilmente, como los inmunocomplejos depositados sobre superficies lisas no móviles (p. ej., la membrana basal glomerular), la incapacidad de los leucocitos para englobar e ingerir tales sustancias *(fagocitosis frustrada)* desencadena una intensa activación y liberación de grandes cantidades de enzimas lisosómicas al medio extracelular. Ciertas sustancias fagocitadas, como los cristales de urato, pueden dañar la membrana del fagolisosoma, lo que favorece, asimismo, la liberación de contenidos de los gránulos lisosómicos.

Otras respuestas funcionales de los leucocitos activados

Además de eliminar microbios y células muertas, los leucocitos activados desempeñan otras muchas funciones en la defensa del anfitrión. Es destacable el hecho de que estas células, en especial los macrófagos, producen citocinas, que pueden tanto amplificar como limitar las reacciones inflamatorias; factores de crecimiento, que estimulan la proliferación de células endoteliales y fibroblastos y la síntesis de colágeno, y enzimas, que remodelan los tejidos conjuntivos. Por tales actividades, los macrófagos son también esenciales en la inflamación crónica y la reparación de los tejidos, una vez que la inflamación aguda ha remitido. Estas funciones de los macrófagos se tratan más adelante en este capítulo.

En el presente análisis de la inflamación aguda se resalta la importancia de los neutrófilos y macrófagos. No obstante, recientemente se ha constatado que ciertos linfocitos T, que son células de inmunidad adaptativa, también participan en la inflamación aguda. Las más importantes de estas células son las que producen la citocina IL-17 (las llamadas células T_H17), descritas más detalladamente en el capítulo 6. La IL-17 induce secreción de las quimiocinas que reclutan otros leucocitos En ausencia de respuestas eficaces de las células T_H17, las personas son sensibles a infecciones fúngicas y bacterianas, y los abscesos cutáneos que se desarrollan son «abscesos fríos», que carecen de las características clásicas de la inflamación aguda, como calor y enrojecimiento.

Terminación de la respuesta inflamatoria aguda

Un sistema tan potente de defensa del anfitrión, con capacidad intrínseca de causar lesión tisular, necesita controles estrictos que minimicen los daños. En parte, la inflamación remite después de la eliminación de los agentes causales, simplemente por el hecho de que los mediadores de la inflamación son producidos en impulsos rápidos, solo mientras el estímulo persiste, son de vida corta y se degradan después de ser liberados. Los neutrófilos también presentan semividas cortas en los tejidos y mueren por apoptosis pocas horas después de salir el torrente circulatorio. Además, a medida que la inflamación se desarrolla, el propio proceso estimula la emisión de una serie de señales de detención que ponen fin de forma activa a la reacción. Estos mecanismos de terminación activa comprenden el cambio del tipo de metabolito del ácido araquidónico producido (los leucotrienos proinflamatorios son reemplazados por lipoxinas antiinflamatorias, descritas posteriormente), y la liberación por parte de macrófagos y otras células de citocinas antiinflamatorias, como el factor de crecimiento transformante β (TGF-β) y la IL-10. Otros mecanismos de control que se han constatado experimentalmente son los impulsos nerviosos (colinérgicos, de descarga), que inhiben la producción de TNF en los macrófagos.

CONCEPTOS CLAVE

Activación de leucocitos y eliminación de agentes agresores

- Los leucocitos pueden eliminar microbios y células muertas por fagocitosis, seguida de su destrucción en los fagolisosomas.
- La destrucción es inducida por radicales libres (ERO, NO) generados en leucocitos activados y enzimas lisosómicas.
- Los neutrófilos pueden comprimir su contenido nuclear para formar redes extracelulares que atrapan y destruyen los microbios.
- Las enzimas y las ERO pueden ser liberadas al medio extracelular.
- Los mecanismos que actúan para eliminar microbios y células muertas (función fisiológica de la inflamación) también dañan los tejidos normales (consecuencia patológica de la inflamación).
- Los mediadores antiinflamatorios ponen fin a la reacción de inflamación aguda cuando ya no es necesaria.

Mediadores de la inflamación

Los mediadores de la inflamación son sustancias que inician y regulan las reacciones inflamatorias. Son muchos los mediadores que se han identificado y aplicado terapéuticamente para limitar la inflamación. En la presente exposición, se revisan sus propiedades comunes y los principios generales de su producción y sus efectos.

- **Los mediadores más importantes de la inflamación aguda son las aminas vasoactivas, productos lipídicos (prostaglandinas y leucotrienos), citocinas (incluidas las quimiocinas) y productos de la activación del complemento** (tabla 3-4). Estos mediadores inducen varios componentes de la respuesta inflamatoria a través de diversos mecanismos, razón por la cual la inhibición de cada uno resulta beneficiosa desde el punto de vista terapéutico. Sin embargo, hay también cierto solapamiento (redundancia) en las acciones de los mediadores.
- **Los mediadores son secretados por células o producidos por proteínas plasmáticas.** Los *mediadores derivados de células* suelen estar secuestrados en gránulos intracelulares y pueden ser secretados rápidamente mediante exocitosis granular (p. ej., la histamina de los gránulos de los mastocitos), o bien sintetizados *ex novo* (p. ej., prostaglandinas y leucotrienos, citocinas), en respuesta a un estímulo. **Los principales tipos celulares que producen mediadores de**

Tabla 3-4 Principales mediadores de la inflamación

Mediador	Fuente	Acción
Histamina	Mastocitos, basófilos, plaquetas	Vasodilatación, aumento de la permeabilidad vascular, activación endotelial
Prostaglandinas	Mastocitos, leucocitos	Vasodilatación, dolor, fiebre
Leucotrienos	Mastocitos, leucocitos	Aumento de la permeabilidad vascular, quimiotaxia, adhesión a leucocitos y activación de los mismos
Citocinas (TNF, IL-1, IL-6)	Macrófagos, células endoteliales, mastocitos	Local: activación endotelial (expresión de moléculas de adhesión). Sistémica: fiebre, anomalías metabólicas, hipotensión (shock)
Quimiocinas	Leucocitos, macrófagos activados	Quimiotaxia, activación de leucocitos
Factor activador de plaquetas	Leucocitos, mastocitos	Vasodilatación, aumento de la permeabilidad vascular, adhesión de leucocitos, quimiotaxia, desgranulación, estallido respiratorio
Complemento	Plasma (producido en el hígado)	Quimiotaxia y activación de leucocitos, muerte directa de dianas (complejo de ataque a la membrana), vasodilatación (estimulación de mastocitos)
Cininas	Plasma (producido en el hígado)	Aumento de la permeabilidad vascular, contracción de músculo liso, vasodilatación, dolor

la inflamación aguda son los centinelas que detectan a los invasores y dañan los tejidos, es decir, macrófagos, células dendríticas y mastocitos, si bien en las plaquetas, en los neutrófilos, en las células endoteliales y en la mayoría de los epitelios también es posible inducir la elaboración de ciertos mediadores. Los *mediadores derivados del plasma* (p. ej., las proteínas del complemento) se producen sobre todo en el hígado y están presentes en la circulación como precursores inactivos que, para adquirir sus propiedades biológicas, han de ser activados, habitualmente mediante una serie de proteólisis.

- **Los mediadores activos solo son producidos en respuesta a diversos estímulos.** Entre esos estímulos se cuentan productos y sustancias microbianos liberados por las células necróticas. Algunos de los estímulos ponen en funcionamiento receptores y vías de transmisión de señales bien definidos, ya descritos, aunque aún no se conoce el modo en el que otros estímulos inducen secreción de mediadores (p. ej., los de los mastocitos en respuesta a la lesión celular o la irritación mecánica). El requisito inicial en los microbios y células para que el estímulo inicial asegure la puesta en marcha de la inflamación solo se activa, normalmente, cuando y donde es necesario.
- **La mayoría de los mediadores son de vida breve.** Se degradan con rapidez, son inactivados por enzimas o son depurados o inhibidos. Así pues, existe un sistema de comprobaciones y balances que regula las acciones de los mediadores. Estos mecanismos de control intrínsecos se comentan al tratar cada clase de mediadores.
- **Un mediador puede estimular la liberación de otros.** Por ejemplo, los productos de la activación del complemento estimulan la liberación de histamina, y la citocina TNF actúa sobre las células endoteliales a fin de activar la producción de otra citocina, la IL-1, y de numerosas quimiocinas. Los mediadores secundarios pueden realizar las mismas acciones que los iniciales, aunque, en ocasiones, desarrollan actividades diferentes e incluso opuestas. Estas cascadas proporcionan mecanismos para amplificar, o en ciertas situaciones contrarrestar, la acción inicial de un mediador.

A continuación se analizarán los mediadores más importantes de la inflamación aguda, centrando la atención en sus mecanismos de actuación y sus funciones en el proceso.

Aminas vasoactivas: histamina y serotonina

Las dos principales aminas vasoactivas, así llamadas porque efectúan acciones importantes para los vasos sanguíneos, son la *histamina* y la *serotonina*. Son almacenadas como moléculas preformadas en las células y, en consecuencia, se cuentan entre los primeros mediadores liberados en la inflamación. Las fuentes más abundantes de histamina son los mastocitos, normalmente presentes en el tejido conjuntivo adyacente a los vasos. También se encuentra en basófilos y plaquetas sanguíneos. La histamina se almacena en gránulos de los mastocitos y es liberada por desgranulación de estos, en respuesta a diferentes estímulos, como: 1) lesión física, por traumatismo, frío o calor, por medio de mecanismos desconocidos; 2) unión de anticuerpos a los mastocitos, que induce de inmediato reacciones de hipersensibilidad (alérgicas) (v. capítulo 6), y 3) productos del complemento llamados *anafilotoxinas* (C3a y C5a), descritos más adelante. Los anticuerpos y los productos del complemento se unen a receptores específicos en los mastocitos y desencadenan vías de señalización que inducen una rápida desgranulación. Además, se cree que los leucocitos secretan algunas proteínas liberadoras de histamina, aunque estas no han sido aún tipificadas. Los neuropéptidos (p. ej., la sustancia P) y las citocinas (IL-1, IL-8) estimulan, asimismo, la liberación de histamina.

La histamina causa dilatación de las arteriolas y aumenta la permeabilidad de las vénulas. Se considera que es el principal mediador de la fase transitoria inmediata del incremento de la permeabilidad vascular, formando hendiduras interendoteliales en las vénulas, como ya se ha indicado. Sus efectos vasoactivos son mediados fundamentalmente por unión a receptores, llamados receptores H_2, en las células endoteliales microvasculares. Los fármacos antihistamínicos que suelen usarse para tratar ciertas reacciones inflamatorias, como las alergias, son antagonistas de los receptores H_2 que se unen a ellos bloqueándolos. La histamina induce, asimismo, contracción de ciertos músculos lisos.

La serotonina (5-hidroxitriptamina) es un mediador vasoactivo preformado presente en las plaquetas y en determinadas células neuroendocrinas, por ejemplo, en el tubo digestivo, y en mastocitos de roedores, pero no de humanos. Su principal función es actuar como neurotransmisor en el tubo digestivo. Es también vasoconstrictora, aunque la importancia de esta función en la inflamación no está clara.

Metabolitos del ácido araquidónico

Los mediadores lipídicos *prostaglandinas* y *leucotrienos*, producidos por el ácido araquidónico (AA) presente en los fosfolípidos de las membranas, estimulan las reacciones vasculares y celulares en la inflamación aguda. El AA es un ácido graso poliinsaturado de 20 carbonos (áci-

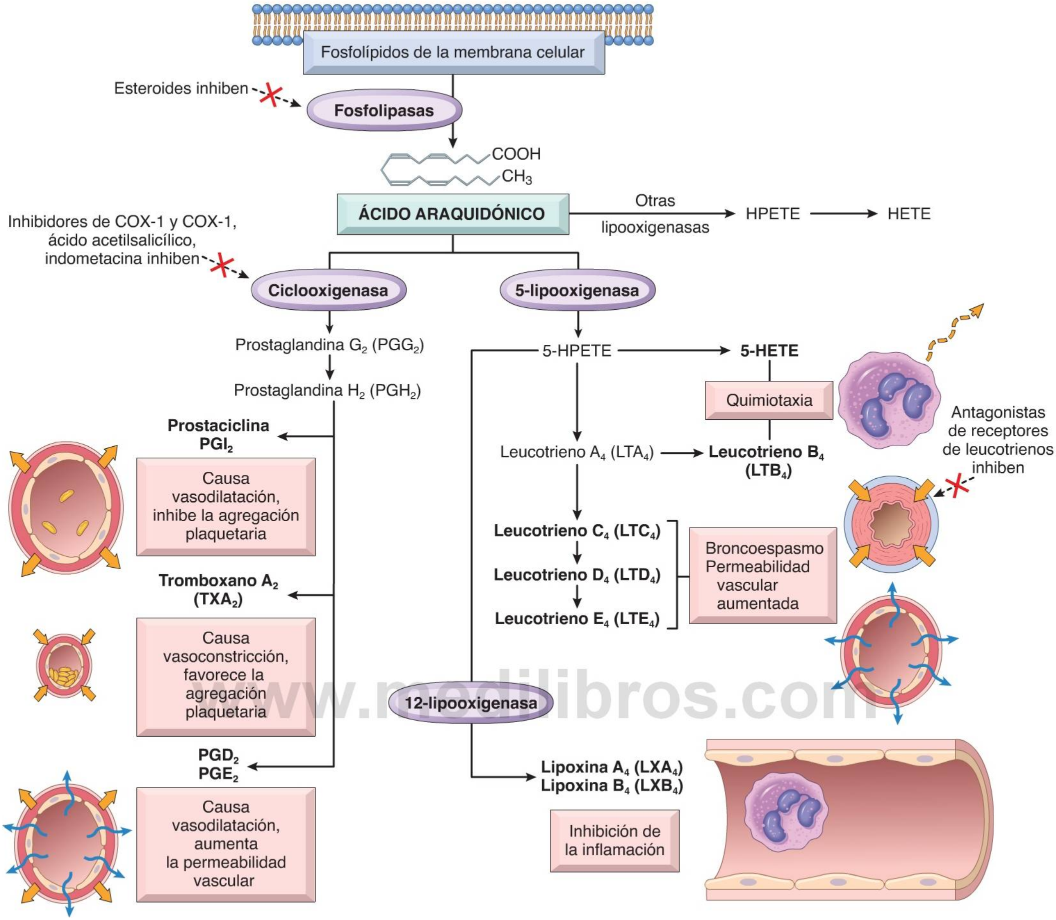


Figura 3-10 Producción de metabolitos de ácido araquidónico y funciones de estos en la inflamación. Destacan las actividades enzimáticas, cuya inhibición mediante intervención farmacológica bloquea las vías principales (consignadas con una X roja). COX-1, COX-2, ciclooxigenasas 1 y 2; HETE, ácido hidroxieicosatetraenoico; HPETE, ácido hidroperoxieicosatetraenoico.

do 5,8,11,14-eicosatetraenoico), obtenido de la dieta o por conversión del ácido graso linoleico. No está presente en estado libre en las células, aunque, normalmente esterificado, sí forma parte de los fosfolípidos de membrana. Los estímulos mecánicos, químicos y físicos, o la acción de otros mediadores (p. ej., C5a) liberan AA a partir de los fosfolípidos de membrana mediante la acción de fosfolipasas celulares, sobre todo la fosfolipasa A_2. Las señales bioquímicas implicadas en la activación de la fosfolipasa A_2 comprenden aumento del Ca^{2+} citoplásmico y activación de diversas cinasas en respuesta a estímulos externos. Los mediadores derivados del AA, también llamados *eicosanoides* (por proceder de ácidos grasos de 20 carbonos; en griego *eicosa* significa «veinte»), son sintetizados por dos tipos principales de enzimas: las ciclooxigenasas (que generan prostaglandinas) y las lipooxigenasas (que producen leucotrienos y lipoxinas) (fig. 3-10). Los eicosanoides se unen a receptores acoplados a proteínas G en numerosos tipos celulares y median prácticamente todas las fases de la inflamación (tabla 3-5).

Prostaglandinas

Las *prostaglandinas* (PG) son producidas por mastocitos, macrófagos, células endoteliales y muchos otros tipos celulares, y participan en reacciones vasculares y sistémicas de la inflamación. Son generadas por las acciones de dos *ciclooxigenasas*, llamadas COX-1 y COX-2. La COX-1 es producida en

Tabla 3-5 Principales acciones de los metabolitos del ácido araquidónico en la inflamación

Acción	Eicosanoide
Vasodilatación	Prostaglandinas PGI_2 (prostaciclina), PGE_1, PGE_2, PGD_2
Vasoconstricción	Tromboxano A_2, leucotrienos C_4, D_4, E_4
Aumento de la permeabilidad vascular	Leucotrienos C_4, D_4, E_4
Quimiotaxia, adhesión de leucocitos	Leucotrienos B_4, HETE

HETE, ácido hidroxieicosatetraenoico.

respuesta a estímulos inflamatorios y también se expresa de manera inespecífica en la mayoría de los tejidos, donde participa en la homeostasis (p. ej., equilibrio de líquidos y electrólitos en los riñones, citoprotección en el tubo digestivo). Por el contrario, la COX-2 es inducida por estímulos inflamatorios y, en consecuencia, genera las prostaglandinas implicadas en las reacciones inflamatorias, si bien su contenido es bajo o nulo en la mayoría de los tejidos normales.

Las prostaglandinas se dividen en series, en función de sus características estructurales, y se codifican con letras (PGD, PDE, PGF, PGG y PGH) y un subíndice numérico (p. ej., 1, 2), que indica el número de dobles enlaces del compuesto. Las más importantes en la inflamación son PGE_2, PGD_2, PGF_{2a}, PGI_2 (prostaciclina) y TxA_2 (tromboxano A_2), cada una de las cuales deriva de la acción de una enzima específica sobre un producto intermedio de la vía. Algunas de estas enzimas presentan una distribución tisular restringida. Por ejemplo, las plaquetas contienen la enzima tromboxano sintasa, por lo que el TxA_2 es el principal producto en estas células. El TxA_2, potente agregante plaquetario y vasoconstrictor, es en sí mismo inestable y se convierte rápidamente en su forma inactiva, TxB_2. El epitelio vascular carece de tromboxano sintasa, pero expresa prostaciclina sintasa, responsable de la producción de prostaciclina (PGI_2) y de su producto final estable, PGF_{1a}. La prostaciclina es un vasodilatador y potente inhibidor de la agregación plaquetaria, y también refuerza sensiblemente los efectos de aumento de la permeabilidad y quimiotácticos de otros mediadores. El desequilibrio tromboxano-prostaciclina se ha correlacionado como episodio inicial con la formación de trombos en los vasos sanguíneos coronarios y cerebrales. La PGD_2 es la principal prostaglandina producida por los mastocitos. Junto con la PGE_2 (de distribución más amplia), causa vasodilatación y aumenta la permeabilidad de las vénulas poscapilares, favoreciendo la formación de edema. La PGF_{2a} estimula la contracción uterina y la del músculo liso bronquial y las arteriolas menores, en tanto que la PGD_2 es quimiotáctica para los neutrófilos.

Además de sus efectos locales, las prostaglandinas intervienen en la patogenia del *dolor* y la *fiebre* en la inflamación. La PGE_2, es hiperalgésica e induce hipersensibilidad cutánea ante los estímulos dolorosos, como los causados por inyección de concentraciones subóptimas de histamina y bradicinina. Se ve implicada en la fiebre inducida por citocinas durante las infecciones (descrita más adelante).

Leucotrienos

Los *leucotrienos* son producidos por leucocitos y mastocitos, por acción de la lipooxigenasa, y se ven implicados en las reacciones del músculo vascular y liso y en el reclutamiento leucocítico. Hay tres tipos distintos de lipooxigenasas, siendo la 5-lipooxigenasa la predominante en los neutrófilos. Esta enzima convierte el AA en ácido 5-hidroxieicosatetraenoico, quimiotáctico para los neutrófilos y precursor de los leucotrienos. El LTB_4 es un potente quimiotáctico y activador de neutrófilos, que induce agregación y adhesión de las células al endotelio venular, generación de ERO y liberación de enzimas lisosómicas. Los leucotrienos que contienen cisteinilo, LTC_4, LTD_4 y LTE_4, producen vasoconstricción intensa, broncoespasmo (importante en el asma) y aumento de la permeabilidad de las vénulas. Los leucotrienos son más potentes que la histamina en el incremento de la permeabilidad vascular y la inducción de broncoespasmo.

Lipoxinas

Las lipoxinas también se originan a partir del AA por la vía de la lipooxigenasa pero, a diferencia de los leucotrienos y la histamina, reducen la inflamación inhibiendo el reclutamiento de leucocitos. Inhiben la quimiotaxia y la adhesión al endotelio de los neutrófilos. Son también peculiares por el hecho de que, para la biosíntesis transcelular de estos mediadores, son necesarias dos poblaciones celulares. Los leucocitos, particularmente los neutrófilos, producen intermediarios en la síntesis de lipoxinas, que son convertidos en lipoxinas por las plaquetas que interactúan con los leucocitos.

Inhibidores farmacológicos de prostaglandinas y leucotrienos

La importancia de los eicosanoides en la inflamación ha dado lugar a intentos de desarrollar fármacos inhibidores de su producción o sus efectos y de la inflamación. Entre estos antiinflamatorios se cuentan los siguientes:

- Los **inhibidores de la ciclooxigenasa** comprenden el ácido acetilsalicílico y otros antiinflamatorios no esteroideos (AINE), como el ibuprofeno. Inhiben tanto la COX-1 como la COX-2 y, en consecuencia, también la síntesis de prostaglandinas (de ahí su eficacia contra el dolor y la fiebre). El ácido acetilsalicílico actúa acetilando e inactivando de forma irreversible las ciclooxigenasas. Los inhibidores selectivos de la COX-2 son una nueva clase de fármacos, de 200 a 300 veces más potentes en el bloqueo de la COX-2 que en el de la COX-1. La COX-2 suscita gran interés como diana terapéutica, ante la posibilidad de que la COX-1 sea responsable de la producción de prostaglandinas implicadas tanto en la inflamación como en las funciones homeostáticas (p. ej., equilibrio de líquidos y electrólitos en los riñones, citoprotección en el tubo digestivo), mientras que la COX-2 generaría prostaglandinas relacionadas solo con las reacciones inflamatorias. Si este planteamiento es correcto, los inhibidores selectivos de la COX-2 ejercerían su acción antiinflamatoria sin los efectos secundarios propios de los inhibidores no selectivos, como el desarrollo de úlcera gástrica. Sin embargo, estas distinciones no son absolutas, ya que, según parece, la COX-2 también desempeña una función en la homeostasis normal. Por otro lado, los inhibidores selectivos de la COX-2 pueden aumentar el riesgo de episodios cardiovasculares y cerebrovasculares, posiblemente debido a que afectan a la producción por las células endoteliales de prostaciclina (PGI_2), un vasodilatador e inhibidor de la agregación plaquetaria, en tanto que mantienen intacta la producción mediada por COX-1 del tromboxano A_2 (TxA_2), destacado mediador de la agregación plaquetaria y la vasoconstricción, en las plaquetas. En definitiva, la inhibición selectiva de la COX-2 puede inclinar la balanza en favor del tromboxano, ya que incrementa la tendencia a la trombosis vascular, sobre todo en personas con otros factores que aumentan el riesgo de trombosis. Sin embargo, estos fármacos se utilizan aún en personas que no tienen factores de riesgo vascular, siempre que los beneficios superen a los riesgos.
- **Inhibidores de la lipooxigenasa.** La 5-lipooxigenasa no se ve afectada por los AINE, por lo que se han desarrollado varios nuevos inhibidores de esta vía enzimática. Los medicamentos que inhiben la producción de leucotrienos (p. ej., zileutón) resultan útiles en el tratamiento del asma.
- Los **corticoesteroides** son antiinflamatorios de amplio espectro, que reducen la transcripción de genes codificadores de COX-2, fosfolipasa A_2, citocinas proinflamatorias (p. ej., IL-1 y TNF) e iNOS.

- Los **antagonistas de receptores de leucotrienos** bloquean dichos receptores y evitan las acciones de los leucotrienos. Estos fármacos (p. ej., montelukast) son también útiles para tratar el asma.
- Otro reabordaje para la manipulación de las reacciones inflamatorias ha sido la modificación de la ingesta de lípidos en la dieta, incrementando el consumo de aceite de pescado. La explicación de la eficacia de este abordaje es que los ácidos grasos poliinsaturados del aceite de pescado son malos sustratos para la transformación en metabolitos activos por parte de las vías de la ciclooxigenasa y la lipooxigenasa, mientras que son buenos sustratos para la producción de productos lipídicos antiinflamatorios.

Citocinas y quimiocinas

Las citocinas son proteínas producidas por numerosos tipos de células (sobre todo, linfocitos, macrófagos y células dendríticas activados, pero también células del tejido endotelial, epitelial y conjuntivo), que median y regulan las reacciones inmunitarias e inflamatorias. Por convención, los factores de crecimiento que actúan sobre las células epiteliales y mesenquimatosas no se agrupan junto con las citocinas. Las propiedades y funciones generales de las citocinas se tratan en el capítulo 6. En este epígrafe se pasa revista a las citocinas implicadas en la inflamación aguda (tabla 3-6).

Factor de necrosis tumoral (TNF) e interleucina 1 (IL-1)

El TNF y la IL-1 desempeñan funciones esenciales en el reclutamiento de los leucocitos, favoreciendo su adhesión al endotelio y su migración a través de los vasos. Estas citocinas son producidas fundamentalmente por macrófagos y células dendríticas activados; el TNF también se genera a partir de linfocitos T y mastocitos, en tanto que la IL-1 se produce igualmente en algunas células epiteliales. La secreción de TNF e IL-1 puede ser promovida por productos microbianos, inmunocomplejos, cuerpos extraños, lesión física y otros muchos estímulos inflamatorios. La producción de TNF es inducida por señales transmitidas a través de TLR u otros sensores microbianos, en tanto que la síntesis de IL-1 es estimulada por las mismas señales, si bien la generación de la forma biológicamente activa de esta citocina depende del inflamasoma, según se indicó anteriormente.

Las acciones de TNF e IL-1 influyen en las reacciones inflamatorias locales y sistémicas (fig. 3-11). Las funciones principales de estas citocinas en la inflamación son las siguientes.

- **Activación endotelial.** Tanto el TNF como la IL-1 actúan sobre el endotelio induciendo una serie de cambios a los que se designa como *activación endotelial*. Entre ellos se cuentan un aumento de la expresión de moléculas de adhesión endotelial, sobre todo selectinas E y P, y ligandos para las integrinas leucocíticas; una mayor producción de distintos mediadores, como otras citocinas y quimiocinas, factores de crecimiento y eicosanoides, y un incremento de la actividad procoagulante del endotelio.
- **Activación de leucocitos y otras células.** El TNF aumenta las respuestas de los neutrófilos a otros estímulos, como las endotoxinas bacterianas, y estimula la actividad bactericida de los macrófagos, en parte por inducción de la producción de NO. La IL-1 activa la síntesis de colágeno por los fibroblastos y estimula la proliferación de células sinoviales y otras células mesenquimatosas. Asimismo, favorece las respuestas a T_H17, lo que, a su vez, induce inflamación aguda.
- **Respuesta de fase aguda sistémica.** La IL-1 y el TNF (así como la IL-6) generan respuestas de fase aguda sistémicas asociadas a infección o lesión, como la *fiebre* (descrita más adelante en el capítulo). También intervienen en el síndrome de *sepsis,* asociado a una infección bacteriana diseminada. El TNF regula el equilibrio energético, favoreciendo la movilización de lípidos y proteínas e inhibiendo el apetito. En consecuencia, la producción continuada de TNF contribuye al desarrollo de *caquexia,* estado patológico caracterizado por la pérdida de peso y la anorexia propias de ciertas infecciones crónicas y neoplasias.

Los antagonistas del TNF se han demostrado sensiblemente eficaces en el tratamiento de enfermedades inflamatorias crónicas, en particular de la artritis reumatoide, y también de la psoriasis y de ciertas enfermedades inflamatorias intestinales. Una de las complicaciones de este tratamiento es que los pacientes se hacen sensibles a las infecciones bacterianas, como consecuencia de la escasa capacidad de los macrófagos para destruir microbios intracelulares. Aunque muchas de las acciones del TNF y la IL-1 parecen solaparse, los antagonistas de la IL-1 son menos eficaces, por razones que no se

Tabla 3-6 Citocinas en la inflamación

Citocina	Principales fuentes	Principales acciones en la inflamación
En la inflamación aguda		
TNF	Macrófagos, mastocitos, linfocitos T	Estimula la expresión de moléculas de adhesión endotelial y la secreción de otras citocinas; efectos sistémicos
IL-1	Macrófagos, células endoteliales, algunas células epiteliales	Similares a las del TNF; mayor participación en la fiebre
IL-6	Macrófagos, otras células	Efectos sistémicos (respuesta de fase aguda)
Quimiocinas	Macrófagos, células endoteliales, linfocitos T, mastocitos, otros tipos celulares	Reclutamiento de leucocitos para sitios de inflamación; migración de células en tejidos normales
IL-17	Linfocitos T	Reclutamiento de neutrófilos y monocitos
En la inflamación crónica		
IL-12	Células dendríticas, macrófagos	Aumento de la producción de IFN-γ
IFN-γ	Linfocitos T, NK	Activación de macrófagos (aumento de la capacidad para destruir microbios y células tumorales)
IL-17	Linfocitos T	Reclutamiento de neutrófilos y monocitos

IFN-γ, interferón γ; IL-1, interleucina 1; NK, linfocitos citolíticos naturales; TNF, factor de necrosis tumoral.
Se enumeran las citocinas más importantes implicadas en las reacciones inflamatorias. Muchas otras desarrollan funciones menores en la inflamación. También hay un notable solapamiento entre las citocinas que participan en las inflamaciones aguda y crónica. Específicamente, todas las citocinas mencionadas en la inflamación aguda también pueden intervenir en reacciones inflamatorias crónicas.

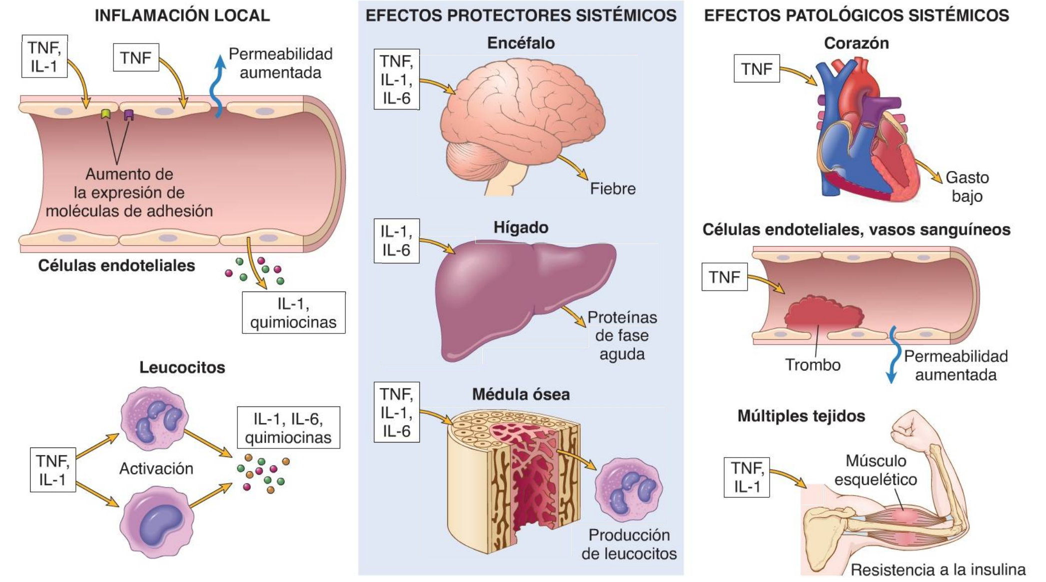


Figura 3-11 Principales funciones de las citocinas en la inflamación aguda. PDGF, factor de crecimiento derivado de plaquetas; PGE, prostaglandina E; PGI, prostaglandina I.

conocen. Además, el bloqueo de cualquiera de las dos citocinas no repercute en el pronóstico de la sepsis, tal vez debido a que las citocinas contribuyen al desarrollo de esta grave reacción inflamatoria sistémica.

Quimiocinas

Las quimiocinas son una familia de proteínas pequeñas (de 8 a 10 kDa) que actúan principalmente como quimiotácticas para tipos específicos de leucocitos. Se han identificado hasta 40 quimiocinas distintas y 20 receptores de las mismas. Se clasifican en cuatro grandes grupos, en virtud de la disposición de los residuos de cisteína (C) en las proteínas:

- Las *quimiocinas C-X-C* tienen un residuo de aminoácidos que separa los dos primeros de los cuatro residuos de cisteína conservados. Actúan principalmente sobre los neutrófilos. La IL-8, característica de este grupo, es secretada por macrófagos activados, células endoteliales y otros tipos celulares, y causa activación y quimiotaxia de los neutrófilos, con actividad limitada sobre monocitos y eosinófilos. Los inductores más significativos son los productos microbianos y otras citocinas, sobre todo IL-1 y TNF.
- Las *quimiocinas C-C* tienen los dos primeros residuos de cisteína conservados adyacentes. Entre ellas se cuentan la proteína quimiotáctica de monocitos (MCP-1), la eotaxina, la proteína inflamatoria de macrófagos 1α (MIP-1α) y la quimiocina RANTES (expresada y secretada por linfocitos T normales). En general, estas quimiocinas atraen a monocitos, eosinófilos, basófilos y linfocitos, mientras que no son quimiotácticos tan potentes para los neutrófilos. Aunque la mayoría de las quimiocinas de esta clase ejercen acciones solapadas, la eotaxina recluta selectivamente eosinófilos.
- Las *quimiocinas C* carecen del primero y el tercero de los residuos de cisteína conservados. Las de este tipo (p. ej., la linfotactina) son relativamente específicas de los linfocitos.
- Las *quimiocinas* CX_3C contienen tres aminoácidos entre las dos cisteínas. El único integrante conocido de esta clase es la *fractalquina,* que presenta dos formas: una proteína de unión a superficie celular inducida en las células endoteliales por citocinas inflamatorias, que favorecen la adhesión firme a monocitos y linfocitos T, y una forma soluble, derivada por proteólisis de la proteína de unión a membrana, que ejerce una potente actividad quimiotáctica para las mismas células.

Las quimiocinas median su actividad uniéndose a siete receptores transmembrana unidos a la proteína G. Tales receptores (llamados *CXCR* o *CCR,* para los receptores de quimiocinas C-X-C o *C-C*) suelen presentar solapamiento de las especificidades de los ligandos, y los leucocitos suelen expresar más de un tipo de receptor. Como se indica en el capítulo 6, ciertos receptores de quimiocinas (CXCR-4, CCR-5) actúan como correceptores de una glucoproteína de cubierta vírica del virus de la inmunodeficiencia adquirida (VIH), causante del sida, y, en consecuencia, se relacionan con la unión al virus y con su penetración en las células.

Las quimiocinas pueden desplegarse en concentraciones elevadas, fijadas a los proteoglucanos en la superficie de las células endoteliales, y en la matriz extracelular. Desempeñan dos funciones principales:

- **En la inflamación aguda.** Las *quimiocinas inflamatorias* son aquellas cuya producción es inducida por microbios y otros estímulos. Favorecen la fijación de leucocitos al endotelio, actuando sobre los leucocitos, a fin de aumentar la afinidad de las integrinas, y estimulan, asimismo, la migración (quimiotaxia) de los leucocitos en los tejidos hacia el sitio de infección o daño tisular.
- **Mantenimiento de la arquitectura tisular.** Algunas quimiocinas, producidas de manera inespecífica en los tejidos, reciben, en ocasiones, el nombre de *quimiocinas homeostáticas*.

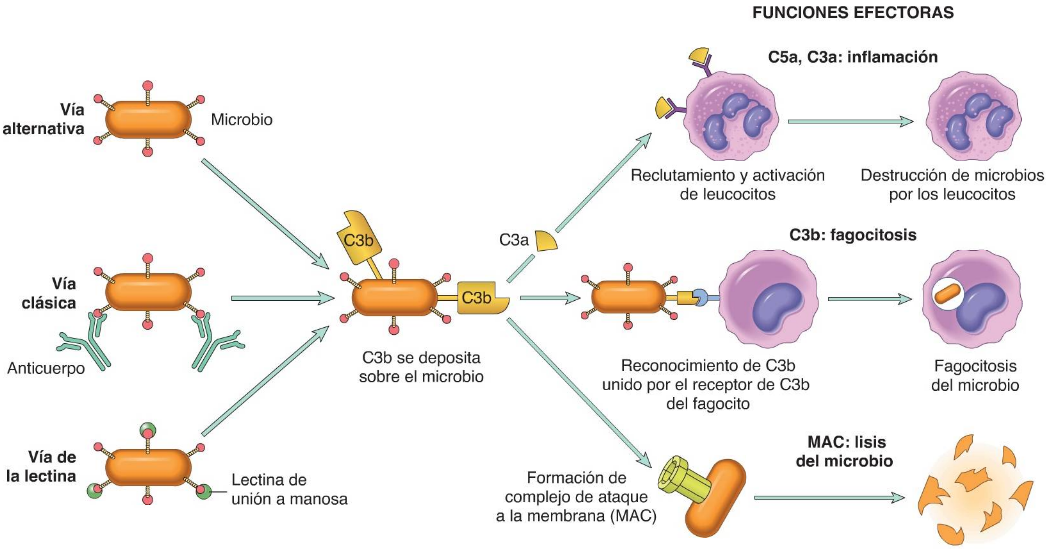


Figura 3-12 Activación y funciones del sistema del complemento. La activación del complemento por diferentes vías da lugar a escisión de C3. Las funciones del sistema del complemento son mediadas por productos de degradación de C3 y otras proteínas del complemento, y por el complejo de ataque a la membrana (MAC).

Organizan varios tipos celulares en diferentes regiones anatómicas de tejidos, como los linfocitos T y B en áreas aisladas del bazo y los ganglios linfáticos (v. capítulo 6).

Aunque la función de las quimiocinas en la inflamación es conocida, se ha comprobado que es difícil desarrollar antagonistas que bloqueen las actividades de estas proteínas.

Otras citocinas en la inflamación aguda

La lista de citocinas implicadas en la inflamación es ingente y se encuentra en constante expansión. Además de las ya descritas, dos que han sido objeto de un considerable interés son la IL-6, producida por macrófagos y otras células, que participa en reacciones locales y sistémicas, y la IL-17, generada principalmente por linfocitos T, que favorece el reclutamiento de neutrófilos. Los antagonistas de ambas han sido aprobados o han exhibido una gran eficacia en el tratamiento de las enfermedades inflamatorias. Los interferones de tipo I, cuya función normal es inhibir la replicación vírica, intervienen en algunas de las manifestaciones sistémicas de la inflamación. Las citocinas desempeñan igualmente papeles destacados en la inflamación crónica, descrita más adelante en el capítulo.

Sistema del complemento

El sistema del complemento es un conjunto de proteínas solubles y receptores de membrana que funcionan fundamentalmente en defensa del anfitrión contra los microbios y en reacciones inflamatorias patológicas. Consta de más de 20 proteínas, algunas de las cuales se designan con una numeración que va de C1 a C9. El sistema actúa en la inmunidad, tanto innata como adaptativa, como defensa contra los patógenos microbianos. En el proceso de activación del complemento se generan varios productos de degradación de las proteínas del complemento, que causan un aumento de la permeabilidad vascular, quimiotaxia y opsonización. La activación y las funciones del complemento se exponen en la figura 3-12.

Las proteínas del complemento están presentes en formas inactivas en el plasma; muchas de ellas son activadas para convertirse en enzimas proteolíticas que degradan, a su vez, otras proteínas del complemento, constituyendo una cascada enzimática capaz de experimentar una enorme amplificación. El paso esencial en la activación del complemento es la proteólisis del tercer componente, C3, el más abundante. **La escisión de C3 se puede producir por una de las tres vías siguientes:**

- La *vía clásica,* desencadenada por la fijación de C1 a un anticuerpo (IgM o IgG) que se ha combinado con antígeno.
- La *vía alternativa,* que puede ser puesta en marcha por moléculas superficiales microbianas (p. ej., endotoxina o LPS), polisacáridos complejos, veneno de cobra y otras sustancias, en ausencia de anticuerpos.
- La *vía de la lectina,* en la que la lectina de unión a manosa plasmática se une a hidratos de carbono sobre los microbios y activa directamente el componente C1.

Las tres vías de activación del complemento determinan la formación de una enzima activa designada como *C3 convertasa,* que divide el componente C3 en dos fragmentos funcionalmente diferenciados, C3a y C3b. C3a es liberado y C3b se une covalentemente a la célula o molécula en la que el complemento está siendo activado. A continuación, más C3b se une a los fragmentos previamente generados para formar *C5 convertasa,* que se escinde a su vez, liberando el componente C5a y dejando el C5b fijado a la superficie de la célula. El C5b se une a los últimos componentes de la cascada (C6-C9), culminando con la formación del complejo de ataque a la membrana (MAC, compuesto por múltiples moléculas de C9).

El sistema del complemento tiene tres funciones principales (v. fig. 3-12):

- **Inflamación.** *C3a, C5a* y, en menor medida, *C4a* son productos de escisión de los correspondientes componentes

del complemento, que estimulan la liberación de histamina por parte de los mastocitos y, por consiguiente, aumentan la permeabilidad vascular y causan vasodilatación. Se denominan *anafilotoxinas,* ya que ejercen efectos similares a los de los mediadores mastocíticos implicados en la reacción conocida como *anafilaxia* (v. capítulo 6). C5a es, asimismo, quimiotáctico para neutrófilos, monocitos, eosinófilos y basófilos. Además, el componente C5a activa la vía de la lipooxigenasa del metabolismo del AA en neutrófilos y monocitos, generando posterior liberación de mediadores inflamatorios.

- **Opsonización y fagocitosis.** El componente *C3b* y su producto de degradación *C3bi* (C3b inactivo), cuando se unen a la pared celular microbiana, actúan como opsoninas y favorecen la fagocitosis por parte de neutrófilos y macrófagos, que cargan los receptores de superficie celular para los fragmentos del complemento.
- **Lisis celular.** El depósito de MAC sobre las células hace que estas sean permeables al agua o los iones, con la consiguiente muerte (lisis) de las mismas. Esta función del complemento es importante, sobre todo, para la muerte de microbios con paredes celulares delgadas, como las bacterias del género *Neisseria,* y la carencia de componentes terminales del complemento predispone a padecer infecciones por este microorganismo.

La activación del complemento es estrechamente controlada por proteínas reguladoras asociadas a células y circulantes. Distintas proteínas reguladoras inhiben la producción de fragmentos del complemento activos, o eliminan los fragmentos que se depositan sobre las células. Estos reguladores son expresados en las células normales del anfitrión y, por tanto, son designados para evitar que los tejidos sanos resulten lesionados en sitios de activación del complemento. Las proteínas reguladoras se ven a veces superadas cuando grandes cantidades de complemento se depositan en las células y tejidos del anfitrión, como sucede en las enfermedades autoinmunitarias, en las que las personas afectadas producen anticuerpos fijadores del complemento contra los antígenos de sus propias células y tejidos (v. capítulo 6). Las más importantes de estas proteínas reguladoras son las siguientes:

- El **inhibidor C1 (INH C1)** bloquea la activación de C1, la primera proteína de la vía clásica del complemento. La carencia hereditaria de este inhibidor causa *angioedema hereditario.*
- El **factor acelerador de la degradación (DAF)** y el **CD59** son dos proteínas unidas a membranas plasmáticas por un anclaje glucofosfatidilo (GPI). El DAF evita la formación de C3 convertasas y el CD59 inhibe la del complejo de ataque a la membrana. La deficiencia adquirida de la enzima que crea los anclajes GPI induce carencia de estos reguladores y un exceso de activación del complemento y de lisis de eritrocitos (sensibles a la lisis celular mediada por el complemento) en la enfermedad conocida como *hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN)* (v. capítulo 14).
- Otras proteínas reguladoras del complemento degradan por proteólisis sus componentes activos.

El sistema del complemento contribuye al desarrollo de enfermedad de diversas maneras. La activación del complemento, por parte de anticuerpos o de complejos antígeno-anticuerpo depositados en células y tejidos del anfitrión, es un importante mecanismo de lesión celular y tisular (v. capítulo 6). La carencia hereditaria de proteínas del complemento aumenta la sensibilidad a las infecciones (v. capítulo 6) y, como se ha indicado, las deficiencias de proteínas reguladoras inducen distintos trastornos, como degeneración macular o síndrome hemolítico urémico, secundarios a una activación excesiva del complemento.

Otros mediadores de la inflamación

Factor activador de plaquetas (PAF)

El PAF es un mediador derivado de fosfolípidos que fue descubierto como factor causante de la agregación de plaquetas, aunque actualmente se sabe que ejerce múltiples efectos inflamatorios. Una amplia diversidad de tipos celulares, que incluye a las propias plaquetas, además de basófilos, mastocitos, neutrófilos, macrófagos y células endoteliales, pueden elaborar PAF, tanto secretado como unido a células. Junto con la agregación plaquetaria, el PAF induce vasoconstricción y broncoconstricción, y, en concentraciones bajas, genera vasodilatación y aumento de la permeabilidad venular. En la década de los noventa se suscitó gran interés por el PAF como mediador de la inflamación, aunque los ensayos con antagonistas de este factor para tratar diversas enfermedades inflamatorias resultaron desalentadores.

Productos de la coagulación

Estudios realizados hace más de 50 años pusieron de manifiesto que la inhibición de la coagulación reducía la reacción inflamatoria originada por algunos microbios, lo que llevó a pensar que la coagulación y la inflamación estaban vinculadas. Este planteamiento se vio reforzado por el descubrimiento de los receptores activados por proteasas (PAR), que son activados por la trombina (proteasa que degrada el fibrinógeno para producir fibrina, que es la que forma el coágulo), y son expresados en plaquetas y leucocitos. No obstante, es probable que la principal función de los PAR se centre en la activación de las plaquetas durante la coagulación (v. capítulo 4). De hecho, es difícil disociar la coagulación y la inflamación, ya que, virtualmente, todas las formas de lesión tisular que dan lugar a coagulación también inducen inflamación, y esta produce cambios en las células endoteliales que incrementan la probabilidad de coagulación anómala (trombosis, descrita en el capítulo 4). En cualquier caso, no se ha podido constatar que los productos de la coagulación desempeñen, por sí mismos, una función destacada en la estimulación de la inflamación.

Cininas

Las cininas son péptidos vasoactivos derivados de proteínas plasmáticas llamadas *cininógenos,* por acción de proteasas específicas conocidas como calicreínas. La enzima calicreína descompone un precursor de la glucoproteína plasmática, el cininógeno de alto peso molecular, para producir *bradicinina.* **La bradicinina aumenta la permeabilidad vascular e induce contracción del músculo liso, dilatación vascular y dolor cuando se inyecta en la piel,** efectos similares a los de la histamina. La acción de la bradicinina es de corta duración, ya que es rápidamente inactivada por una enzima llamada cininasa. La bradicinina interviene como mediador en ciertas formas de reacción alérgica, como la anafilaxia (v. capítulo 6).

Neuropéptidos

Los neuropéptidos son secretados por nervios sensitivos y por diversos leucocitos, y pueden intervenir en el inicio y regulación de las respuestas inflamatorias. Estos pequeños péptidos, entre los que se cuentan la sustancia P y la neurocinina A, se producen en los sistemas nerviosos central y periférico. Las fibras nerviosas que contienen sustancia P son

Tabla 3-7 Función de los mediadores en las diferentes reacciones inflamatorias

Reacción de inflamación	Principales mediadores
Vasodilatación	Histamina Prostaglandinas
Aumento de la permeabilidad vascular	Histamina y serotonina C3a y C5a (liberando aminas vasoactivas a partir de mastocitos, otras células) Leucotrienos C_4, D_4, E_4
Quimiotaxia, reclutamiento y activación de leucocitos	TNF, IL-1 Quimiocinas C3a, C5a Leucotrieno B_4
Fiebre	IL-1, TNF Prostaglandinas
Dolor	Prostaglandinas Bradicinina
Lesión tisular	Enzimas lisosómicas de los leucocitos Especies reactivas del oxígeno

abundantes en el pulmón y tubo digestivo. Dicha sustancia desempeña numerosas funciones biológicas, como la transmisión de señales dolorosas, la regulación de la presión arterial, la estimulación de la secreción hormonal por parte de las células endocrinas y el incremento de la permeabilidad vascular.

Cuando Lewis descubrió el papel de la histamina en la inflamación, se pensó que un solo mediador era suficiente, aunque ahora sabemos que no es cierto. A grandes rasgos, es probable que unos cuantos mediadores sean los más importantes para las distintas reacciones de inflamación aguda *in vivo,* según se resume en la tabla 3-7. La reiteración de algunos de estos mediadores y de sus efectos para las distintas reacciones asegura que su respuesta protectora se mantiene sólida y no se altera fácilmente.

CONCEPTOS CLAVE

Acciones de los principales mediadores de la inflamación

- Aminas vasoactivas, fundamentalmente histamina: vasodilatación y aumento de la permeabilidad vascular.
- Metabolitos del ácido araquidónico (prostaglandinas y leucotrienos): hay diversas formas, implicadas en reacciones vasculares, quimiotaxia de leucocitos y otras reacciones inflamatorias; son antagonizados por las lipoxinas.
- Citocinas: proteínas producidas por numerosos tipos celulares; suelen actuar a corto plazo; median múltiples efectos, sobre todo el reclutamiento y la migración leucocíticos; los principales en la inflamación aguda son el TNF, la IL-1 y las quimiocinas.
- Proteínas del complemento: la activación del sistema del complemento por microbios o anticuerpos da lugar a la generación de muchos productos de degradación, responsables de la quimiotaxia leucocítica, la opsonización y la fagocitosis de microbios y otras partículas, así como de la destrucción celular.
- Cininas: producidas por proteólisis de precursores; median la reacción vascular y el dolor.

Patrones morfológicos de la inflamación aguda

Los rasgos morfológicos característicos de las reacciones de inflamación aguda son la dilatación de pequeños vasos sanguíneos y la acumulación de leucocitos y líquidos en el tejido extravascular. No obstante, patrones morfológicos especiales se superponen con frecuencia a estos rasgos generales, dependiendo de la gravedad de la reacción, de su causa específica, y del tejido y la localización afectados. La importancia del reconocimiento de los patrones macro- y microscópicos radica en el hecho de que, a menudo, ofrecen pistas útiles sobre la causa subyacente.

Inflamación serosa

La inflamación serosa se caracteriza por exudación de líquido con bajo contenido de células en los espacios creados por la lesión celular o en las cavidades corporales revestidas por el peritoneo, la pleura o el pericardio. Habitualmente, en la inflamación serosa, el líquido no está infectado por organismos destructivos y no contiene grandes cantidades de leucocitos (que tienden a generar inflamación purulenta, descrita más adelante). En las cavidades corporales, el líquido puede proceder del plasma (por incremento de la permeabilidad vascular) o de secreciones de células mesoteliales (por irritación local). La acumulación de líquido en estas cavidades se denomina *derrame,* si bien los derrames se registran también en trastornos no inflamatorios, como sucede en el flujo de salida de sangre reducido en la insuficiencia cardíaca, o en la disminución de las concentraciones de proteínas plasmáticas en algunas afecciones renales y hepáticas. Las ampollas cutáneas que se forman por quemadura o por infección vírica se deben a acumulación de líquido seroso en la epidermis dañada, o inmediatamente por debajo de ella (fig. 3-13).

Inflamación fibrinosa

Al ser mayor el aumento de la permeabilidad vascular, las moléculas grandes, como el fibrinógeno, salen del torrente circulatorio, formándose fibrina, que se deposita en el espacio extracelular. **Cuando la extravasación vascular es importante o cuando hay un estímulo procoagulante** (p. ej., por células cancerosas), **se desarrolla un exudado fibrinoso.** Dicho exudado es característico de la inflamación en el revestimiento de cavidades corporales como meninges, pericardio (fig. 3-14*A*) y pleura. Desde el punto de vista histológico, la fibrina aparece como una red eosinófila de fibras o, en ocasiones, como un coágulo amorfo (fig. 3-14*B*). Es posible que los exudados fibrinosos sean disueltos por fibrinólisis y erradicados por macrófagos. Si la fibrina no se elimina, con el tiempo estimula el desarrollo hacia el interior de fibroblastos y vasos sanguíneos, y lleva a la consiguiente formación de cicatriz. La conversión del exudado fibrinoso en

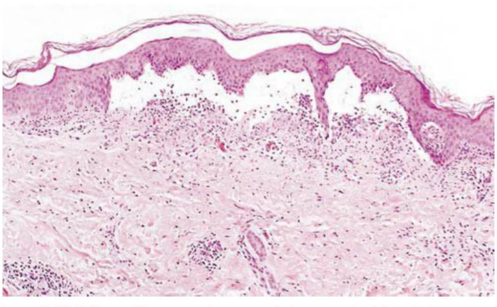


Figura 3-13 Inflamación serosa. Imagen a bajo aumento del corte transversal de una ampolla cutánea que muestra la epidermis separada de la dermis por una acumulación focal de derrame seroso.

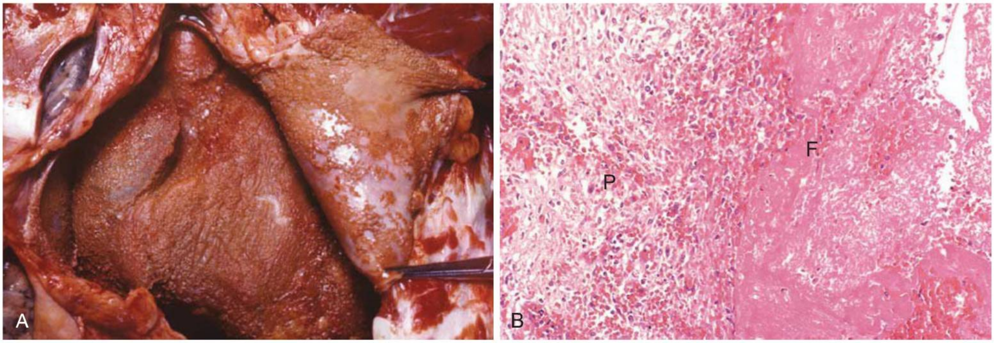


Figura 3-14 Pericarditis fibrinosa. **A.** Depósitos de fibrina en el pericardio. **B.** Una red rosada de exudado de fibrina (F) cubre la superficie del pericardio (P).

tejido cicatricial *(organización)* en el pericardio produce un engrosamiento fibroso opaco de este y del epicardio en el área de exudación, y, cuando la fibrosis es extensa, obstrucción del espacio pericárdico.

Inflamación purulenta (supurativa), absceso

La inflamación purulenta se caracteriza por la producción de pus, un exudado formado por neutrófilos, residuos licuados de células necróticas y líquido de edema. La causa más frecuente de esta inflamación (también llamada *supurativa*) es la infección por bacterias que causan necrosis tisular por licuefacción, como los estafilococos, designados como bacterias *piógenas* (productoras de pus). Un ejemplo común de inflamación supurativa aguda es la apendicitis aguda. **Los *abscesos* son acumulaciones localizadas de tejido inflamatorio purulento,** causadas por supuración alojada en un tejido, órgano o espacio delimitado. Se producen por diseminación de bacterias piógenas en un tejido (fig. 3-15). Los abscesos tienen una región central, que aparece como una masa de leucocitos necróticos y células tisulares. En torno a este foco necrótico suele haber un área de neutrófilos preservados y, fuera de ella, se observan dilatación vascular y proliferación parenquimatosa y fibroblástica, indicativas de inflamación crónica y reparación. Con el tiempo, los abscesos pueden quedar rodeados por una pared y, en última instancia, ser reemplazados por tejido conjuntivo.

Úlceras

Una úlcera es un defecto o excavación local en la superficie de un órgano o tejido, inducido por esfacelación (desprendimiento) de tejido necrótico inflamado (fig. 3-16). La ulceración solo se produce cuando la necrosis tisular y la consiguiente inflamación están presentes en una superficie o cerca de ella. Es más frecuente: 1) en las mucosas de boca, estómago, intestino o vías genitourinarias, y 2) en piel y tejido subcutáneo de las extremidades inferiores, en personas de edad avanzada con trastornos circulatorios que predisponen a necrosis isquémica extensa.

Ejemplos característicos son las úlceras pépticas de estómago o duodeno, en las que coexisten inflamaciones aguda y crónica. Durante la fase aguda hay una intensa infiltración de polimorfonucleares y dilatación vascular en los bordes de la anomalía. Al hacerse crónica la lesión, los bordes y la base de la úlcera desarrollan proliferación fibroblástica, cicatrización y acumulación de linfocitos, macrófagos y células plasmáticas.

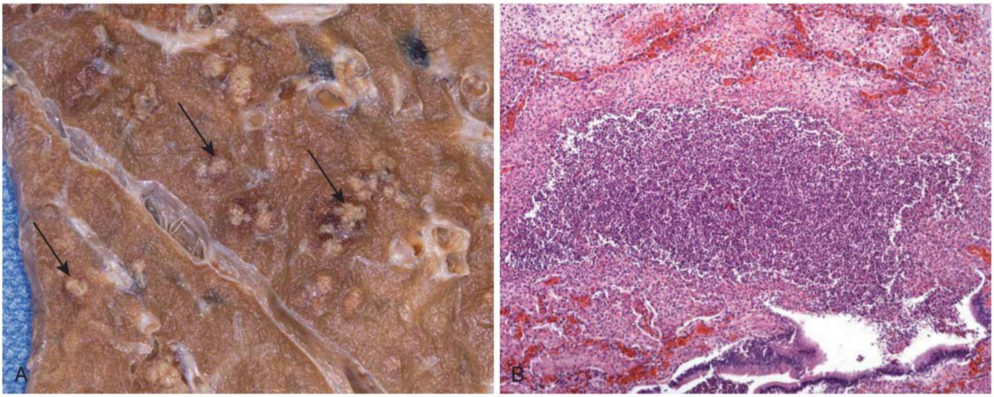


Figura 3-15 Inflamación purulenta. **A.** Múltiples abscesos bacterianos *(flechas)* en un pulmón afectado de bronconeumonía. **B.** El absceso contiene neutrófilos y residuos celulares, y está rodeado de vasos sanguíneos congestionados.

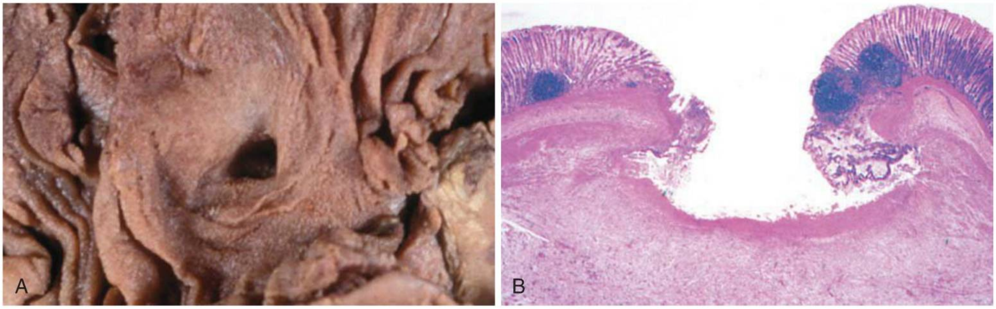


Figura 3-16 Morfología de una úlcera. **A.** Úlcera duodenal crónica. **B.** Imagen a bajo aumento de un corte transversal del cráter de una úlcera duodenal con exudado inflamatorio agudo en la base.

Evolución de la inflamación aguda

Aunque, como es previsible, numerosas variables pueden modificar el proceso básico de la inflamación, por ejemplo, la naturaleza e intensidad de la lesión, la localización y los tejidos afectados, y la respuesta del anfitrión, **todos los procesos inflamatorios agudos evolucionan de una de las tres formas siguientes** (fig. 3-17):

- **Resolución completa.** En condiciones ideales, una vez que se ha conseguido eliminar el agente causal, todas las reacciones inflamatorias deberían concluir con el restablecimiento del estado normal en la localización de la inflamación aguda. Este proceso se denomina *resolución* o *remisión*, y es la evolución habitual cuando la lesión es limitada, de duración corta, o cuando hay escasa destrucción de tejido y las células parenquimatosas dañadas pueden regenerarse. La resolución conlleva la eliminación de residuos celulares y microbios a cargo de macrófagos, y la reabsorción del líquido de edema por los vasos linfáticos.
- **Curación por reposición de tejido conjuntivo (cicatrización, o fibrosis).** Esta evolución se observa tras una des-

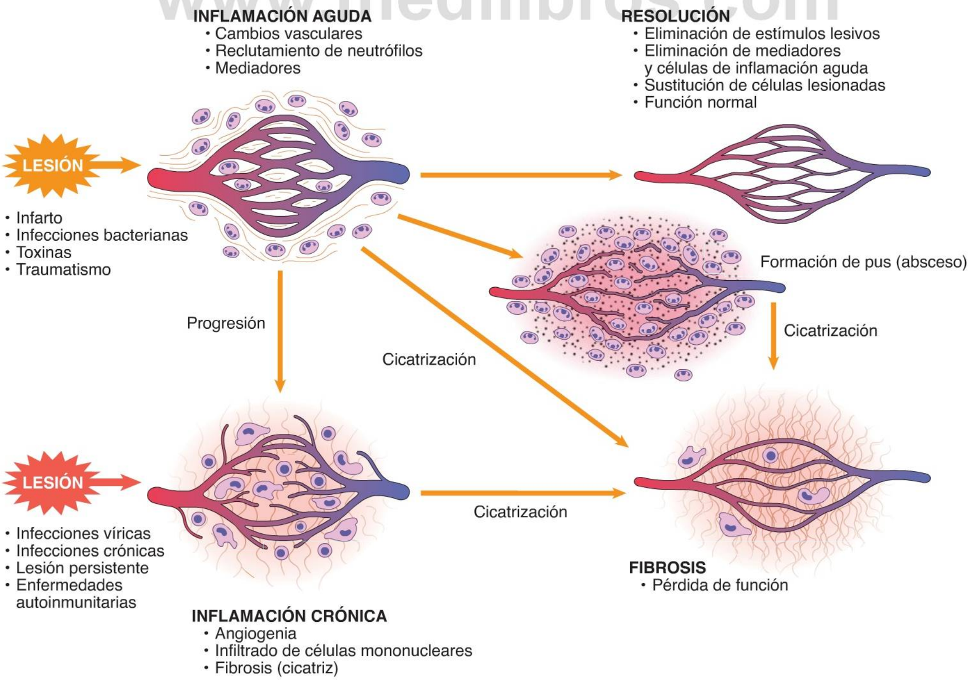


Figura 3-17 Desenlaces de la inflamación aguda: resolución, cicatrización por fibrosis o inflamación crónica. Se enumeran los componentes de las diversas reacciones y los distintos desenlaces funcionales.

trucción sustancial de tejido, cuando la lesión inflamatoria afecta a tejidos que no son capaces de regenerarse o cuando hay abundante exudación de fibrina en tejidos o cavidades serosas (pleura, peritoneo), que no es posible eliminar adecuadamente. En todas estas situaciones, el tejido conjuntivo crece en el área de lesión o exudado, convirtiéndose en una masa de tejido fibroso, en un proceso conocido como *organización*.

- Progresión de la respuesta a **inflamación crónica** (tratada más adelante). La transición del proceso agudo al crónico tiene lugar cuando la respuesta inflamatoria aguda no puede remitir, por persistencia del agente lesivo o por alguna interferencia en la curación.

Resumen de la inflamación aguda

Una vez descritos los componentes, mediadores y manifestaciones patológicas de las respuestas inflamatorias agudas, es útil resumir las principales características de una respuesta estándar de este tipo. Cuando un anfitrión se enfrenta a un agente lesivo, como un microorganismo infeccioso o células muertas, los fagocitos presentes en todos los tejidos intentan eliminarlo. Al mismo tiempo, los fagocitos y otras células del anfitrión reaccionan a la presencia de la sustancia extraña o anómala liberando citocinas, mensajeros lipídicos y otros mediadores de la inflamación. Algunos de ellos actúan sobre los vasos sanguíneos pequeños de áreas próximas y favorecen la extravasación del plasma y el reclutamiento de leucocitos circulantes para dirigirlos hacia el sitio en el que se localiza el agente causal. Los leucocitos reclutados son activados por el agente lesivo y por mediadores producidos a nivel local, y los leucocitos activados intentan eliminar el agresor mediante fagocitosis. Una vez eliminado el agente causal y activados los mecanismos antiinflamatorios, el proceso remite y el anfitrión recupera su estado de salud normal. Si el agente no es eliminado con prontitud, el resultado puede ser una inflamación crónica.

Las reacciones vasculares y celulares son responsables de los signos y síntomas generados por la respuesta inflamatoria. El aumento del flujo sanguíneo dirigido al área lesionada y la mayor permeabilidad vascular provocan la acumulación de líquido extravascular rico en proteínas plasmáticas, denominada *edema*. El enrojecimiento *(rubor)*, el *calor* y la tumefacción *(tumor)* de la inflamación aguda son causados por el mayor flujo sanguíneo y el edema. Los leucocitos circulantes, entre los que inicialmente predominan los neutrófilos, se fijan al endotelio por medio de moléculas de adhesión, atraviesan el endotelio y migran a la localización de la lesión, bajo la influencia de agentes quimiotácticos. Los leucocitos activados por el agente causal y por los mediadores endógenos pueden liberar metabolitos tóxicos y proteasas al medio extracelular, provocando daño tisular. Durante la lesión, y en parte como consecuencia de la liberación de prostaglandinas, neuropéptidos y citocinas, uno de los síntomas locales es el *dolor*.

Inflamación crónica

La inflamación crónica es una respuesta de duración prolongada (semanas o meses) en la que la inflamación, la lesión de los tejidos y los intentos de reparación coexisten, con combinaciones variables. Puede suceder a la inflamación aguda, como ya se ha indicado, o presentarse de forma gradual, como respuesta progresiva de bajo nivel, sin manifestaciones de reacción aguda previa.

Causas de inflamación crónica

La inflamación crónica se presenta en los siguientes contextos:

- **Infecciones persistentes** por microorganismos difíciles de erradicar, como micobacterias o ciertos virus, hongos y parásitos. Estos organismos a veces provocan una reacción llamada *de hipersensibilidad retardada* (v. capítulo 6). La respuesta inflamatoria en ocasiones adopta un patrón específico denominado *reacción granulomatosa* (tratada más adelante). En otros casos, la inflamación aguda no resuelta evoluciona a inflamación crónica, como sucede en infecciones bacterianas agudas del pulmón que progresan hasta formar un absceso pulmonar crónico.
- **Enfermedades por hipersensibilidad.** La inflamación crónica desempeña un importante papel en un grupo de enfermedades que son causadas por activación excesiva e inapropiada del sistema inmunitario. En determinadas condiciones, las reacciones inmunitarias se desarrollan contra los propios tejidos de la persona, causando *enfermedades autoinmunitarias* (v. capítulo 6). En estas patologías, los autoantígenos inducen una reacción inmunitaria autoperpetuada que da lugar a lesión tisular e inflamación crónicas. Entre ellas se cuentan la artritis reumatoide y la esclerosis múltiple. En otros casos, la inflamación crónica es consecuencia de respuestas inmunitarias no reguladas contra microbios, como sucede en la enfermedad inflamatoria intestinal. Las respuestas inmunitarias contra sustancias ambientales normales generan *enfermedades alérgicas*, como el asma bronquial (v. capítulo 6). Dado que las reacciones autoinmunitarias y alérgicas se desencadenan de manera inapropiada contra antígenos normalmente inocuos, las reacciones no tienen propósito útil alguno, por lo que solo inducen enfermedades. Estas patologías pueden mostrar patrones morfológicos mixtos, con inflamación aguda y crónica, ya que se caracterizan por brotes inflamatorios repetidos. En las fases tardías predomina, a veces, la fibrosis.
- **Exposición prolongada a agentes potencialmente tóxicos, exógenos o endógenos.** Un ejemplo de sustancia exógena son las partículas de sílice, material inerte no degradable, que, cuando se inhala durante períodos prolongados, causa una enfermedad inflamatoria llamada *silicosis* (v. capítulo 15). La *ateroesclerosis* (v. capítulo 11) se considera un proceso inflamatorio crónico de la pared arterial inducido, al menos en parte, por producción excesiva y depósito en los tejidos de colesterol endógeno y otros lípidos.
- Ciertas formas de inflamación crónica pueden ser importantes en la patogenia de enfermedades que, habitualmente, no se consideran trastornos inflamatorios. Entre ellas se cuentan patologías degenerativas, como la enfermedad de Alzheimer, el síndrome metabólico y la diabetes de tipo 2 asociada al mismo, y ciertos cánceres en los que las reacciones inflamatorias favorecen el desarrollo tumoral. La función de la inflamación en estas alteraciones se trata en los capítulos correspondientes a cada una de ellas.

Características morfológicas

A diferencia de la inflamación aguda, manifestada a través de cambios vasculares, edema e infiltración predominantemente neutrófila, **la inflamación crónica se caracteriza por:**

- **Infiltración por células mononucleares,** como macrófagos, linfocitos y células plasmáticas (fig. 3-18).

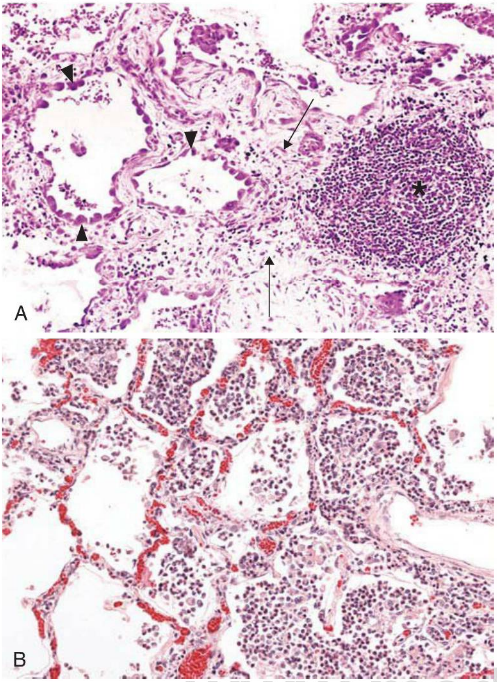


Figura 3-18 A. Inflamación crónica en el pulmón que muestra los tres rasgos histológicos característicos: 1) acumulación de células inflamatorias crónicas (*); 2) destrucción de parénquima (los alvéolos normales son reemplazados por espacios revestidos de epitelio cúbico, *puntas de flecha*), y 3) sustitución por tejido conjuntivo (fibrosis, *flechas*). **B.** En cambio, en la inflamación aguda del pulmón (bronconeumonía aguda), los neutrófilos llenan los espacios alveolares y los vasos sanguíneos están congestionados.

- **Destrucción de los tejidos,** inducida por el agente causal persistente o por células inflamatorias.
- **Intentos de curación** mediante reposición del tejido conjuntivo dañado, desarrollada mediante *angiogenia* (proliferación de pequeños vasos sanguíneos) y, en particular, *fibrosis.*

Dado que la angiogenia y la fibrosis son componentes también de la cicatrización de las heridas y la reparación de tejidos, serán analizadas más adelante en ese contexto.

Células y mediadores de la inflamación crónica

La combinación de infiltración de leucocitos, lesión tisular y fibrosis que caracteriza a la inflamación crónica es consecuencia de activación local de varios tipos celulares y de la producción de mediadores.

Papel de los macrófagos

Las células predominantes en la mayoría de las reacciones inflamatorias crónicas son los macrófagos. Estos contribuyen a la reacción secretando citocinas y factores de crecimiento, que actúan sobre diversas células, destruyendo los agentes invasores y tejidos extraños, y activando otras células, en especial linfocitos T. Los macrófagos son fagocitos especializados que actúan como filtros de partículas, microbios y células senescentes. Asimismo, funcionan como células efectoras que eliminan los microorganismos en las respuestas inmunitarias celular y humoral (v. capítulo 6). No obstante, también participan en otras funciones en la inflamación y la reparación. A continuación se analiza la biología básica de los macrófagos, incluyendo su desarrollo y sus respuestas funcionales.

Los macrófagos son células tisulares derivadas de células madre hematopoyéticas de médula ósea y de células progenitoras del saco vitelino y el hígado fetal durante el desarrollo inicial (fig. 3-19). Las células circulantes de esta estirpe se conocen como *monocitos.* Normalmente, los macrófagos están distribuidos de forma difusa en la mayoría de los tejidos conjuntivos. Además, se hallan en localizaciones específicas en órganos como el hígado (donde se denominan células de Kupffer), el bazo y los ganglios linfáticos (donde se llaman histiocitos sinusales), el sistema nervioso central (células microgliales) y los pulmones (macrófagos alveolares). En conjunto, estas células configuran el *sistema mononuclear fagocítico,* también conocido con el antiguo (e impreciso) nombre de sistema reticuloendotelial.

Los precursores comprometidos de la médula ósea dan lugar a monocitos, que pasan a la sangre, migran a varios tejidos y se diferencian para formar macrófagos. Este proceso es típico de los macrófagos en sitios de inflamación y en algunos tejidos, como los de la piel y tubo digestivo. La semivida de los monocitos sanguíneos es de en torno a 1 día, mientras que los macrófagos pueden sobrevivir meses o años. La mayoría de los macrófagos residentes en los tejidos, como los de la microglía, las células de Kupffer y los macrófagos alveolares, esplénicos y de los tejidos conjuntivos, pueden proceder del saco vitelino o el hígado fetal desde una fase muy temprana de la embriogenia, poblar los tejidos, mantenerse durante largos períodos en estado de equilibrio y reponerse, sobre todo por proliferación de células residentes. Como se ha indicado, en las reacciones inflamatorias, los monocitos comienzan a migrar al tejido extravascular más bien pronto, y en unas 48 h pueden ser el tipo celular predominante. La extravasación de monocitos es regulada por los mismos factores implicados en la migración de neutrófilos, es decir, moléculas de adhesión y mediadores químicos con propiedades quimiotácticas y activadoras.

Hay dos vías principales de activación de macrófagos, llamadas *clásica* y *alternativa* (fig. 3-20). Los estímulos que activan los macrófagos a través de estas vías y las funciones de las células activadas son muy distintos.

- La **activación de macrófagos clásica** es inducida por productos microbianos como las endotoxinas, que se vinculan a los TLR y otros sensores; por señales derivadas de linfocitos T, sobre todo la de la citocina IFN-γ, en respuestas inmunitarias; o por sustancias extrañas, como cristales y materia en partículas. Los macrófagos activados por la vía clásica (también llamados M1) producen NO y ERO, y aumentan las enzimas lisosómicas, todas las cuales mejoran su capacidad para inducir la muerte de los organismos ingeridos, a la vez que secretan citocinas estimuladoras de la inflamación. Estos macrófagos son importantes en la defensa del anfitrión contra microbios y en numerosas reacciones inflamatorias. Como se ha indicado con anterioridad en el contexto de la inflamación aguda y la activación de leucocitos, las mismas células activadas son capaces de lesionar los tejidos normales.
- La **activación de macrófagos alternativa** es inducida por citocinas distintas del IFN-γ, como la IL-4 y la IL-13, producidas por linfocitos T y otras células. Estos macrófagos no son microbicidas de manera activa, y las citocinas pue-

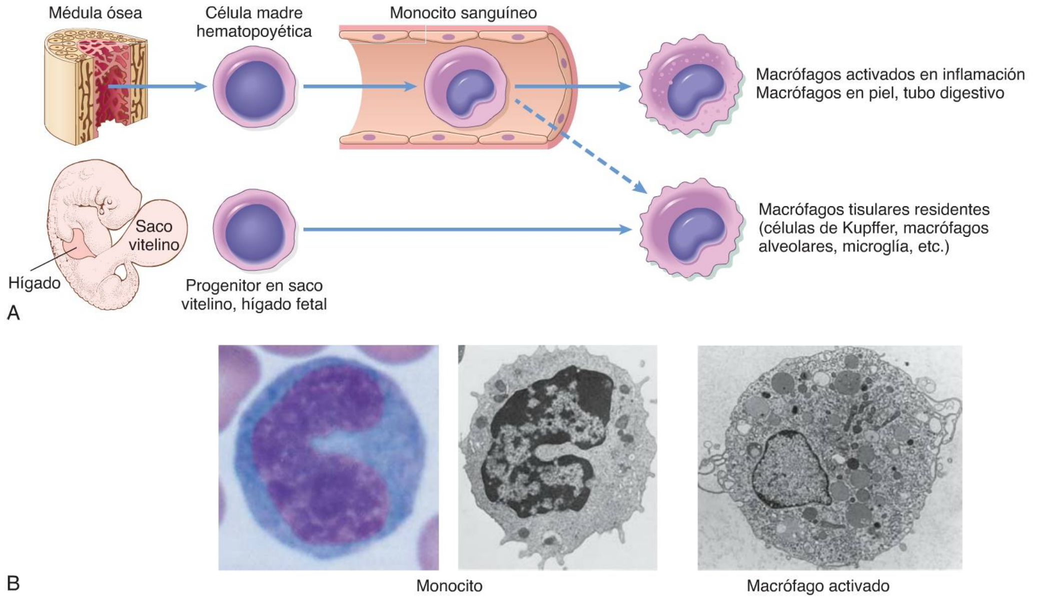


Figura 3-19 Maduración de fagocitos mononucleares. **A.** En estado de equilibrio, algunos macrófagos tisulares, como los de la microglía y los macrófagos alveolares, pueden derivar de precursores embrionarios y poblar los tejidos. El desarrollo de macrófagos a partir de precursores hematopoyéticos y monocitos es, en ocasiones, más patente cuando los macrófagos tisulares deben aumentarse o reemplazarse, por ejemplo, tras una lesión o durante la inflamación. **B.** Morfología de un monocito y un macrófago activado.

den, en realidad, inhibir la vía de activación clásica. Por el contrario, la función esencial de los macrófagos activados de forma alternativa (M2) es la reparación de los tejidos. Estas células secretan factores de crecimiento que favorecen la angiogenia, activan los fibroblastos y estimulan la síntesis de colágeno. Es probable que, en respuesta a la mayoría de los estímulos lesivos, la primera vía de activación sea la clásica, diseñada para destruir los agentes causales, mientras que la segunda sea la alternativa, encargada de iniciar la reparación tisular. En cualquier caso, en la mayoría de las reacciones inflamatorias, la secuencia precisa a este respecto no está bien documentada.

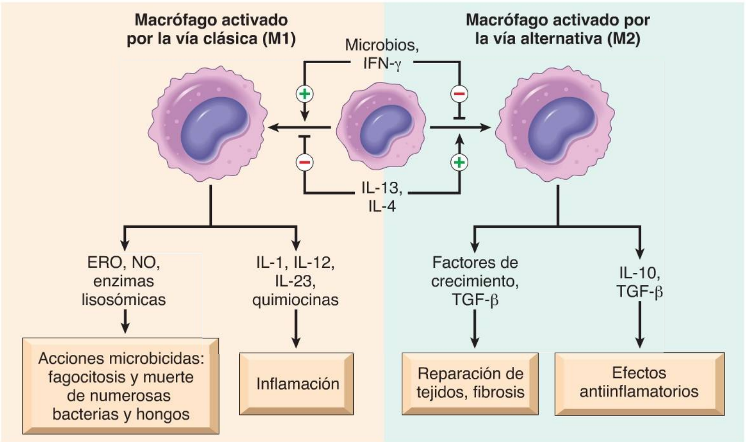


Figura 3-20 Activación de macrófagos clásica y alternativa. Diferentes estímulos activan los monocitos/macrófagos para que se desarrollen en poblaciones funcionalmente diferenciadas. Los macrófagos activados por la vía clásica son inducidos por productos microbianos y citocinas, especialmente IFN-γ. Estos fagocitan y destruyen los microbios y tejidos muertos y potencian las reacciones inflamatorias. Los macrófagos activados alternativamente son inducidos por otras citocinas y son importantes en la reparación de tejidos y la resolución de la inflamación.

Los productos de los macrófagos activados eliminan agentes lesivos, como los microbios, e inician el proceso de reparación, aunque también son responsables de buena parte de las lesiones tisulares en la inflamación crónica. Diversas funciones de los macrófagos son cruciales para el desarrollo y la persistencia de la inflamación crónica y las consiguientes lesiones de los tejidos.

- Los macrófagos, como el otro tipo de fagocitos, los neutrófilos, **ingieren y eliminan microbios y tejidos muertos.**
- Los macrófagos **inician, asimismo, el proceso de reparación de tejidos,** y participan en la formación de cicatriz y fibrosis, procesos tratados posteriormente en este capítulo.
- Los macrófagos **secretan mediadores de la inflamación,** como citocinas (TNF, IL-1, quimiocinas y otros) y eicosanoides, por lo que son esenciales para el comienzo y propagación de las reacciones inflamatorias.
- Los macrófagos **exponen antígenos a los linfocitos T y responden a señales procedentes de los mismos,** estableciendo un asa de retroalimentación para la defensa contra numerosos microbios, mediante respuestas inmunitarias mediadas por células. Estas interacciones se describen más adelante en este capítulo, en el análisis del papel de los linfocitos en la inflamación crónica, y más detalladamente en el capítulo 6, en el que se aborda la inmunidad mediada por células.

Su gran arsenal de mediadores hace que los macrófagos sean poderosos aliados en la defensa del cuerpo contra invasores no deseados, si bien esa misma dotación causa una considerable destrucción de tejidos cuando los macrófagos se activan de forma inapropiada o en exceso. Estas actividades de este tipo de células son la causa de que la destrucción celular sea uno de los signos identificativos de la inflamación crónica.

En determinadas situaciones, cuando el agente irritante es eliminado, los macrófagos terminan por desaparecer (muriendo o pasando a los vasos y ganglios linfáticos). En otras, su acumulación persiste, por su continuado reclutamiento a partir de la circulación y por proliferación local en el sitio de inflamación.

Papel de los linfocitos

Los microbios y otros antígenos ambientales activan los linfocitos T y B, que amplifican y propagan la inflamación crónica. Aunque la función más destacada de estos linfocitos es la de actuar como mediadores de la actividad adaptativa, que aporta defensa contra los patógenos infecciosos (v. capítulo 6), también están presentes a veces en la inflamación crónica y, cuando se activan, esta tiende a ser persistente y grave. Algunas de las reacciones inflamatorias crónicas más intensas, como la inflamación granulomatosa, descrita más adelante, dependen de la respuesta de los linfocitos, que puede conformar la población predominante en la inflamación crónica propia de las enfermedades autoinmunitarias y por hipersensibilidad.

Los linfocitos T y B estimulados por antígenos (efectores y de memoria) utilizan distintos pares de moléculas de adhesión (selectinas, integrinas y sus ligandos) y las quimiocinas para migrar a los sitios de inflamación. Las citocinas derivadas de los macrófagos activados, sobre todo TNF, IL-1 y quimiocinas, fomentan el reclutamiento de leucocitos, estableciendo las condiciones necesarias para la persistencia de la respuesta inflamatoria.

En virtud de su capacidad para secretar citocinas, los linfocitos T CD4+ favorecen la inflamación e influyen en la naturaleza de la reacción inflamatoria. Estos linfocitos T amplifican sustancialmente la reacción inflamatoria inicial inducida por reconocimiento de microbios y células muertas, como parte de la inmunidad innata. Hay tres subgrupos de linfocitos T CD4+ que secretan distintos tipos de citocinas y generan diferentes tipos de inflamación.

- Las células T_H1 producen la citocina IFN-γ, que activa los macrófagos por la vía clásica.
- Las células T_H2 secretan IL-4, IL-5 e IL-13, que reclutan y activan eosinófilos y son responsables de la vía alternativa de activación de macrófagos.
- Las células T_H17 secretan IL-17 y otras citocinas, que inducen secreción de las quimiocinas responsables del reclutamiento de neutrófilos (y monocitos) en la reacción.

Tanto las células T_H1 como las T_H17 intervienen en la defensa contra numerosos tipos de bacterias y virus y en las enfermedades autoinmunitarias. Las células T_H2 son importantes en la defensa contra los parásitos helmintos y en la inflamación alérgica. Estos subgrupos de linfocitos T y sus funciones se describen detalladamente en el capítulo 6.

Los linfocitos y los macrófagos interactúan de manera bidireccional, y estas interacciones desempeñan un papel importante en la propagación de la inflamación crónica (fig. 3-21). Los macrófagos exponen antígenos a los linfocitos T, expresan moléculas de membrana (coestimuladoras) y producen citocinas (IL-12 y otras), que estimulan las respuestas de los linfocitos T (v. capítulo 6). Por su parte, los linfocitos T activados producen citocinas, descritas con anterioridad, que reclutan y activan macrófagos, promoviendo mayores presentación de antígenos y secreción de citocinas. El resultado es un ciclo de reacciones celulares que aportan energía para el mantenimiento de la inflamación.

Los linfocitos B activados y las células plasmáticas productoras de anticuerpos están a menudo presentes en los focos de inflamación crónica. Los anticuerpos pueden ser específicos frente a antígenos extraños o autoantígenos en el lugar de la inflamación, o desarrollarse contra componentes tisulares alterados. Sin embargo, la especificidad e incluso la importancia de los anticuerpos en la mayoría de los trastornos inflamatorios crónicos no están claras.

En algunas reacciones inflamatorias crónicas, los linfocitos, células presentadoras de antígeno y células plasmáticas acumulados se agregan conjuntamente para formar tejidos linfáticos que se asemejan a ganglios linfáticos. Estos son los llamados *órganos linfoides terciarios*. Este tipo de *organogenia linfoide* se suele encontrar en la membrana sinovial de pacientes con artritis reumatoide de larga evolución y en la glándula tiroides de pacientes con tiroiditis de Hashimoto. Se ha propuesto que la formación local de órganos linfoides pueda perpetuar la reacción inmunitaria, aunque la significación real de tales estructuras no se ha concretado.

Otras células en la inflamación crónica

Otros tipos celulares pueden resultar importantes en la inflamación crónica inducida por determinados estímulos.

- Los **eosinófilos** son abundantes en las reacciones inmunitarias mediadas por IgE y en las infecciones parasitarias (fig. 3-22). Su reclutamiento depende de unas moléculas de adhesión similares a las utilizadas por los neutrófilos y de quimiocinas específicas (p. ej., eotaxina) derivadas de leucocitos y células epiteliales. Los eosinófilos presentan gránulos que contienen la *proteína básica principal*, una proteína altamente catiónica que es tóxica para los parásitos,

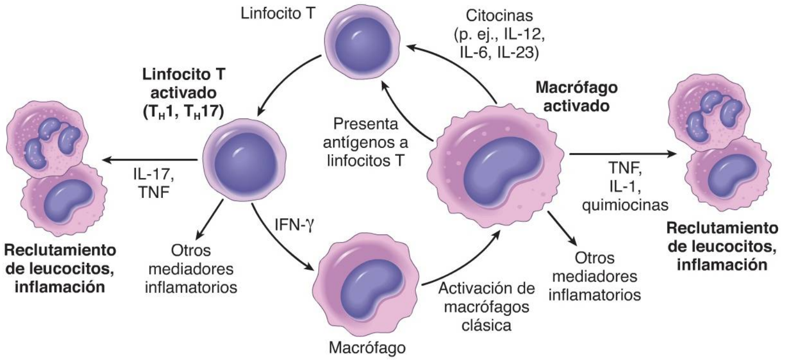


Figura 3-21 Interacciones macrófago-linfocito en la inflamación crónica. Los linfocitos T activados producen citocinas que reclutan macrófagos (TNF, IL-17, quimiocinas) y otras que activan esos macrófagos (IFN-γ). Por su parte, los macrófagos activados estimulan los linfocitos T presentando antígenos y por medio de citocinas, como IL-12.

pero que también causa lisis de células epiteliales en mamíferos. Tal es la razón por la que los eosinófilos resultan útiles en el control de infecciones parasitarias, aunque también contribuyen al desarrollo de lesión tisular en reacciones inmunitarias, como las alergias (v. capítulo 6).

- Los **mastocitos** se distribuyen ampliamente en los tejidos conjuntivos y participan en reacciones inflamatorias agudas y crónicas. En su superficie expresan el receptor (FcεRI), que se une a la porción Fc del anticuerpo IgE. En las reacciones de hipersensibilidad inmediata, los anticuerpos IgE ligados a los receptores para Fc de las células reconocen específicamente un antígeno, y las células se desgranulan y liberan mediadores, como histamina y prostaglandinas (v. capítulo 6). Este tipo de respuesta se produce durante las reacciones alérgicas frente a alimentos, venenos de insectos o fármacos, en ocasiones con resultados catastróficos (p. ej., shock anafiláctico). Los mastocitos también están presentes en reacciones de inflamación crónica y, como secretan múltiples citocinas, favorecen las reacciones inflamatorias en diferentes situaciones.
- Aunque los **neutrófilos** se consideran característicos de la inflamación aguda, muchas variantes de inflamación crónica, que duran meses, continúan mostrando un abundante número de neutrófilos, inducidos por microbios persistentes o por mediadores elaborados por los macrófagos activados y los linfocitos T. En las infecciones bacterianas crónicas óseas (osteomielitis), el exudado de neutrófilos puede persistir durante muchos meses. Los neutrófilos son también importantes en las lesiones crónicas causadas a nivel pulmonar por el consumo de tabaco y otros estímulos irritantes (v. capítulo 15). Esta pauta de inflamación se designa como *aguda sobre crónica*.

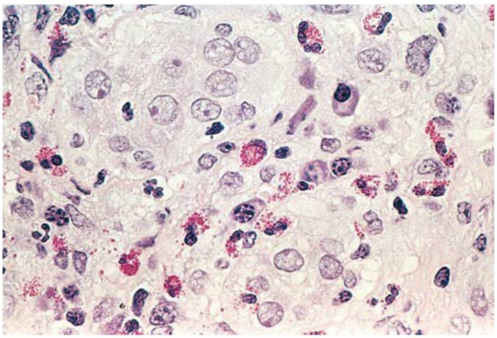


Figura 3-22 Foco de inflamación que contiene numerosos eosinófilos.

Inflamación granulomatosa

La inflamación granulomatosa es una forma de inflamación crónica caracterizada por cúmulos de macrófagos activados, a menudo con linfocitos T, y a veces asociada a necrosis central. La formación de granulomas es un intento por parte de la célula de contener a un agente causal que sea difícil de erradicar. Para ello a menudo se registra una intensa activación de linfocitos T, que conduce a activación de macrófagos, potencialmente inductora de lesión en tejidos normales. Los macrófagos activados pueden desarrollar un abundante citoplasma y comenzar a asemejarse a células epiteliales, por lo que se denominan *células epitelioides*. Algunos macrófagos se fusionan, formando *células gigantes* multinucleadas.

Hay dos tipos de granulomas, de diferente patogenia:

- Los **granulomas de cuerpo extraño** son causados por cuerpos extraños relativamente inertes, en ausencia de reacciones inmunitarias mediadas por linfocitos T. Estos granulomas se suelen formar en torno a materiales como talco (asociado al consumo de drogas por vía intravenosa) (v. capítulo 9), suturas u otras fibras, lo suficientemente grandes como para impedir la fagocitosis por parte de un macrófago y que no estimulan una respuesta inflamatoria o inmunitaria específica. Las células epitelioides y gigantes se yuxtaponen a la superficie del cuerpo extraño. Habitualmente, el material extraño es identificado en el centro del granuloma, en especial si se observa con luz polarizada, con la que presenta un aspecto refringente.
- Los **granulomas inmunitarios** son causados por diversos agentes, capaces de inducir una respuesta inmunitaria persistente mediada por linfocitos T. Este tipo de respuesta inmunitaria da lugar a granulomas generalmente cuando el agente inductor, por ejemplo un microbio persistente o un autoantígeno, es difícil de erradicar. En tales respuestas, los macrófagos activan los linfocitos T para producir citocinas, como la IL-2, que, a su vez, activa otros linfocitos T,

perpetuando la respuesta, o el IFN-γ, que activa macrófagos. No se ha determinado qué citocinas activadoras de macrófagos (IL-4 o IFN-γ) hacen que las células se transformen en epitelioides y gigantes multinucleadas.

MORFOLOGÍA

En las preparaciones habituales de hematoxilina y eosina (fig. 3-23), los macrófagos activados en los granulomas presentan un citoplasma granular rosado con bordes celulares no diferenciados, y se les llama **células epitelioides,** por su parecido con las de los epitelios. Los agregados de macrófagos epitelioides aparecen rodeados por una corona de linfocitos. Los granulomas más antiguos pueden tener un contorno de fibroblastos y tejido conjuntivo. Con frecuencia, aunque no siempre, en los granulomas se encuentran **células gigantes** multinucleadas, de entre 40 y 50 µm de diámetro, llamadas células gigantes de Langhans. Estas constan de una gran masa de citoplasma con numerosos núcleos y derivan de la fusión de múltiples macrófagos activados. En los granulomas asociados a ciertos organismos infecciosos (como *Mycobacterium tuberculosis*), una combinación de hipoxia y lesión mediada por radicales libres genera una zona central de necrosis. Macroscópicamente, esta área presenta un aspecto granular de consistencia similar a la del queso, por lo que se denomina **necrosis caseosa.** Al microscopio, el material necrótico aparece como un conjunto de residuos granulares eosinófilos amorfo y desestructurado, con pérdida completa de los detalles celulares. En la enfermedad de Crohn, la sarcoidosis y las reacciones a cuerpo extraño, los granulomas no suelen presentar centro necrótico, por lo que se designan como *no necrosantes.* La resolución de los granulomas va acompañada de fibrosis, a veces extensa.

Los granulomas son propios de ciertos estados patológicos específicos, en los que el reconocimiento del patrón granulomatoso es importante, ya que el número de trastornos que lo causan (algunos de ellos potencialmente mortales) es limitado (tabla 3-8). En un contexto de respuestas de linfocitos T persistentes a ciertos microbios (p. ej., *M. tuberculosis, Treponema pallidum* u hongos), las citocinas derivadas de los linfocitos T son responsables de la activación crónica de macrófagos y de la formación de granulomas. Los granulomas también se pueden desarrollar en determinadas enfermedades inflamatorias inmunomediadas, sobre todo en la de Crohn, que es un tipo de enfermedad inflamatoria intestinal que en EE. UU. es una importante causa de inflamación granulomatosa, y en una enfermedad de etiología desconocida llamada *sarcoidosis.* **La tuberculosis es el prototipo de enfermedad granulomatosa causada por infección y siempre debe ser descartada como posible causa cuando se identifican granulomas.** En ella, el granuloma se llama *tubérculo.* Los patrones morfológicos de las distintas enfermedades granulomatosas pueden ser lo bastante distintos como para que un patólogo experimentado establezca un diagnóstico razonablemente preciso (v. tabla 3-8). Sin embargo, existen ciertas presentaciones atípicas en las que siempre es necesario identificar el agente etiológico específico, mediante tinciones especiales de organismos (p. ej., tinciones acidorresistentes para los bacilos en la tuberculosis), métodos de cultivo (p. ej., en las lesiones por tuberculosis o fúngicas), técnicas moleculares (p. ej., reacción en cadena de la polimerasa en la tuberculosis) o estudios serológicos (p. ej., en la sífilis).

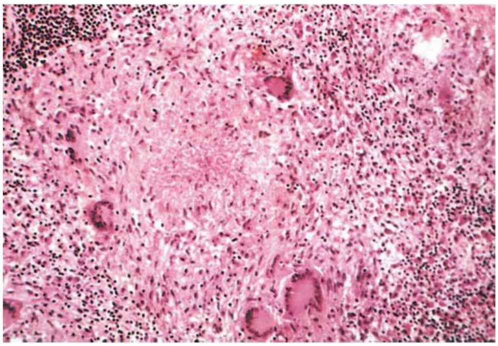


Figura 3-23 Típico granuloma tuberculoso que muestra un área de necrosis central rodeada de múltiples células gigantes de tipo Langhans, células epitelioides y linfocitos.

Tabla 3-8 Ejemplos de enfermedades con inflamación granulomatosa

Enfermedad	Causa	Reacción tisular
Tuberculosis	*Mycobacterium tuberculosis*	Granuloma caseoso (tubérculo): focos de macrófagos inactivados (células epitelioides), bordeado por linfoblastos, linfocitos, histiocitos, ocasionales células gigantes de Langhans; necrosis central con restos granulares amorfos; bacilos acidorresistentes
Lepra	*Mycobacterium leprae*	Bacilos acidorresistentes en macrófagos; granulomas no necrosantes
Sífilis	*Treponema pallidum*	Goma: lesión microscópica o apreciable a simple vista que engloba pared de histiocitos; infiltrado de células plasmáticas; las células centrales están necróticas, sin pérdida de contorno celular
Enfermedad por arañazo de gato	Bacilos gramnegativos	Granuloma redondeado o estrellado que contiene restos granulares centrales y neutrófilos reconocibles; células gigantes infrecuentes
Sarcoidosis	Etiología desconocida	Granulomas no necrosantes con abundantes macrófagos activados
Enfermedad de Crohn (enfermedad intestinal inflamatoria)	Reacción inmunitaria contra bacterias intestinales, posiblemente autoantígenos	Ocasionales granulomas no necrosantes en la pared intestinal, con denso infiltrado inflamatorio crónico

CONCEPTOS CLAVE

Inflamación crónica

- La inflamación crónica es una respuesta prolongada del anfitrión ante estímulos persistentes.
- Es causada por microbios que se resisten a la eliminación, por respuestas inmunitarias a autoantígenos o antígenos ambientales, y por ciertas sustancias tóxicas (p. ej., la sílice); es un fenómeno subyacente a numerosas enfermedades de importancia clínica.
- Se caracteriza por coexistencia de inflamación, lesión tisular, intento de reparación mediante cicatrización y respuesta inmunitaria.

- El infiltrado celular consta de macrófagos, linfocitos, células plasmáticas y otros leucocitos.
- Es mediada por citocinas producidas por macrófagos y linfocitos (sobre todo, linfocitos T): las interacciones bidireccionales entre estas células tienden a amplificar y prolongar la reacción inflamatoria.
- La inflamación granulomatosa es un patrón de inflamación crónica inducida por activación de linfocitos T y macrófagos en respuesta a un agente resistente a la erradicación.

Efectos sistémicos de la inflamación

Aun estando localizada, la inflamación se asocia a reacciones sistémicas inducidas por citocinas, que, en conjunto, conforman la llamada *respuesta de fase aguda.* Cualquiera que haya sufrido un brote grave de una infección vírica (p. ej., una gripe) ha experimentado las manifestaciones sistémicas de la inflamación aguda. Estos cambios corresponden a las reacciones frente a las citocinas cuya producción es estimulada por productos bacterianos, como los LPS, y por otros estímulos inflamatorios. **Las citocinas TNF, IL-1 e IL-6 son importantes mediadores de la reacción de fase aguda; otras citocinas, como los interferones de tipo I, también contribuyen a dicha reacción.**

La respuesta de fase aguda consiste en diversas alteraciones patológicas:

- La **fiebre,** caracterizada por una elevación de la temperatura corporal, en general de 1 a 4 °C, es una de las manifestaciones más destacadas de la respuesta de fase aguda, especialmente cuando la inflamación se asocia a infección. Las sustancias inductoras de fiebre se conocen como *pirógenos.* El aumento de la temperatura corporal es causado por prostaglandinas producidas en las células vasculares y perivasculares del hipotálamo. Productos bacterianos, como los LPS (llamados *pirógenos exógenos*), estimulan los leucocitos para que liberen citocinas como la IL-1 y el TNF (los denominados *pirógenos endógenos*), que, a su vez, incrementan la producción de las enzimas que convierten el AA en prostaglandinas (ciclooxigenasas). En el hipotálamo, las prostaglandinas, singularmente la PGE_2, estimulan la producción de neurotransmisores, que reconfiguran el punto de ajuste de la temperatura al alza. Los AINE, incluido el ácido acetilsalicílico, reducen la fiebre, inhibiendo la síntesis de prostaglandinas. Se ha constatado que la temperatura corporal elevada ayuda a los anfibios a prevenir infecciones bacterianas, y se da por sentado que la fiebre es una respuesta de protección del anfitrión también en mamíferos, aunque el mecanismo implicado no se conoce. Una posible hipótesis es que la fiebre origine proteínas de choque térmico que refuerzan las respuestas de los linfocitos a los antígenos microbianos.
- Las **proteínas de fase aguda** son proteínas plasmáticas, sintetizadas mayoritariamente en el hígado, cuyas concentraciones en plasma pueden multiplicarse por varios cientos como parte de la respuesta a los estímulos inflamatorios. Tres de las mejor conocidas son la proteína C reactiva (CRP), el fibrinógeno y la proteína amiloide A sérica (SAA). La síntesis de estas moléculas en los hepatocitos es estimulada por citocinas, especialmente IL-6 (para la CRP y el fibrinógeno), e IL-1 o TNF (para SAA). Numerosas proteínas de fase aguda, como la CRP y la SAA, se unen a las paredes de las células microbianas, pudiendo actuar como opsoninas y fijando el complemento. Asimismo, se fijan a la cromatina, lo que tal vez ayuda a eliminar los núcleos de las células necróticas. El fibrinógeno se une a los eritrocitos y hace que estos formen pilas, que sedimentan más rápidamente por gravedad que los eritrocitos aislados. Esta es la base para medir la *velocidad de sedimentación eritrocítica,* una prueba sencilla que evalúa la respuesta inflamatoria a cualquier estímulo. Las proteínas de fase aguda tienen efectos beneficiosos durante la inflamación aguda, aunque su producción prolongada (sobre todo de SAA) en estados de inflamación crónica causa *amiloidosis secundaria* (v. capítulo 6). Se ha propuesto que las concentraciones séricas elevadas de CRP son posibles indicadores de aumento del riesgo de infarto de miocardio en pacientes con enfermedad arterial coronaria. También se ha planteado la posibilidad de que la inflamación asociada a las placas de ateroesclerosis en las arterias coronarias predisponga a trombosis y al consiguiente infarto. Otro péptido cuya producción está incrementada en la respuesta de fase aguda es el péptido regulador del hierro *hepcidina.* Las concentraciones plasmáticas de hepcidina elevadas de forma crónica reducen la disponibilidad de hierro y son responsables de la anemia asociada a la inflamación crónica (v. capítulo 14).
- La **leucocitosis** es frecuente en las reacciones inflamatorias, especialmente en las provocadas por una infección bacteriana. El recuento de leucocitos suele ascender hasta 15.000 o 20.000 células/ml, aunque a veces llega a cifras excepcionalmente elevadas, de entre 40.000 y 100.000 células/ml. Estas elevaciones extremas se designan como *reacciones leucemoides,* ya que son similares a los recuentos leucocíticos que se registran en la leucemia, de la que deben distinguirse. Inicialmente, la leucocitosis se produce por aceleración de la liberación de células a partir de la reserva posmitótica de la médula ósea (causada por citocinas, como IL-1 y TNF) y, en consecuencia, se asocia a elevación del número de neutrófilos inmaduros en sangre, lo que se conoce como *desviación a la izquierda.* La infección prolongada también da lugar a proliferación de precursores en la médula ósea, por aumento de la producción de factores estimulantes de colonias. Así pues, la producción de leucocitos en la médula ósea aumenta para compensar la pérdida de estas células en la reacción inflamatoria (v. también el análisis de la leucocitosis del capítulo 13). La mayoría de las infecciones bacterianas inducen una elevación del recuento sanguíneo de neutrófilos, llamada *neutrofilia.* Infecciones víricas, como la mononucleosis infecciosa, la parotiditis y la rubéola, condicionan un aumento absoluto del número de linfocitos *(linfocitosis).* En ciertas alergias e infestaciones parasitarias se registra un incremento del número absoluto de eosinófilos, es decir, *eosinofilia.* Determinadas infecciones (fiebre tifoidea y algunas infecciones víricas, por rickettsias o por protozoos) se asocian, en cambio, a una disminución del número de leucocitos circulantes *(leucopenia).*
- Otras manifestaciones de la respuesta de fase aguda son aumento del pulso y la presión arterial; reducción de la sudoración, principalmente por redireccionamiento del flujo del lecho vascular cutáneo a lechos más profundos, a fin de minimizar la pérdida de calor; escalofríos intensos; temblores por sensación de frío (búsqueda de calor); anorexia, somnolencia y malestar general, probablemente por los efectos de las citocinas en las células cerebrales.
- En las infecciones bacterianas graves *(sepsis),* la gran cantidad de bacterias y de sus productos en la sangre estimula la producción de ingentes cantidades de diversas citocinas, sobre todo TNF e IL-1. Las altas concentraciones de citocinas en sangre generan varias manifestaciones clínicas generalizadas, como coagulación intravascular diseminada, shock

hipotensivo y trastornos metabólicos, como resistencia a la insulina e hiperglucemia. Esta tríada clínica, conocida como *shock séptico,* se analiza con detalle en el capítulo 4.

CONCEPTOS CLAVE

Efectos sistémicos de la inflamación

- Fiebre: las citocinas (TNF, IL-1) estimulan la producción de prostaglandinas en el hipotálamo.
- Producción de proteínas de fase aguda: proteína C reactiva y otras, síntesis estimulada por citocinas (IL-6, otras) que actúa sobre los hepatocitos.
- Leucocitosis: las citocinas (factores estimuladores de colonias) estimulan la producción de leucocitos a partir de precursores de la médula ósea.
- En algunas infecciones graves, shock séptico: descenso de la presión arterial, coagulación intravascular diseminada, trastornos metabólicos; inducido por concentraciones elevadas de TNF y otras citocinas.

La inflamación excesiva es la causa subyacente de numerosas enfermedades humanas, descritas a lo largo de esta obra. Por su parte, la inflamación insuficiente es responsable de una mayor sensibilidad a las infecciones. La principal causa de inflamación insuficiente es la carencia de leucocitos secundaria a la sustitución de la médula ósea por leucemias y tumores metastásicos, a la depresión de la médula ósea por tratamientos contra el cáncer y al rechazo del injerto. Las anomalías genéticas hereditarias de la adhesión de leucocitos y la función microbicida son infrecuentes, pero aportan una sustancial información; se tratan en el capítulo 6, en el marco de las inmunodeficiencias. Las carencias en el sistema del complemento ya se han mencionado previamente y se describen más en profundidad en el capítulo 6.

A continuación se analizará el proceso de reparación, consistente en una respuesta curativa a la destrucción de tejidos debida a causas tanto inflamatorias como no inflamatorias.

Reparación de tejidos

Perspectiva general de la reparación de tejidos

El término reparación, a veces cicatrización, hace referencia al restablecimiento de la arquitectura y la función tisulares tras una lesión. Por convención, el concepto de *reparación* se suele asociar a tejidos parenquimatosos y conjuntivos, en tanto que el de *cicatrización* se relaciona con los epitelios superficiales, si bien esta distinción no tiene base biológica, por lo que en este texto se utilizarán ambos indistintamente. La capacidad de reparar el daño causado por las agresiones y la inflamación es esencial para la supervivencia de un organismo. Así pues, la respuesta inflamatoria a los microbios y los tejidos lesionados no solo sirve para eliminar estos agentes perjudiciales, sino que también pone en funcionamiento el proceso de reparación.

La reparación de tejidos dañados tiene lugar a través de dos tipos de reacciones: la regeneración por proliferación de células residuales (no lesionadas) y la maduración de células madre adultas (o tisulares), y el depósito de tejido conjuntivo para formar una cicatriz (fig. 3-24).

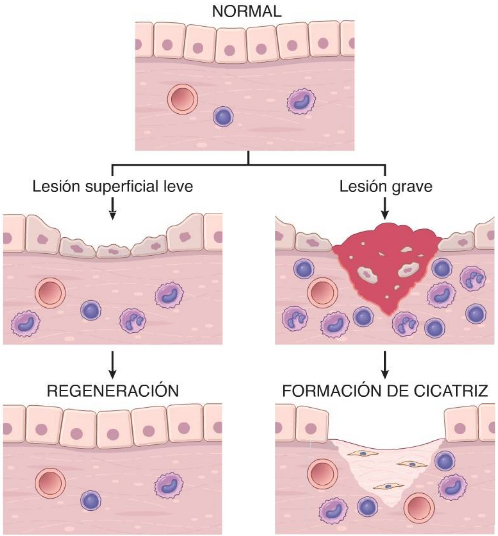


Figura 3-24 Mecanismos de reparación de tejidos: regeneración y formación de cicatriz. Tras una lesión leve, que daña el epitelio, pero no el tejido subyacente, la resolución tiene lugar por regeneración, mientras que, tras una lesión más grave, con afectación del tejido conjuntivo, la reparación se produce por formación de cicatriz.

- **Regeneración.** Algunos tejidos son capaces de reemplazar los componentes dañados y, esencialmente, de recuperar el estado normal, mediante el proceso denominado *regeneración.* La regeneración se produce por proliferación de las células que han sobrevivido a la lesión y que mantienen la capacidad de proliferar, por ejemplo, en la rápida división del epitelio de la piel o el intestino y en ciertos órganos parenquimatosos, como el hígado. En otros casos, las células madre adultas contribuyen a la restauración de los tejidos dañados. Sin embargo, los mamíferos tienen una capacidad limitada a la hora de restaurar los tejidos y órganos dañados, y solo algunos componentes de la mayoría de los tejidos son capaces de restablecerse a sí mismos por completo.
- **Depósito de tejido conjuntivo (formación de cicatriz).** Si los tejidos lesionados no son capaces de restablecerse por completo, o si las estructuras de soporte del tejido están gravemente dañadas, la reparación se lleva a cabo por aposición de tejido conjuntivo (fibroso), proceso que puede dar lugar a formación de una cicatriz. Aunque la cicatriz fibrosa no es normal, ofrece suficiente estabilidad estructural, de modo que el tejido lesionado suele ser capaz de funcionar. El término *fibrosis* se emplea habitualmente para describir el depósito extenso de colágeno que se registra en pulmones, hígado, riñón y otros órganos, como consecuencia de la inflamación crónica o, en el miocardio, tras una necrosis isquémica extensa (infarto). Cuando la fibrosis se desarrolla en un espacio tisular ocupado por exudado inflamatorio, el proceso se denomina *organización* (como en la neumonía en organización que afecta al pulmón).

Después de lesiones de muchos tipos, tanto la regeneración como la formación de cicatriz contribuyen en distintos grados a la reparación final. Los dos procesos conllevan proliferación de diferentes células y estrechas interacciones entre las células y la matriz extracelular (MEC). En primer lugar analizaremos los mecanismos generales de proliferación y regeneración celular y, a continuación, las características más relevantes de

la regeneración y la curación mediante formación de cicatriz, concluyendo con una descripción de la cicatrización de heridas cutáneas y la fibrosis de órganos parenquimatosos, como ejemplos del proceso de reparación.

Regeneración de células y tejidos

La regeneración de células y tejidos lesionados implica proliferación celular, promovida por factores de crecimiento y estrechamente dependiente de la integridad de la matriz extracelular y del desarrollo de células maduras a partir de células madre. Antes de describir algunos ejemplos de reparación por regeneración, se abordan los principios generales de la proliferación celular.

Proliferación celular: señales y mecanismos de control

Durante la reparación tisular proliferan distintos tipos de células. Entre ellos se cuentan los residuos del tejido lesionado (que intentan recuperar su estructura normal), células endoteliales vasculares (para crear nuevos vasos que aporten los nutrientes necesarios para el proceso de reparación) y fibroblastos (fuentes de tejido fibroso que forma la cicatriz para rellenar los defectos que no se puedan corregir por regeneración).

La capacidad de los tejidos para repararse a sí mismos viene determinada, en parte, por su capacidad regenerativa intrínseca. Según este criterio, los tejidos del cuerpo se dividen en tres grupos.

- **Tejidos lábiles (en continua división).** Las células de estos tejidos se destruyen y se reponen continuamente, por maduración a partir de células madre adultas y por proliferación de células maduras. Entre las células lábiles se cuentan las hematopoyéticas de la médula ósea y la mayoría de los epitelios superficiales, como las de los epitelios escamosos de piel, cavidad oral, vagina y cuello uterino; los epitelios cúbicos de los conductos que drenan los órganos exocrinos (p. ej., glándulas salivales, páncreas, vías biliares); el epitelio cilíndrico de tubo digestivo, útero y trompas de Falopio, y el epitelio de transición de las vías urinarias. Estos tejidos se pueden regenerar fácilmente después de la lesión, en la medida en la que esté preservada la reserva de células madre.
- **Tejidos estables.** Las células de estos tejidos están en reposo (en la fase G_0 del ciclo celular) y presentan una mínima actividad proliferativa en estado normal. Sin embargo, son capaces de dividirse en respuesta a lesión o pérdida de masa tisular. Las células estables conforman el parénquima de la mayoría de los órganos sólidos, como hígado, riñón y páncreas. También incluyen células endoteliales, fibroblastos y células de músculo liso. Su proliferación es particularmente importante en la cicatrización de heridas. Con excepción de los hepáticos, los tejidos estables tienen una capacidad de regeneración limitada tras una lesión.
- **Tejidos permanentes.** Se considera que las células de estos tejidos están diferenciadas terminalmente y que no son proliferativas en la vida posnatal. La mayoría de las neuronas y de las células de músculo cardíaco pertenecen a esta categoría. En consecuencia, las lesiones de cerebro o corazón son irreversibles y originan una cicatriz, puesto que las neuronas y los miocitos cardíacos no se regeneran. En algunas áreas del cerebro adulto se registran replicación y diferenciación limitadas de células madre, y existen ciertas evidencias de que las células del músculo cardíaco pueden proliferar después de la necrosis miocárdica. No obstante, cualquiera que sea la capacidad de proliferación en estos tejidos, resulta insuficiente para la regeneración de tejidos tras la lesión. El músculo esquelético se suele clasificar como tejido permanente, aunque las células satélite unidas a la vaina del endomisio aportan cierta capacidad de regeneración del músculo. En los tejidos permanentes, la reparación predominante es la formación de cicatriz.

Aunque se cree que la mayoría de los tejidos maduros contienen proporciones variables de células de división continuada, células en reposo con capacidad para reincorporarse al ciclo celular y células que no se dividen, en realidad resulta difícil cuantificar sus proporciones en cualquier tejido. Actualmente se sabe que la proliferación celular es una de las vías de la regeneración, y que las células madre contribuyen sustancialmente al desarrollo de este proceso.

La proliferación celular es regida por señales aportadas por factores de crecimiento y procedentes de la matriz extracelular. Se han descrito numerosos factores de crecimiento, algunos de los cuales actúan sobre múltiples tipos celulares, mientras que otros son selectivos para determinadas células (v. capítulo 1, tabla 1-1). Es característico que los factores de crecimiento sean producidos por células próximas al lugar de la lesión. Las principales fuentes de dichos factores son los macrófagos activados por la lesión tisular, aunque algunos de ellos también son originados por células epiteliales y del estroma. Varios factores de crecimiento se fijan a las proteínas de la MEC y son liberados en concentraciones elevadas. Todos ellos activan vías de señalización que, en última instancia, inducen producción de proteínas participantes en la conducción de las células a lo largo del ciclo celular y otras que liberan bloques en dicho ciclo (puntos de control) (v. capítulo 1). Además de responder a los factores de crecimiento, las células utilizan integrinas para unirse a las proteínas de la MEC, y las señales emitidas por dichas integrinas pueden estimular también la proliferación celular.

En el proceso de regeneración, la proliferación de células residuales se ve complementada por el desarrollo de células maduras formadas a partir de células madre. En el capítulo 1 se presentan los principales tipos de células madre. En los adultos, las células madre más importantes para la regeneración tras una lesión son las células madre adultas. Se trata de células que viven en nichos especializados, y se cree que las lesiones desencadenan señales en estos nichos que activan las células madre latentes para que proliferen y se diferencien, dando paso a células maduras que repueblan el tejido lesionado.

Mecanismos de regeneración de tejidos

La importancia de la regeneración en la sustitución de tejidos lesionados es variable, según los tipos de tejidos y la gravedad de la lesión.

- En tejidos lábiles, como los epitelios del tubo digestivo y la piel, las células lesionadas son rápidamente reemplazadas, gracias a la proliferación de células residuales y diferenciación de células madre adultas, siempre que la membrana basal subyacente esté intacta. Los factores de crecimiento implicados en estos procesos no están bien definidos. La pérdida de células sanguíneas es corregida por proliferación de células madre hematopoyéticas en la médula ósea y en otros tejidos, en un proceso dirigido por factores de crecimiento denominados factores estimuladores de colonias (CSF), originados como respuesta al escaso número de células de la sangre.
- La regeneración tisular puede tener lugar en órganos parenquimatosos con poblaciones celulares estables, aunque, con excepción del hígado, se trata siempre de un proceso limitado. El páncreas, las glándulas suprarrenales, el tiroides y los pulmones tienen cierta capacidad regenerativa. La extir-

pación quirúrgica de un riñón genera en el riñón remanente una respuesta compensatoria, que consiste tanto en hipertrofia como en hiperplasia de las células de los conductos proximales. Los mecanismos que subyacen a esta respuesta no se conocen, pero probablemente se asocian a producción local de factores de crecimiento y a interacciones de las células con la MEC. La gran capacidad del hígado para regenerarse lo ha convertido en un valioso modelo de estudio de este proceso, según se indica más adelante.

El restablecimiento de la estructura tisular normal solo se produce cuando el tejido residual está estructuralmente intacto, como sucede tras una resección quirúrgica parcial. En cambio, si todo el tejido está dañado por infección o inflamación, la regeneración es incompleta y va acompañada de cicatrización. Por ejemplo, la destrucción extensa del hígado, con colapso del entramado de fibras de reticulina, como sucede en el absceso hepático, da lugar a formación de cicatriz, aunque el resto de las células hepáticas tengan capacidad para regenerarse.

Regeneración hepática

El hígado humano tiene una gran capacidad de regeneración, tal como se aprecia en su crecimiento tras una hepatectomía parcial, efectuada para resecar un tumor o para un trasplante de donante vivo. La imagen mitológica de la regeneración del hígado se asocia a la figura de Prometeo, cuyo hígado era devorado cada día por un águila enviada por Zeus, como castigo por haber robado el secreto del fuego, si bien se regeneraba durante la noche. La realidad, aunque menos dramática, es, no obstante, ciertamente sorprendente.

La regeneración del hígado tiene lugar por medio de dos mecanismos principales: la proliferación de los hepatocitos remanentes y la repoblación a partir de células progenitoras. El papel predominante de uno u otro depende de la naturaleza de la lesión.

- **Proliferación de hepatocitos tras una hepatectomía parcial.** En humanos, la resección de hasta el 90% del hígado se puede corregir mediante proliferación de los hepatocitos residuales. Este modelo clásico de regeneración tisular se ha utilizado experimentalmente para estudiar el inicio y el control del proceso.

  La proliferación de hepatocitos en el hígado en regeneración es estimulada por las acciones combinadas de las citocinas y de los factores de crecimiento polipeptídicos. El proceso se desarrolla en diferentes etapas (fig. 3-25). En la primera, de *sensibilización previa,* se producen citocinas, como la IL-6, sobre todo por las células de Kupffer; estas actúan sobre los hepatocitos para hacer que las células parenquimatosas puedan recibir señales de los factores de crecimiento y responder a ellas. En la segunda, o *fase de los factores de crecimiento,* factores como el HGF y el TGF-α, producidos por numerosos tipos de células, actúan sobre los hepatocitos sensibilizados a fin de estimular el metabolismo celular y la entrada de células en el ciclo celular. Dado que los hepatocitos se hallan en estado latente, pasan varias horas hasta que entran en dicho ciclo, progresando de las fases G_0 y G_1 hasta la fase S, de replicación de ADN. Casi todos los hepatocitos se replican durante la regeneración hepática subsiguiente a una hepatectomía parcial. La oleada de replicación de los hepatocitos va seguida de la replicación de las células no parenquimatosas (células de Kupffer, endoteliales y estrelladas). Durante la fase de replicación de los hepatocitos se activan más de 70 genes, entre ellos los que codifican los factores de transcripción, los reguladores del ciclo celular, los reguladores del metabolismo energético y muchos otros. En la fase final, la *terminación,* los hepatocitos vuelven al estado de reposo. La naturaleza de las señales de detención del proceso no se conoce, aunque es probable que en él se vean implicadas las citocinas antiproliferativas de la familia TGF-β.

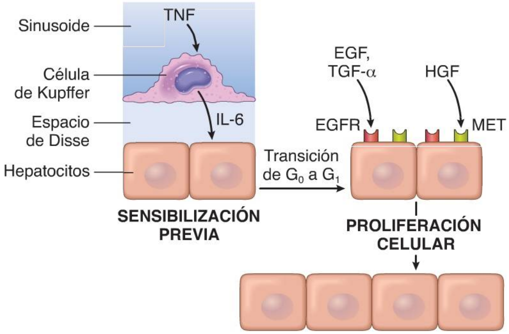


Figura 3-25 Regeneración hepática por proliferación de hepatocitos. Tras una hepatectomía parcial, el hígado se regenera por proliferación de las células supervivientes. El proceso se produce en fases, que comprenden la de sensibilización previa, seguida de la proliferación de factores de crecimiento. En la imagen se muestran las principales señales implicadas en estos pasos. Una vez restablecida la masa del hígado, la proliferación cesa (no se muestra).

- **Regeneración hepática a partir de células progenitoras.** En situaciones en las que la capacidad proliferativa de los hepatocitos está deteriorada, como tras una lesión o inflamación hepática crónica, las células progenitoras del hígado contribuyen a la repoblación. En roedores, estas células progenitoras han recibido el nombre de *células ovales,* por la forma de sus núcleos. Algunas de estas células progenitoras residen en nichos especializados llamados *conductos de Hering,* en los que los canalículos biliares se conectan con los conductos biliares mayores. Las señales que dirigen la proliferación de células progenitoras y su diferenciación en hepatocitos maduros son objeto de una activa investigación.

CONCEPTOS CLAVE

Reparación por regeneración

- Los tejidos se clasifican como lábiles, estables y permanentes, en función de la capacidad proliferativa de sus células.
- Los tejidos de división continua (lábiles) contienen células madre, que se diferencian para reponer las células perdidas y mantener la homeostasis de los tejidos.
- La proliferación de células es controlada por el ciclo celular y es estimulada por factores de crecimiento e interacciones de las células con la matriz extracelular.
- La regeneración del hígado es un ejemplo clásico de reparación por regeneración. Es estimulada por citocinas y factores de crecimiento, producidos en respuesta a la pérdida de masa hepática y a la inflamación. En diferentes situaciones, la regeneración puede producirse por proliferación de hepatocitos supervivientes o por repoblación a partir de células progenitoras.

Reparación por depósito de tejido conjuntivo

Cuando la reparación no puede realizarse solo mediante regeneración, es posible proceder a reponer las células lesionadas con tejido conjuntivo, dando lugar a la formación de

una cicatriz, o combinar la regeneración de algunas células residuales y la formación de cicatriz. Como se ha indicado anteriormente, la cicatrización puede tener lugar si la lesión tisular es grave o crónica y causa daño en las células parenquimatosas y los epitelios, así como en la red de tejido conjuntivo, o si las células que no se dividen resultan lesionadas. A diferencia de la regeneración, que conlleva restablecimiento de los componentes del tejido, la formación de cicatriz es una respuesta que «parchea» el tejido, más que restaurarlo. El término *cicatriz* se usa con mayor frecuencia en relación con la *cicatrización de heridas* en la piel, aunque también se emplea para describir la sustitución de células parenquimatosas en cualquier tejido por colágeno, como sucede en el corazón después de un infarto de miocardio.

Pasos en la formación de cicatriz

La reparación mediante depósito de tejido conjuntivo consiste en una serie de procesos secuenciales que suceden a la lesión tisular y a la respuesta inflamatoria (fig. 3-26):

- La **angiogenia** es la formación de nuevos vasos sanguíneos que aportan los nutrientes y el oxígeno necesarios para el proceso de reparación. Los vasos recién formados son permeables, debido a las uniones interendoteliales incompletas y a que el VEGF, el factor de crecimiento que regula la angiogenia, incrementa la permeabilidad vascular. Ello es, en parte, la causa del edema que puede persistir en las heridas que están cicatrizando mucho después de que la respuesta inflamatoria aguda haya remitido.
- **Formación de tejido de granulación.** La migración y proliferación de fibroblastos y el depósito de tejido conjuntivo laxo, junto con los vasos y los leucocitos entremezclados, forman el *tejido de granulación*, término derivado de su apariencia macroscópica rosada, blanda y granular, como la observada bajo la costra de una herida cutánea. Su aspecto histológico se caracteriza por proliferación de fibroblastos y nuevos capilares, finos y de pared delgada (angiogenia), en una matriz extracelular laxa, a menudo con células inflamatorias mezcladas, principalmente macrófagos (fig. 3-27*A*). El tejido de granulación invade progresivamente el sitio de lesión, y la cantidad del mismo que se forma depende del tamaño del defecto de tejido creado por la herida y de la intensidad de la inflamación.
- **Remodelación del tejido conjuntivo.** La maduración y reorganización del tejido conjuntivo (remodelación) genera una *cicatriz* fibrosa estable. La cantidad de tejido conjuntivo aumenta en el tejido de granulación, dando lugar, en última instancia, a formación de una cicatriz (fig. 3-27*B*), que puede remodelarse con el tiempo.

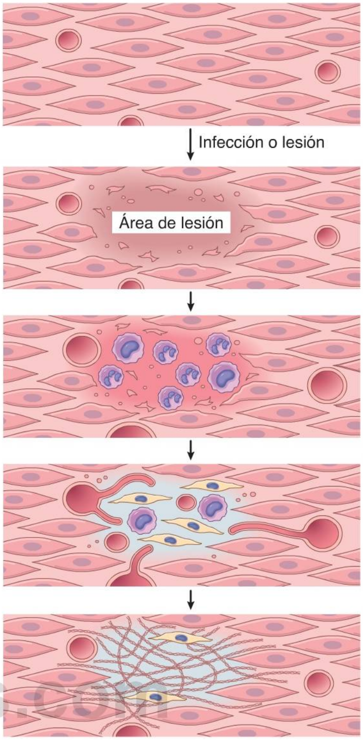


Figura 3-26 Etapas en la reparación mediante formación de cicatriz. La lesión de un tejido como el muscular (que tiene capacidad de regeneración limitada) primero induce inflamación, que elimina las células muertas y microbios, si los hay. Ello va seguido de formación de tejido de granulación vascularizado y, a continuación, de depósito de matriz extracelular para formar la cicatriz.

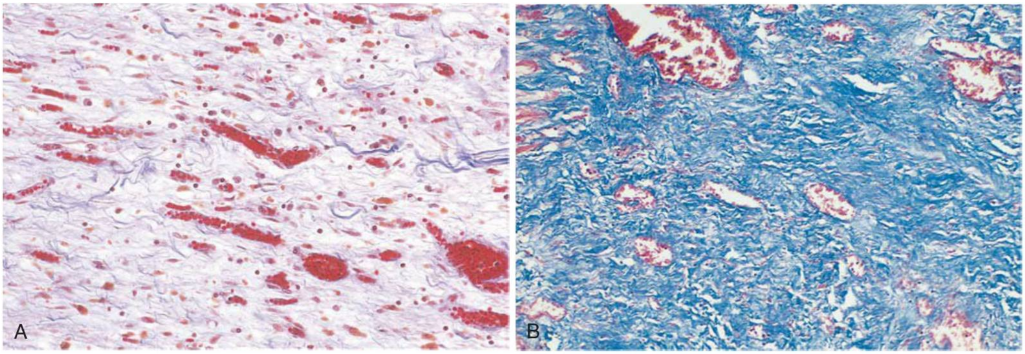


Figura 3-27 **A.** Tejido de granulación que muestra numerosos vasos sanguíneos, edema y matriz extracelular laxa, con ocasionales células inflamatorias. El colágeno se tiñe de azul en la tinción tricrómica; en esta situación se puede observar una mínima cantidad de colágeno maduro. **B.** Tinción tricrómica de una cicatriz madura que muestra colágeno denso solo con conductos vasculares dispersos.

Los macrófagos desempeñan un papel esencial en la reparación, eliminando los agentes causales y el tejido muerto, aportando factores de crecimiento para la proliferación de las distintas células y secretando citocinas, que estimulan la proliferación de fibroblastos y la síntesis y depósito de tejido conjuntivo. Los macrófagos implicados en la reparación son, en su mayoría, del tipo activado alternativamente (M2). No está claro el modo en el que los macrófagos activados de forma clásica, que predominan durante la inflamación e intervienen en la eliminación de microbios y tejidos muertos, son gradualmente reemplazados por macrófagos activados por la vía alternativa, que ponen fin a la inflamación e inducen reparación.

La reparación comienza en un plazo de 24 h desde la lesión con migración de fibroblastos e inducción de proliferación de fibroblastos y células endoteliales. Transcurridos entre 3 y 5 días, el tejido de granulación especializado característico de la cicatrización se hace aparente.

A continuación se describen los pasos de la formación del tejido de granulación y la cicatriz.

Angiogenia

La angiogenia es el proceso de desarrollo de nuevos vasos sanguíneos a partir de los existentes. Es esencial en la cicatrización en los sitios de lesión, en el desarrollo de circulaciones colaterales en localizaciones de isquemia y en el aumento de tamaño de los tumores, más allá de las limitaciones de su irrigación original. Se ha investigado mucho para conocer los mecanismos que subyacen a la angiogenia, y se están desarrollando tratamientos para incrementar el alcance del proceso (p. ej., con el fin de mejorar el flujo sanguíneo del corazón afectado por ateroesclerosis coronaria) o para inhibirlo (para impedir el crecimiento tumoral o el crecimiento vascular patológico, como en la retinopatía diabética).

La angiogenia da lugar al brote de nuevos vasos a partir de otros ya existentes y sigue los pasos siguientes (fig. 3-28):

- Vasodilatación en respuesta al óxido nítrico y aumento de la permeabilidad inducido por el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF).
- Separación de los pericitos de la superficie abluminal y degradación de la membrana basal para permitir la formación de brotes vasculares.
- Migración de células endoteliales hacia el área de la lesión tisular.
- Proliferación de células endoteliales inmediatamente por detrás del borde anterior («punta») de las células que migran.
- Remodelación en tubos capilares.
- Reclutamiento de células periendoteliales (pericitos para capilares pequeños y células de músculo liso para vasos mayores) a fin de formar el vaso maduro.
- Supresión de la proliferación y la migración endotelial, y depósito de la membrana basal.

El proceso de angiogenia afecta a varias vías de señalización, interacciones célula-célula, proteínas de la MEC y enzimas tisulares.

- **Factores de crecimiento.** Los *factores de crecimiento endotelial vascular (VEGF),* sobre todo el VEGF-A (v. capítulo 1), estimulan la migración y la proliferación de células endoteliales, iniciando el proceso de formación de brotes capilares en la angiogenia. Estos factores favorecen la vasodilatación, estimulando la producción de NO, y contribuyen a la formación de la luz vascular. Los *factores de crecimiento de fibroblastos (FGF),* principalmente el FGF-2, estimulan la proliferación de células endoteliales. Asimismo, favorecen la migración de macrófagos y fibroblastos al área dañada y favorecen la migración de células epiteliales para cubrir las heridas epidérmicas. Las *angiopoyetinas 1 y 2 (Ang 1 y Ang 2)* son factores de crecimiento que participan en la angiogenia y en la maduración estructural de los nuevos vasos. Los vasos de nueva formación necesitan ser estabilizados mediante reclutamiento de pericitos y células de músculo liso y por depósito de tejido conjuntivo. La Ang 1 interactúa con un receptor de tirosina cinasa, llamado Tie2, en las células endoteliales. Los factores de crecimiento PDGF y TGF-β intervienen, asimismo, en el proceso de estabilización: el PDGF recluta células de músculo liso y el TGF-β inhibe la proliferación y migración endoteliales y potencia la producción de proteínas de MEC.
- **Vía de señalización *Notch*.** Por medio de la «intercomunicación» con el VEGF, la vía de transmisión de señales *Notch* regula la formación de brotes y la ramificación de nuevos vasos, y asegura que estos tienen el espacio adecuado para irrigar el tejido en fase de cicatrización.
- Las **proteínas de MEC** participan en el proceso de formación de brotes de vasos en la angiogenia, por medio de

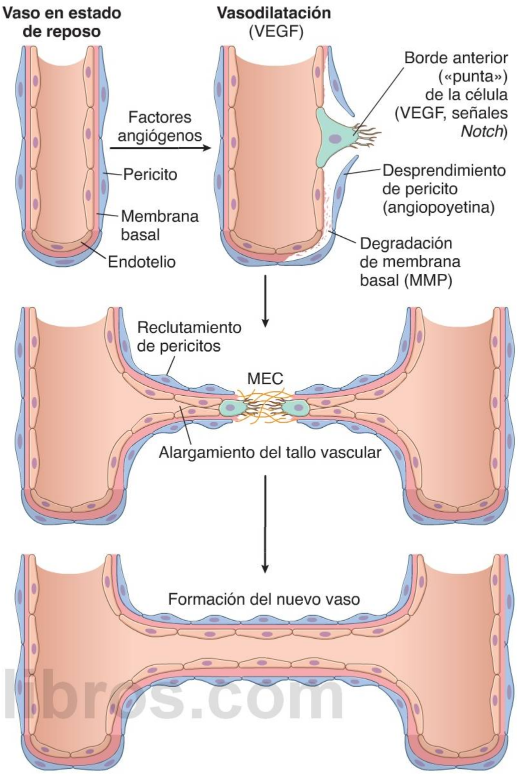


Figura 3-28 Angiogenia. En la reparación de tejidos, la angiogenia se produce, sobre todo, mediante brote de nuevos vasos. Se ilustran los pasos del proceso y sus señales más destacadas. Los vasos de nueva formación se unen a otros (no se muestra) para configurar el nuevo lecho vascular.

interacciones con los receptores de integrinas en las células endoteliales, y aportando la infraestructura para el crecimiento vascular.
- Las **enzimas** presentes en la MEC, en especial las metaloproteinasas de matriz (MMP), degradan la MEC, a fin de permitir la remodelación y la extensión de los conductos vasculares.

Depósito de tejido conjuntivo

La aposición de tejido conjuntivo se produce en dos fases: 1) migración de fibroblastos al sitio de lesión y proliferación de los mismos en él, y 2) depósito de proteínas de MEC producidas por estas células. Tales procesos son regidos por citocinas y factores de crecimiento producidos a nivel local, entre los que se cuentan PDGF, FGF-2 y TGF-β. Las principales fuentes de estos factores son las células inflamatorias, particularmente los macrófagos activados de forma alternativa (M2), presentes en las localizaciones de lesión y en el tejido de granulación. Los sitios de inflamación son también ricos en mastocitos y, en un medio quimiotáctico apropiado, es posible que haya también linfocitos. Cada una de estas células secreta citocinas y factores de crecimiento que contribuyen a la proliferación y activación de fibroblastos.

El *factor transformador del crecimiento β (TGF-β)* es la citocina más importante en la síntesis y depósito de proteínas de tejido conjuntivo. Es producido por la mayoría de las células del tejido de granulación, incluidos los macrófagos activados por la vía alternativa. Las concentraciones de TGF-β en los tejidos no son reguladas principalmente por la transcripción del gen, sino por la activación postranscripcional de TGF-β latente, por la velocidad de secreción de la molécula activa y por factores de la MEC, en especial las integrinas, que aumentan o disminuyen la actividad del TGF-β. El TGF-β estimula la migración y proliferación de fibroblastos, incrementa la síntesis de colágeno y fibronectina, y atenúa la degradación de MEC, por inhibición de metaloproteinasas. El TGF-β no solo está implicado en la formación de cicatriz después de una lesión, sino también en el desarrollo de fibrosis en el pulmón, el hígado y los riñones por inflamación crónica. Asimismo, el TGF-β es una citocina antiinflamatoria, que sirve para limitar y poner fin a las respuestas inflamatorias, inhibiendo la proliferación de linfocitos y la actividad de otros leucocitos.

A medida que la cicatrización progresa, el número de fibroblastos en proliferación y de nuevos vasos disminuye. Sin embargo, los fibroblastos adquieren de manera progresiva un fenotipo más sintético, por lo que aumenta el depósito de MEC. La síntesis de colágeno es especialmente importante para el desarrollo de resistencia en el lugar de la herida en cicatrización. Como se indica más adelante, la síntesis de colágeno por parte de los fibroblastos comienza en la fase inicial de la cicatrización (entre los días 3 y 5) y continúa durante varias semanas, dependiendo del tamaño de la herida. Sin embargo, la acumulación neta de colágeno no solo depende del aumento de la síntesis, sino también de la disminución de la degradación de colágeno (analizada más adelante). En último término, el tejido de granulación evoluciona hasta formar una cicatriz compuesta por fibroblastos fusiformes, en buena parte inactivos, colágeno denso, fragmentos de tejido elástico y otros componentes de la MEC (v. fig. 3-27*B*). A medida que la cicatriz madura, se registra una progresiva regresión vascular que, con el tiempo, transforma el tejido de granulación, altamente vascularizado, en una cicatriz de color claro, en buena parte avascular. Algunos de los fibroblastos también adquieren rasgos propios de las células de músculo liso, como la presencia de filamentos de actina, y reciben el nombre de *miofibroblastos*. Estas células contribuyen a la contracción de la cicatriz con el tiempo.

Remodelación del tejido conjuntivo

El resultado del proceso de reparación se ve influido por el equilibrio entre síntesis y degradación de las proteínas de la MEC. Después de depositarse, el tejido conjuntivo de la cicatriz continúa siendo modificado y remodelado. La degradación de colágenos y otros componentes de la MEC es llevada a cabo por una familia de *metaloproteinasas de matriz (MMP)*, así llamadas debido a que dependen de iones metálicos (p. ej., cinc) para desarrollar su actividad. Las metaloproteinasas de matriz han de diferenciarse de la neutrófilo elastasa, la catepsina G, la plasmina y otras serina proteinasas, que también degradan la MEC, pero no son metaloenzimas. Las MMP incluyen colagenasas intersticiales, que descomponen el colágeno fibrilar (MMP-1, -2 y -3), gelatinasas (MMP-2 y -9), que degradan el colágeno amorfo y la fibronectina, y estromelisinas (MMP-3, -10 y -11), que degradan diversos constituyentes de la MEC, como proteoglucanos, laminina, fibronectina y colágeno amorfo.

Las MMP son producidas por diversos tipos celulares (fibroblastos, macrófagos, neutrófilos, células sinoviales y algunas células epiteliales), y su síntesis y secreción es regulada por factores de crecimiento, citocinas y otros agentes. La actividad de las MMP está estrechamente controlada. Son generadas como precursores inactivos (cimógenos) que deben ser activados, función de la que se encargan las proteasas (p. ej., plasmina), probablemente presentes solo en sitios de lesión. Además, las colagenasas activadas pueden ser rápidamente inhibidas por inhibidores tisulares de las metaloproteinasas (TIMP) específicos, producidos por la mayoría de las células mesenquimatosas. Así pues, durante la formación de la cicatriz, las MMP son activadas a fin de remodelar la MEC depositada y, a continuación, su actividad es interrumpida por los TIMP.

Una familia de enzimas relacionadas con los TIMP se denomina ADAM (desintegrina y metaloproteinasa). Las ADAM están ancladas a la membrana plasmática, y degradan y liberan dominios extracelulares de citocinas y factores de crecimiento asociados a células, como TNF, TGF-β y miembros de la familia del EGF.

CONCEPTOS CLAVE

Reparación por formación de cicatriz

- Los tejidos son reparados mediante sustitución por tejido conjuntivo y formación de cicatriz, si el tejido lesionado no es capaz de proliferar o si su red estructural está dañada y no sirve de soporte para la regeneración.
- Los principales componentes de la reparación con tejido conjuntivo son la angiogenia, la migración y proliferación de fibroblastos, la síntesis de colágeno y la remodelación de tejido conjuntivo.
- La reparación con tejido conjuntivo se inicia con la formación de tejido de granulación y concluye con depósito de tejido fibroso.
- Múltiples factores de crecimiento estimulan la proliferación de tipos celulares implicados en la reparación.
- El TGF-β es un potente agente fibrogénico; el depósito de MEC depende del equilibrio entre agentes fibrogénicos, metaloproteinasas (MMP) que digieren la MEC e inhibidores tisulares de MMP (TIMP).

Factores que influyen en la reparación tisular

La reparación de tejidos se ve alterada por distintas influencias, que a menudo reducen la calidad o la idoneidad del

proceso reparador. Las variables que modifican la cicatrización pueden ser extrínsecas (p. ej., infección) o intrínsecas, y sistémicas o locales:

- La **infección** es una de las causas clínicamente más importantes de retraso en la cicatrización; prolonga la inflamación y puede incrementar el alcance de la lesión tisular a nivel local.
- La **diabetes** es un trastorno metabólico que afecta a la reparación de tejidos por muchas razones (v. capítulo 24), y es una de las principales causas sistémicas de cicatrización anómala de heridas.
- El **estado nutricional** tiene efectos importantes sobre la reparación. La carencia de proteínas, por ejemplo, y en particular la de vitamina C, inhibe la síntesis de colágeno y retrasa la cicatrización.
- Los **glucocorticoides (esteroides)** tienen efectos antiinflamatorios bien documentados y su administración puede debilitar la cicatriz, por inhibición de la producción de TGF-β y disminución de la fibrosis. No obstante, en algunos casos, los efectos antiinflamatorios de los glucocorticoides son positivos. Por ejemplo, en las infecciones de córnea, a veces se prescriben estos fármacos (junto con antibióticos) para reducir la probabilidad de opacidad por depósito de colágeno.
- **Factores mecánicos,** como el aumento de la presión a nivel local o la torsión, hacen a veces que las heridas separen sus bordes, con la consiguiente dehiscencia.
- La cicatrización también se ve afectada por **mala perfusión,** por ateroesclerosis, diabetes u obstrucción del drenaje venoso (p. ej., en venas varicosas).
- El proceso se ve impedido, en ocasiones, por presencia de **cuerpos extraños,** como fragmentos de acero, vidrio o hueso.
- **El tipo y el alcance de la lesión** afectan a su ulterior reparación. El restablecimiento completo únicamente tiene lugar en tejidos compuestos por células estables y lábiles, y, aun así, las lesiones extensas probablemente experimenten regeneración tisular incompleta y pérdida de función, al menos parcial. La lesión de tejidos compuestos por células permanentes inevitablemente da lugar a cicatrización, con, como mucho, intentos de compensación funcional por parte de los restantes elementos viables. Tal es el caso de la cicatrización de un infarto de miocardio.
- La **localización de la lesión** y el carácter del tejido lesionado también son importantes. Por ejemplo, la inflamación desarrollada en espacios tisulares (p. ej., cavidades pleural, peritoneal, sinovial) produce abundantes exudados. La reparación se lleva a cabo, en ocasiones, por digestión del exudado, iniciada por las enzimas proteolíticas de los leucocitos y la reabsorción del exudado licuado. Este proceso se denomina *resolución,* o *remisión,* y en él, en ausencia de necrosis celular, la arquitectura tisular normal suele restablecerse. No obstante, en acumulaciones grandes, el exudado experimenta un proceso de organización: el tejido de granulación crece en el exudado y, finalmente, se forma una cicatriz fibrosa.

Ejemplos clínicos seleccionados de reparación de tejidos y fibrosis

Hasta el momento hemos analizado los principios y mecanismos generales de la reparación mediante regeneración y formación de cicatriz. En este epígrafe se describirán dos tipos clínicamente significativos de reparación: la cicatrización de heridas cutáneas y la fibrosis en órganos parenquimatosos lesionados.

Cicatrización de heridas cutáneas

Este proceso comprende tanto regeneración epitelial como formación de cicatriz de tejido conjuntivo, e ilustra, por tanto, los principios generales que son de aplicación en la cicatrización de todos los tejidos.

En función de la naturaleza y el tamaño de la herida, se dice que su cicatrización tiene lugar por primera o segunda intención.

Cicatrización por primera intención

Cuando la lesión afecta solo a la capa epitelial, el principal mecanismo de reparación es la regeneración epitelial, también llamada *unión primaria* o *cicatrización por primera intención.* Uno de los ejemplos más simples de este tipo de reparación de heridas es la cicatrización de una incisión quirúrgica limpia no infectada aproximada mediante suturas quirúrgicas (fig. 3-29). La incisión causa solamente una solución de continuidad de la membrana basal epitelial y muerte de relativamente pocas células de tejido epitelial y conjuntivo. La reparación consta de tres procesos interconectados: *inflamación, proliferación* de células epiteliales y de otros tipos, y *maduración* de la cicatriz de tejido conjuntivo.

- Las heridas inducen una rápida activación de las vías de la coagulación, que determina la formación de un coágulo sanguíneo en la superficie de la lesión (v. capítulo 4). Además de eritrocitos atrapados, el coágulo contiene fibrina, fibronectina y proteínas del complemento. Dicho coágulo sirve para detener la hemorragia y actúa como soporte para las células que migran, las cuales son atraídas por factores de crecimiento, citocinas y quimiocinas liberados en la zona. La liberación de VEGF induce permeabilidad vascular aumentada y edema. Al producirse la deshidratación de la superficie externa del coágulo, se forma una costra que cubre la herida.
- En un plazo de 24 h se observan neutrófilos en el borde de la incisión, migrando hacia el coágulo de fibrina. Estas células liberan enzimas proteolíticas que comienzan a eliminar residuos. Las células basales del borde de la epidermis comienzan a mostrar una mayor actividad mitótica. Transcurridas entre 24 y 48 h, las células epiteliales de ambos bordes ya han comenzado a migrar y proliferan a lo largo de la dermis, depositando componentes de membrana basal a medida que avanzan. Las células se encuentran en la línea media de la superficie de la costra, formando una capa epitelial, delgada pero continua, que cierra la herida.
- En torno al día 3, los neutrófilos han sido reemplazados en buena parte por macrófagos, y el tejido glandular invade progresivamente el espacio de incisión. Como ya se ha indicado, los macrófagos son componentes celulares esenciales para la reparación de tejidos, ya que eliminan residuos, fibrina y otros materiales extraños, y favorecen la angiogenia y el depósito de MEC. Llegados a este punto, las fibras de colágeno son evidentes en los bordes de la incisión. La proliferación de células epiteliales continúa, formándose una cubierta de grosor similar al normal de la epidermis.
- En torno al día 5 después de la lesión, la neovascularización alcanza su máximo, cuando el tejido de granulación llena el espacio de la incisión. Estos nuevos vasos son permeables y permiten el paso de proteínas y líquido plasmáticos al espacio extravascular. Por tanto, el nuevo tejido de granulación es, a menudo, edematoso. La migración

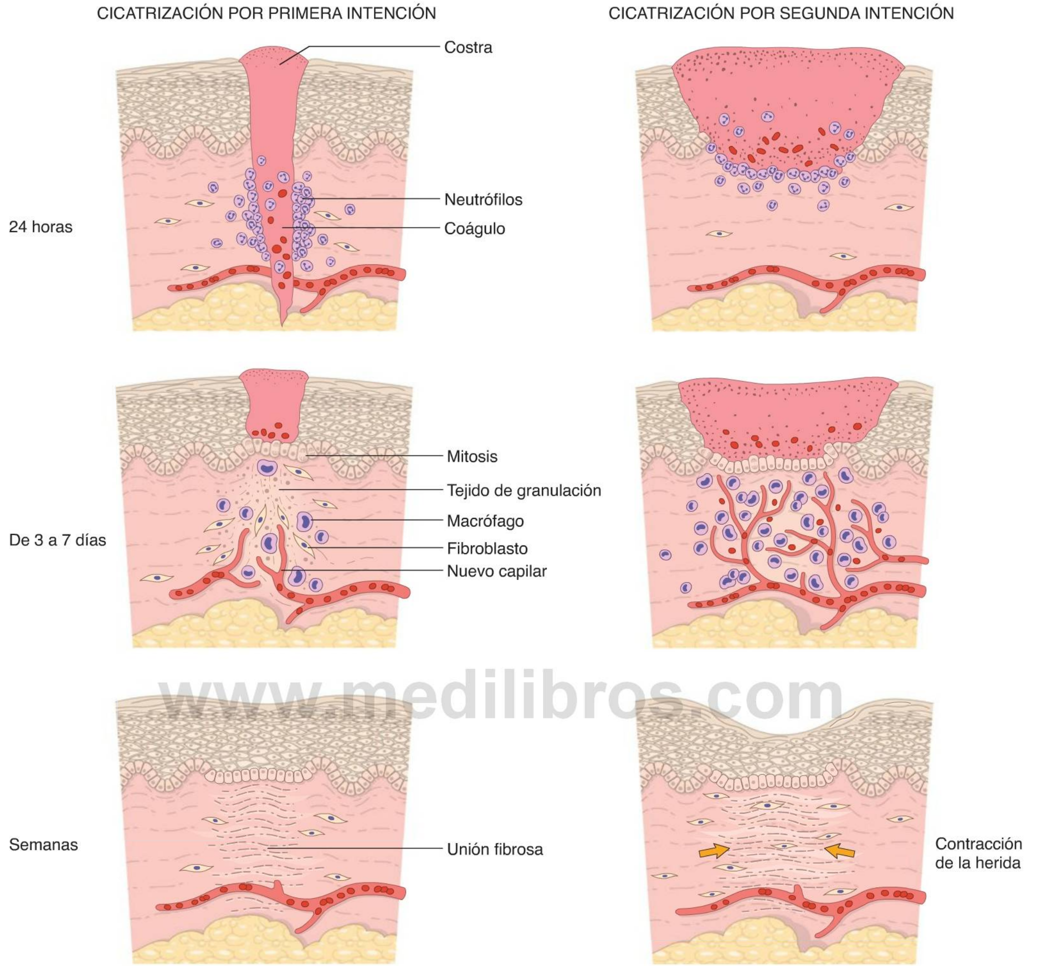


Figura 3-29 Pasos de la cicatrización por primera intención *(izquierda)* y segunda intención *(derecha).* En esta última se observan abundante tejido de granulación y notable contracción de la herida.

de fibroblastos al sitio de lesión es impulsada por quimiocinas, TNF, PDGF, TGF-β y FGF. Su posterior proliferación es desencadenada por múltiples factores de crecimiento, entre ellos PDGF, EGF, TGF-β y FGF, y por las citocinas IL-1 y TNF. Los macrófagos son las principales fuentes de estos factores, que también son originados por otras células inflamatorias y plaquetas. Los fibroblastos producen proteínas de MEC, y las fibrillas de colágeno se hacen más abundantes y comienzan a establecer puentes en la incisión. La epidermis recupera su grosor normal a medida que la diferenciación de las células superficiales crea una arquitectura epidérmica madura con queratinización superficial.

- Durante la segunda semana, se registra una acumulación continuada de colágeno y proliferación de fibroblastos. El infiltrado leucocítico, el edema y la vascularización aumentada se ven sustancialmente reducidos. Comienza el proceso de «blanqueamiento», que se debe a un aumento del depósito de colágeno en la cicatriz de la incisión y regresión de los conductos vasculares.
- Hacia el final del primer mes, la cicatriz consta de tejido conjuntivo en buena parte desprovisto de células inflamatorias y cubierto por epidermis básicamente normal. Sin embargo, los anejos dérmicos destruidos en la línea de incisión se pierden definitivamente. La resistencia a la tracción de la herida aumenta con el tiempo, según se indica más adelante.

Cicatrización por segunda intención

Cuando la pérdida de células o tejidos es más extensa, como en heridas grandes, abscesos, úlcera o necrosis isquémica (infarto) en órganos parenquimatosos, el proceso de reparación combina regeneración y cicatrización. En la cicatrización de heridas por *segunda intención,* también llamada *unión*

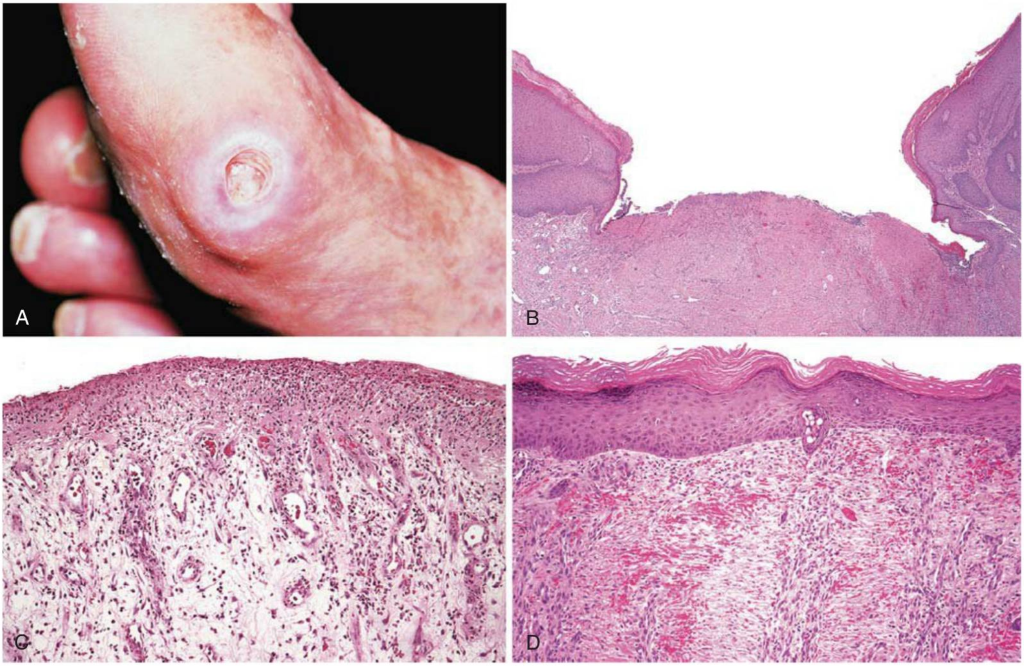


Figura 3-30 Cicatrización de úlceras cutáneas. **A.** Úlcera por presión cutánea, frecuente en pacientes diabéticos. Los cortes histológicos muestran una amplia separación entre los bordes de la lesión **(B),** una delgada capa de reepitelización epidérmica y abundante formación de tejido de granulación en la dermis **(C),** así como reepitelización continua de la epidermis y contracción de la herida **(D).** (Por cortesía de Z. Argenyi, MD, University of Washington, Seattle, Wash.)

secundaria (fig. 3-30; v. fig. 3-29), la reacción inflamatoria es más intensa, se desarrolla abundante tejido de granulación y se registran acumulación de MEC, formación de una cicatriz grande y contracción de la herida por acción de miofibroblastos.

La cicatrización secundaria se distingue de la primaria en varios aspectos:

- En heridas que producen pérdida extensa de tejido, el coágulo de fibrina es mayor y en la zona lesionada hay más exudado y residuos necróticos. La inflamación es más intensa, puesto que, al ser mayor la falta de tejido, es necesario eliminar más volumen de residuos necróticos, exudado y fibrina. En consecuencia, en heridas de gran tamaño, es mayor el potencial de lesión secundaria mediada por inflamación.
- En estos casos se forman cantidades muy superiores de tejido de granulación. Las heridas grandes requieren más tejido de granulación, a fin de rellenar los espacios vacíos y aportar una infraestructura subyacente que sirva de base a la regeneración del epitelio tisular. En general, un mayor volumen de tejido de granulación conlleva una mayor masa de tejido cicatricial.
- Al principio se forma una matriz provisional que contiene fibrina, plasma, fibronectina y colágeno de tipo III; no obstante, hacia las 2 semanas, esta es reemplazada por otra matriz, compuesta fundamentalmente por colágeno de tipo I. En última instancia, el entramado original de tejido de granulación se convierte en una cicatriz avascular, de color claro e integrada por fibroblastos fusiformes, colágeno denso, fragmentos de tejido elástico u otros componentes de la MEC. Los anejos cutáneos destruidos en la línea de incisión se pierden de manera permanente. La epidermis recupera su grosor y arquitectura normales. Hacia el final del primer mes, la cicatriz está formada por tejido conjuntivo acelular desprovisto de infiltrado inflamatorio, cubierto de epidermis intacta.
- La contracción se suele producir en heridas superficiales grandes. Este proceso ayuda a cerrar la herida, disminuyendo la separación entre los bordes dérmicos y la superficie de la herida. En consecuencia, se trata de una importante característica en la cicatrización por unión secundaria. Los pasos iniciales de la contracción de la herida comprenden formación en el borde de la misma de una red de *miofibroblastos,* que exhiben muchos de los rasgos ultraestructurales y funcionales de las células de músculo liso contráctil. En un plazo de 6 semanas, los defectos cutáneos grandes pueden reducirse hasta un 5 o un 10% de su tamaño original, sobre todo debido a la contracción.

Resistencia de la herida

Las heridas cuidadosamente suturadas tienen en torno a un 70% de la fuerza de la piel normal, en buena parte por la colocación de suturas. Cuando estas se retiran, en general después de 1 semana, la resistencia de la herida es del orden del 10% de la de la piel no lesionada, aunque aumenta con rapidez durante las 4 semanas siguientes. La recuperación de la resistencia a la tracción, o tensión de rotura, es debida al incremento de la síntesis de colágeno, superior a su degradación, durante los 2 primeros meses de cicatrización y, posterior-

mente, se relaciona con las modificaciones estructurales de las fibras de colágeno (entrecruzamiento, aumento del tamaño de las fibras) una vez que cesa la síntesis de colágeno. En general, la resistencia de la herida alcanza el 70-80% de su nivel normal a los 3 meses, aunque no suele mejorar sustancialmente con posterioridad.

Fibrosis de órganos parenquimatosos

El depósito de colágeno es parte de la cicatrización normal de la herida. El término *fibrosis* hace referencia al exceso de depósito de colágeno y otros componentes de la MEC en un tejido. Como ya se ha mencionado, los términos *cicatriz* y *fibrosis* se emplean indistintamente, aunque la segunda se asocia más a menudo al depósito anómalo de colágeno en órganos internos que se registra en enfermedades crónicas. Los mecanismos básicos de la fibrosis son los mismos que los de la formación de cicatriz en la piel durante la reparación tisular. La fibrosis es un proceso patológico inducido por estímulos lesivos persistentes, como infecciones o reacciones inflamatorias crónicas, y se suele asociar a pérdida de tejido (fig. 3-31). A menudo causa disfunción orgánica sustancial e incluso insuficiencia de los órganos afectados.

Como ya se ha apuntado, la principal citocina implicada en la fibrosis es el TGF-β. El mecanismo que conduce a su activación en la fibrosis no se conoce con precisión, aunque la muerte celular por necrosis o apoptosis y la producción de especies reactivas del oxígeno parecen ser importantes desencadenantes de esa activación, con independencia del tejido. De manera similar, las células que producen colágeno bajo estimulación de TGF-β varían dependiendo de los tejidos. En la mayoría de los órganos, como el pulmón y el riñón, los miofibroblastos son la principal fuente de colágeno, aunque en la cirrosis hepática, los mayores productores de colágeno son las células estrelladas.

Entre los trastornos fibróticos se cuentan diversas enfermedades crónicas y debilitantes, como cirrosis hepática, esclerosis sistémica (esclerodermia), patologías fibrosantes de pulmón (fibrosis pulmonar idiopática, neumoconiosis y fibrosis pulmonar inducida por fármacos o radiación), nefropatías terminales y pericarditis constrictiva. Estas alteraciones se tratan en los capítulos correspondientes a lo largo del libro. Dado el ingente deterioro funcional causado por la fibrosis en estas patologías, es notable el interés que suscita el desarrollo de fármacos antifibróticos.

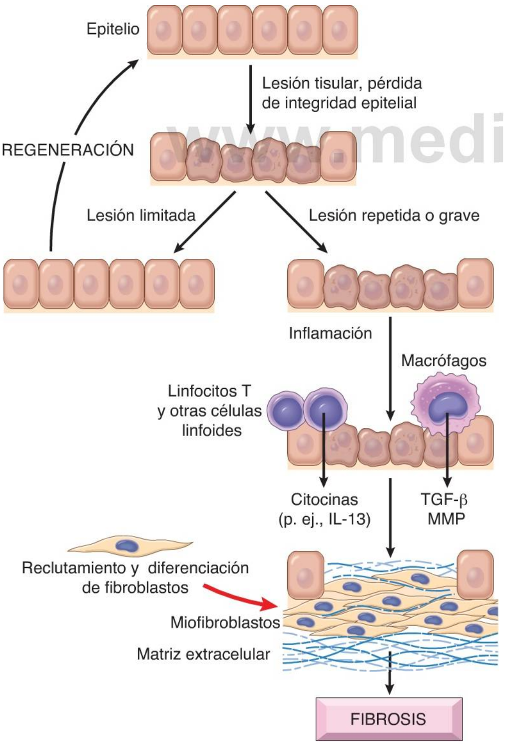


Figura 3-31 Mecanismos de la fibrosis. La lesión tisular persistente causa inflamación crónica y pérdida de la arquitectura tisular. Las citocinas producidas por macrófagos y otros leucocitos estimulan la migración y proliferación de fibroblastos y miofibroblastos, y el depósito de colágeno y otras proteínas de matriz extracelular. El resultado es la sustitución de tejido normal por fibrosis.

Anomalías en la reparación de tejidos

Las complicaciones de la reparación tisular tienen su origen en anomalías en cualquiera de los componentes básicos del proceso, como formación de cicatriz defectuosa, exceso de formación de componentes reparadores o desarrollo de contracturas.

- **La formación inadecuada de tejido de granulación o de cicatriz da lugar a dos tipos de complicaciones: dehiscencia de la herida y úlceras.** La dehiscencia o rotura de una herida, aunque no es frecuente, se registra, sobre todo, tras una cirugía abdominal, y se debe al aumento de la presión abdominal. Los vómitos, la tos o un íleo pueden generar tensiones mecánicas en las heridas abdominales. Las heridas también se ulceran, como consecuencia de una vascularización inapropiada durante la cicatrización. Por ejemplo, la ulceración es característica en heridas de las extremidades inferiores en personas con enfermedad vascular periférica ateroesclerótica (v. capítulo 11). Las heridas que no cicatrizan también son propias de áreas desprovistas de sensibilidad. Estas úlceras neuropáticas se observan, en ocasiones, en pacientes con neuropatía periférica diabética (v. capítulos 24 y 27).
- **La formación excesiva de componentes que participan en el proceso de reparación da lugar, a veces, a cicatrices hipertróficas y queloides.** La acumulación de cantidades excesivas de colágeno da lugar, a veces, a una cicatriz elevada llamada *cicatriz hipertrófica;* cuando el tejido cicatricial crece más allá de los límites de la herida original y no se contrae, se denomina *queloide* (fig. 3-32). La formación de queloides parece obedecer a predisposición individual. En EE. UU., por razones que se desconocen, es más común en afroamericanos. Generalmente, las cicatrices hipertróficas se desarrollan por lesiones térmicas o traumáticas que afectan a capas profundas de la dermis.
- La **granulación exuberante,** otra alteración de la cicatrización, consiste en formación de cantidades excesivas de tejido de granulación, que protruye por encima del nivel de la piel circundante y bloquea la reepitelización. El exceso de granulación ha de ser eliminado mediante cauterización o escisión quirúrgica, a fin de permitir el restablecimiento de la continuidad del epitelio. Afortunadamente con escasa frecuencia, las cicatrices incisionales o las lesiones traumáticas van seguidas de proliferación exuberante de fibroblas-

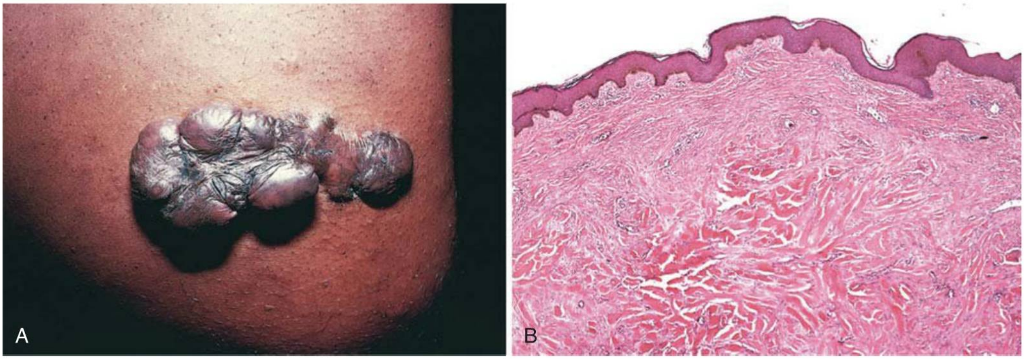


Figura 3-32 Queloide. **A.** Depósito excesivo de colágeno que forma una cicatriz elevada llamada *queloide.* **B.** Se observa un grueso depósito de tejido conjuntivo en la dermis. (**A,** tomado de Murphy GF, Herzberg AJ: Atlas of Dermatopathology. Philadelphia, WB Saunders, 1996, p 219. **B,** por cortesía de Z. Argenyi, MD, University of Washington, Seattle, Wash.)

tos y de otros elementos del tejido conjuntivo, que, de hecho, en ocasiones recidivan tras la escisión. Estas neoplasias, llamadas *desmoides* o *fibromatosis agresivas,* se sitúan en el límite entre los tumores benignos y los malignos (en cualquier caso, son lesiones de grado bajo).

- La *contracción* del tamaño de una herida es una parte importante del proceso normal de cicatrización. El exceso de contracción da lugar a contractura y deforma la herida y los tejidos circundantes. Las contracturas tienden a desarrollarse en las palmas de las manos y las plantas de los pies, y en la cara anterior del tórax. Se asocian a quemaduras graves y pueden afectar al movimiento de las articulaciones.

CONCEPTOS CLAVE

Cicatrización de heridas cutáneas y aspectos patológicos de la reparación

- Las principales fases de la cicatrización de heridas cutáneas son la inflamación, la formación de tejido de granulación y la remodelación de la MEC.
- Las heridas cutáneas cicatrizan por unión primaria (primera intención) o unión secundaria (segunda intención). Esta última conlleva mayores grados de extensión de la cicatrización y contracción de la herida.
- La cicatrización de heridas puede verse alterada por numerosos trastornos, particularmente infecciones y diabetes; el tipo, volumen y localización de la lesión son factores importantes que influyen en el proceso de cicatrización.
- El exceso de producción de MEC es una posible causa de formación de queloides en la piel.
- La estimulación persistente de la síntesis de colágeno en las enfermedades inflamatorias crónicas induce fibrosis del tejido, a menudo con pérdida tisular extensa y deterioro funcional.

LECTURAS RECOMENDADAS

Mecanismos generales de la inflamación

Okin D, Medzhitov R: Evolution of inflammatory diseases. *Curr Biol* 22:R733–40, 2012. *[Interesante comentario conceptual sobre el equilibrio entre el elevado coste y beneficio posible de la respuesta inflamatoria y de cómo se puede alterar este equilibrio por cambios ambientales, lo que explicaría la asociación entre la inflamación y muchas de las enfermedades del mundo moderno.]*

Rock KL, Latz E, Ontiveros F, et al: The sterile inflammatory response. *Annu Rev Immunol* 28:321–42, 2010. *[Excelente comentario sobre cómo el sistema inmunitario reconoce a las células necróticas y otros agentes lesivos no infecciosos.]*

Takeuchi O, Akira S: Pattern recognition receptors and inflammation. *Cell* 140:805, 2010. *[Excelente revisión de los receptores de tipo señuelo y otras familias de receptores del reconocimiento de patrones y su papel en la defensa del huésped y la inflamación.]*

Inflamación aguda: reacciones vasculares

Alitalo K: The lymphatic vasculature in disease. *Nat Med* 17:1371–80, 2011. *[Excelente revisión sobre la biología celular de los vasos linfáticos, sus funciones en las reacciones inmunitarias e inflamatorias y su participación en las enfermedades inflamatorias, neoplásicas y de otros tipos.]*

Vestweber D: Relevance of endothelial junctions in leukocyte extravasation and vascular permeability. *Ann N Y Acad Sci* 1257:184–92, 2012. *[Una buena revisión de los procesos básicos de la permeabilidad vascular y cómo se regulan las uniones interendoteliales.]*

Inflamación aguda: papel de los leucocitos

Amulic B, Cazalet C, Hayes GL, et al: Neutrophil Function: From Mechanisms to Disease. *Annu Rev Immunol* 30:459–89, 2012. *[Una excelente revisión sobre los neutrófilos, su reclutamiento, activación, funciones en la eliminación de los microbios e interacciones con otras células del sistema inmunitario.]*

Flannagan RS, Jaumouillé V, Grinstein S: The Cell Biology of Phagocytosis. *Annu Rev Pathol* 7:61–98, 2012. *[Comentario moderno sobre los receptores implicados en la fagocitosis, el control molecular del proceso y la biología y funciones de los fagosomas.]*

Kolaczkowska E, Kubes P: Neutrophil recruitment and function in health and inflammation. *Nat Rev Immunol* 13:159–75, 2013. *[Excelente revisión sobre la generación de neutrófilos, su reclutamiento, las funciones y los destinos y su participación en los distintos tipos de reacciones inflamatorias.]*

Muller WA: Mechanisms of leukocyte transendothelial migration. *Annu Rev Pathol* 6:323, 2011. *[Revisión reflexiva sobre los mecanismos mediante los cuales los leucocitos atraviesan el endotelio.]*

Papayannapoulos V, Zychlinsky A: NETs: a new strategy for using old weapons. *Trends Immunol* 30:513, 2009. *[Revisión de un mecanismo recién descubierto por el que los neutrófilos destruyen los microbios.]*

Schmidt S, Moser M, Sperandio M: The molecular basis of leukocyte recruitment and its deficiencies. *Mol Immunol* 55:49–58, 2013. *[Revisión de los mecanismos de reclutamiento de los leucocitos y de las deficiencias en la adhesión de los leucocitos.]*

Williams MR, Azcutia V, Newton G, et al: Emerging mechanisms of neutrophil recruitment across endothelium. *Trends Immunol* 32:461–9, 2011. *[Revisión de los estímulos implicados en la migración de los leucocitos a través de los vasos y las vías de transmisión de señales activadas en los leucocitos en respuesta a los mismos.]*

Mediadores de la inflamación

Andersson U, Tracey KJ: Neural reflexes in inflammation and immunity. *J Exp Med* 209:1057–68, 2012. *[Revisión reflexiva sobre los mecanismos mediante los cuales los reflejos neurales pueden influir sobre las reacciones inflamatorias.]*

Charo IF, Ransohoff RM: The many roles of chemokines and chemokine receptors in inflammation. *N Engl J Med* 354:610, 2006. *[Revisión de las funciones de las quimiocinas en la inflamación.]*

Di Gennaro A, Haeggström JZ: The leukotrienes: immune-modulating lipid mediators of disease. *Adv Immunol* 116:51–92, 2012. *[Revisión exhaustiva sobre la bioquímica de los leucotrienos y sus receptores y los papeles de estos mediadores en diversas enfermedades.]*

Gabay C, Lamacchia C, Palmer G: IL-1 pathways in inflammation and human diseases. *Nat Rev Rheumatol* 6:232, 2010. *[Una excelente revisión sobre la biología de IL-1 y la capacidad de antagonizar esta citocina de forma terapéutica en las enfermedades inflamatorias.]*

Keystone EC, Ware CF: Tumor necrosis factor and anti-tumor necrosis factor therapies. *J Rheumatol Suppl* 85:27–39, 2010. *[Una excelente revisión sobre el TNF y sus receptores y sobre el desarrollo y la eficacia clínica de los inhibidores del TNF.]*

Khanapure SP, Garvey DS, Janero DR, et al: Eicosanoids in inflammation: biosynthesis, pharmacology, and therapeutic frontiers. *Curr Top Med Chem* 7:311, 2007. *[Resumen de las propiedades de esta importante clase de mediadores de la inflamación.]*

Nathan C, Cunningham-Bussel A: Beyond oxidative stress: an immunologist's guide to reactive oxygen species. *Nat Rev Immunol* 13:349–61, 2013. *[Excelente revisión moderna sobre la producción, catabolismo, dianas y acciones de las especies reactivas del oxígeno y su papel en la inflamación.]*

Ricklin D, Lambris JD: Complement in immune and inflammatory disorders. *J Immunol* 190:3831–8, *3839–47*, 2013. *[Dos artículos sobre la bioquímica y la biología del sistema del complemento y el desarrollo de fármacos para modificar la actividad del complemento en la enfermedad.]*

Zlotnik A, Yoshie O: The chemokine superfamily revisited. *Immunity* 36:705–16, 2012. *[Excelente actualización sobre la clasificación, funciones e importancia clínica de las quimiocinas y sus receptores.]*

Inflamación crónica: papel de los macrófagos y otras células

Caielli S, Banchereau J, Pascual V: Neutrophils come of age in chronic inflammation. *Curr Opin Immunol* 24:671–7, 2012. *[Comentario sobre el poco apreciado papel de los neutrófilos en los trastornos caracterizados por inflamación crónica.]*

Nagy JA, Dvorak AM, Dvorak HF: VEGF-A and the induction of pathological angiogenesis. *Annu Rev Pathol* 2:251, 2007. *[Revisión de la familia de factores de crecimiento VEGF y su papel en la angiogenia en el cáncer, la inflamación y diversos cuadros patológicos.]*

Nathan C, Ding A: Nonresolving inflammation. *Cell* 140:871, 2010. *[Comentario sobre los trastornos que pueden producir inflamación crónica.]*

Sica A, Mantovani A: Macrophage plasticity and polarization: in vivo veritas. *J Clin Invest* 122:787–95, 2012. *[Excelente revisión de las subpoblaciones de macrófagos, su generación y su papel en la inflamación, las infecciones, el cáncer y los trastornos metabólicos.]*

Sepsis

Aziz M, Jacob A, Yang WL, et al: Current trends in inflammatory and immunomodulatory mediators in sepsis. *J Leukoc Biol* 93:329–42, 2013. *[Exhaustiva revisión sobre el papel de las citocinas y otros mediadores en el desarrollo y la resolución del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica.]*

Stearns-Kurosawa DJ, Osuchowski MF, Valentine C, et al: The pathogenesis of sepsis. *Annu Rev Pathol* 6:19–48, 2011. *[Excelente revisión sobre la patogenia de la sepsis, centrada en las células implicadas, la importancia de la muerte celular, la relación entre inflamación y coagulación, la utilidad de los biomarcadores y los abordajes terapéuticos.]*

Reparación de tejidos: regeneración y fibrosis

Daley GQ: The promise and perils of stem cell therapeutics. *Cell Stem Cell* 10:740–9, 2012. *[Excelente resumen sobre los retos que plantea el desarrollo de tratamientos basados en las células madre y el potencial de los mismos.]*

Friedman SL, Sheppard D, Duffield JS, et al: Therapy for fibrotic diseases: nearing the starting line. *Sci Transl Med* 5:167sr1, 2013. *[Excelente revisión sobre los conceptos actuales acerca de la patogenia de la fibrosis, que pone de relieve los papeles de las distintas poblaciones celulares y la matriz extracelular y la posibilidad de trasladar el conocimiento básico al desarrollo de nuevos tratamientos.]*

Grompe M: Tissue stem cells: new tools and functional diversity. *Cell Stem Cell* 10:685–9, 2012. *[Breve resumen de las propiedades e identificación de las células madre en los distintos tejidos.]*

Gurtner GC, Werner S, Barrandon Y, et al: Wound repair and regeneration. *Nature* 453:314–21, 2008. *[Comentario reflexivo sobre los mecanismos de la reparación tras la lesión tisular en los mamíferos.]*

Hernandez-Gea V, Friedman SL: Pathogenesis of liver fibrosis. *Annu Rev Pathol* 6:425–56, 2011. *[Comentario exhaustivo sobre los mecanismos de la fibrosis en el hígado, que pone de relieve los papeles de las distintas células y proteínas de la matriz y el control molecular del proceso.]*

Hubmacher D, Apte SS: The biology of the extracellular matrix: novel insights. *Curr Opin Rheumatol* 25:65–70, 2013. *[Breve resumen de las propiedades estructurales y bioquímicas de la MEC.]*

Klingberg F, Hinz B, White ES: The myofibroblast matrix: implications for tissue repair and fibrosis. *J Pathol* 229:298–309, 2013. *[Excelente revisión de las propiedades de los miofibroblastos y las proteínas de la MEC y su papel en la reparación tisular y la fibrosis.]*

Mantovani A, Biswas SK, Galdiero MR, et al: Macrophage plasticity and polarization in tissue repair and remodelling. *J Pathol* 229:176–85, 2013. *[Excelente revisión que compara los subgrupos de macrófagos y el papel de estas células en la resolución de la inflamación y la reparación tisular.]*

Murawala P, Tanaka EM, Currie JD: Regeneration: the ultimate example of wound healing. *Semin Cell Dev Biol* 23:954–62, 2012. *[Reflexivo comentario sobre el proceso de regeneración en los anfibios y cómo y por qué es distinto en los mamíferos.]*

Novak ML, Koh TJ: Macrophage phenotypes during tissue repair. *J Leukoc Biol* 93:875–81, 2013. *[Revisión de los fenotipos de los macrófagos y cómo cambian durante la inflamación y la reparación tisular, resaltando el concepto de que estos fenotipos son plásticos y dinámicos y pueden no representar estirpes comprometidas.]*

Okita K, Yamanaka S: Induced pluripotent stem cells: opportunities and challenges. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 366:2198–207, 2011. *[Revisión de la fascinante tecnología para generar las células iPS para la medicina regenerativa.]*

Page-McCaw A, Ewald AJ, Werb Z: Matrix metalloproteinases and the regulation of tissue remodelling. *Nat Rev Mol Cell Biol* 8:221, 2007. *[Revisión de la función de las enzimas modificadoras de la matriz en la reparación tisular.]*

Van Dyken SJ, Locksley RM: Interleukin-4- and interleukin-13-mediated alternatively activated macrophages: roles in homeostasis and disease. *Annu Rev Immunol* 31:317–43, 2013. *[Excelente revisión de la generación y las funciones de los macrófagos activados por vía alternativa.]*

Wick G, Grundtman C, Mayerl C, et al: The immunology of fibrosis. *Annu Rev Immunol* 31:107–35, 2013. *[Excelente revisión del papel del sistema inmunitario en la fibrosis durante la reparación tisular y en las enfermedades crónicas, incluidos los trastornos autoinmunitarios, la ateroesclerosis, los trastornos fibróticos de distintos órganos y el cáncer.]*

Wynn TA, Ramalingam TR: Mechanisms of fibrosis: therapeutic translation for fibrotic disease. *Nat Med* 18:1028–40, 2012. *[Excelente revisión sobre los mecanismos de la fibrosis tisular y las estrategias terapéuticas frente a la fibrosis que se están desarrollando.]*

Página deliberadamente en blanco

Véase *TARGETED THERAPY* (TRATAMIENTO DIRIGIDO), disponible *online* en
www.studentconsult.com

CAPÍTULO

4

Trastornos hemodinámicos, enfermedad tromboembólica y shock

ÍNDICE DEL CAPÍTULO

Las enfermedades cardiovasculares son la causa más importante de morbimortalidad en la sociedad occidental. En 2008, se calculó que 83 millones de personas en EE. UU. padecían uno o más tipos de enfermedades cardiovasculares, responsables en total del 35-40% de los fallecimientos. Estas enfermedades afectan básicamente a uno de los tres componentes principales del aparato cardiovascular: corazón, vasos sanguíneos y la propia sangre, compuesta por agua, sales, una gran variedad de proteínas, elementos que regulan la coagulación (factores de la coagulación y plaquetas) y otros elementos formes (eritrocitos y leucocitos). Con el fin de simplificar, consideraremos por separado los trastornos que afectan a cada componente del aparato cardiovascular, teniendo en cuenta que las alteraciones de un componente a menudo provocan adaptaciones y anomalías en los otros. Así pues, nos centraremos en los trastornos hemodinámicos (edemas, derrames, congestión y shock), abordaremos un resumen de los trastornos hemorrágicos y de la coagulación (trombosis), y analizaremos los distintos tipos de embolia. Las enfermedades que afectan principalmente a los vasos sanguíneos y el corazón se describen en los capítulos 11 y 12, respectivamente, y el capítulo 14 se ocupa con más detalle de los trastornos hemorrágicos específicos.

Edemas y derrames

Los trastornos que alteran la función cardiovascular, renal o hepática se caracterizan a menudo por la acumulación de líquido en los tejidos (edema) o las cavidades corporales (derrame). En condiciones normales, la tendencia de la presión hidrostática vascular a sacar el agua y las sales de los capilares al espacio intersticial está prácticamente equilibrada por la tendencia de la presión coloidosmótica del plasma a devolverlas a los vasos. Habitualmente hay un pequeño movimiento neto de líquido hacia el intersticio, pero dicho líquido drena a los vasos linfáticos y, en última instancia, vuelve al torrente sanguíneo a través del conducto torácico, manteniendo «secos» los tejidos (fig. 4-1). **El aumento de la presión hidrostática o la reducción de la presión coloidosmótica alteran este equilibrio y permiten una mayor salida de líquido de los vasos.** Si la tasa neta de movimiento de líquido supera la tasa de drenaje linfático, el líquido se acumula. En los tejidos, el resultado es el *edema,* y, si se trata de una superficie serosa, el líquido puede acumularse dentro de la cavidad corporal adyacente en forma de *derrame.*

Los líquidos de edemas y derrames pueden ser *inflamatorios* o *no inflamatorios* (tabla 4-1). El capítulo 3 describe con detalle los edemas y derrames relacionados con la inflamación. Estos *exudados,* ricos en proteínas, se acumulan debido a incrementos de la permeabilidad vascular causados por mediadores inflamatorios. Por lo general, el edema asociado a la inflamación se localiza en uno o unos pocos tejidos, pero en los estados inflamatorios sistémicos, como la sepsis, que produce lesión y disfunción endotelial muy extensas, pueden aparecer edemas generalizados, a menudo con consecuencias graves (descritas más adelante). Por el contrario, los edemas y derrames no inflamatorios son líquidos con escasas proteínas denominados *trasudados.* Son frecuentes en muchas enfermedades, como la insuficiencia cardíaca, la insuficiencia hepática, las nefropatías y los trastornos nutricionales graves (fig. 4-2). A continuación nos ocuparemos de las distintas causas de edema.

*Agradecemos al Dr. Richard N. Mitchell las contribuciones realizadas a este capítulo en las ediciones anteriores.

Aumento de la presión hidrostática

El aumento de la presión hidrostática es causado fundamentalmente por aquellos trastornos que alteran el retorno venoso. Si la alteración es localizada (p. ej., en la trombosis venosa profunda [TVP] de una extremidad inferior), el edema resultante quedará limitado a la parte afectada. Las enfermedades que produzcan un aumento sistémico de la presión venosa (p. ej., *insuficiencia cardíaca congestiva,* capítulo 12), se asocian, lógicamente, a edemas más diseminados.

Reducción de la presión osmótica del plasma

En condiciones normales, la albúmina representa casi la mitad de todas las proteínas plasmáticas; por tanto, aquellas situaciones que conduzcan a una síntesis inadecuada de albúmina o a un aumento de la pérdida de albúmina circulatoria son causas frecuentes de reducción de la presión oncótica plasmática. La disminución de la síntesis de albúmina se produce principalmente en enfermedades hepáticas graves (p. ej., cirrosis terminal, capítulo 18) y malnutrición proteínica (v. capítulo 9). Una causa importante de pérdida de albúmina es el *síndrome nefrótico* (v. capítulo 20), en el que la albúmina pasa a la orina debido a la permeabilidad anómala de los capilares glomerulares. Independientemente de la causa, la reducción de la presión osmótica del plasma provoca en etapas sucesivas edemas, menor volumen intravascular, hipoperfusión renal e hiperaldosteronismo secundario. La retención de agua y sal que posteriormente se produce en el riñón no solo no logra corregir el menor volumen plasmático, sino que, además, exacerba los edemas, porque se mantiene el problema primario (bajas concentraciones de proteínas plasmáticas).

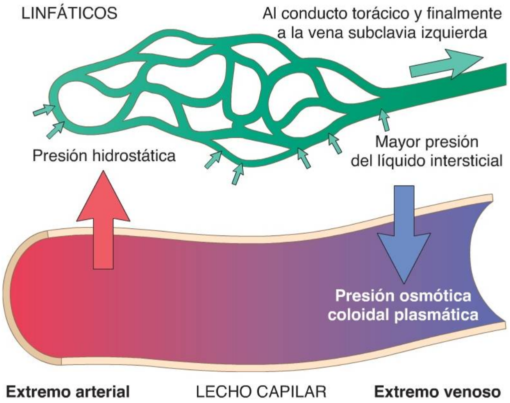


Figura 4-1 Factores que influyen en el desplazamiento del líquido a través de las paredes capilares. En condiciones normales, las fuerzas hidrostáticas y osmóticas están prácticamente equilibradas, de modo que apenas hay movimiento neto de líquido al exterior de los vasos. Muchos trastornos distintos (v. tabla 4-1) se asocian a un incremento en la presión hidrostática capilar o una disminución de la presión osmótica plasmática, que provocan la salida de líquido a los tejidos. Los vasos linfáticos retiran buena parte de exceso de líquido, pero, si la capacidad de drenaje linfático resulta sobrepasada, aparece edema tisular.

Tabla 4-1 Grupos fisiopatológicos del edema

Aumento de la presión hidrostática
Alteración del retorno venoso
Insuficiencia cardíaca congestiva Pericarditis constrictiva Ascitis (cirrosis hepática) Obstrucción o compresión venosa   Trombosis   Presión externa (p. ej., masa)   Inactividad de las extremidades inferiores con posición hacia abajo prolongada
Dilatación arteriolar
Calor Desregulación neurohumoral
Reducción de la presión osmótica del plasma (hipoproteinemia)
Glomerulopatías con pérdida de proteínas (síndrome nefrótico) Cirrosis hepática (ascitis) Malnutrición Gastroenteropatía con pérdida de proteínas
Obstrucción linfática
Inflamatoria Neoplásica Posquirúrgica Postirradiación
Retención de sodio
Ingesta excesiva de sal con insuficiencia renal Aumento de la reabsorción tubular de sodio   Hipoperfusión renal   Aumento de la secreción de renina-angiotensina-aldosterona
Inflamación
Inflamación aguda Inflamación crónica Angiogenia

Modificado de Leaf A, Cotran RS. Renal pathophysiology, 3rd ed. New York, Oxford University Press, 1985, p 146.

Retención de sodio y agua

El aumento de la retención de sal, con su forzosa retención de agua asociada, causa un aumento de la presión hidrostática (por expansión del volumen de líquido intravascular) y disminución de la presión coloidosmótica vascular (por dilución). La retención de sal se produce en todas aquellas situaciones en las que se ve alterada la función renal, como trastornos renales primarios y trastornos cardiovasculares que reduzcan la perfusión renal. Una de las causas más importantes de hipoperfusión renal es la insuficiencia cardíaca congestiva, que, al igual que la hipoproteinemia, provoca la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona. En la fase inicial de la insuficiencia cardíaca, esto resulta beneficioso, ya que la retención de agua y sal, junto con otros mecanismos adaptativos, por ejemplo, aumento del tono vascular y concentraciones elevadas de hormona antidiurética, mejoran el gasto cardíaco y restablecen la perfusión renal normal. Sin embargo, a medida que empeora la insuficiencia cardíaca y disminuye el gasto cardíaco, el líquido retenido solo aumenta la presión hidrostática, provocando edemas y derrames.

Obstrucción linfática

Los traumatismos, la fibrosis, los tumores infiltrantes y algunos microorganismos infecciosos pueden afectar a los vasos linfáticos y alterar el proceso de eliminación del líquido intersticial, dando lugar a *linfedema* en la parte afectada del cuerpo. Un ejemplo ciertamente llamativo de ello se observa en la *filariasis* parasitaria, en la que el organismo que la causa induce fibrosis obstructiva de los vasos y ganglios linfáticos. Ello da lugar en ocasiones a un edema de los genitales externos y extremidades inferiores, tan masivo que a la patología se le ha dado el nombre de *elefantiasis.* Un edema importante de la extremidad superior también puede complicar la extirpación quirúrgica o la irradiación de la mama y los ganglios linfáticos axilares asociados en pacientes con cáncer de mama.

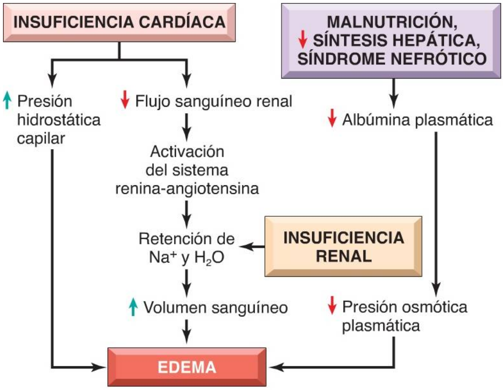


Figura 4-2 Mecanismos del edema sistémico en la insuficiencia cardíaca, insuficiencia renal, malnutrición, insuficiencia hepática y síndrome nefrótico.

MORFOLOGÍA

El edema es fácil de reconocer a simple vista; microscópicamente, se observa como una aclaración con separación de la matriz extracelular y una leve tumefacción celular. Pueden verse afectados todos los órganos o tejidos, aunque el edema aparece con más frecuencia en tejidos subcutáneos, pulmones y encéfalo. El **edema subcutáneo** puede ser difuso o más localizado en regiones con presiones hidrostáticas elevadas. Su distribución se ve influida a menudo por la fuerza de la gravedad (p. ej., aparece en las piernas al estar de pie y el sacro al tumbarse), característica denominada **edema ortostático.** La presión del dedo sobre un tejido subcutáneo muy edematoso desplaza el líquido intersticial y deja una cavidad, signo denominado **edema con fóvea.**

El edema secundario a **disfunción renal** suele aparecer inicialmente en partes del organismo que contienen tejido conjuntivo laxo, por ejemplo, los párpados; el **edema periorbitario** es, por tanto, un hallazgo característico en la nefropatía grave. En el **edema de pulmón,** los pulmones suelen tener dos o tres veces su peso normal y, al corte, aparece un líquido espumoso y sanguinolento, mezcla de aire, edema y eritrocitos extravasados. El **edema cerebral** puede ser localizado o generalizado según las características y extensión del proceso patológico o lesión. El encéfalo tumefacto muestra un estrechamiento de los surcos y distensión de las circunvoluciones, que resultan comprimidas contra el cráneo rígido (v. capítulo 28).

Los derrames que afectan a las cavidades pleural **(hidrotórax),** pericárdica **(hidropericardio)** o peritoneal **(hidroperitoneo** o **ascitis)** son frecuentes en un grupo muy amplio de cuadros clínicos. Los derrames trasudados son típicamente pobres en proteínas, transparentes y de color pajizo; una excepción son los derrames peritoneales causados por bloqueo linfático (derrame quiloso), que pueden ser lechosos debido a la presencia de lípidos absorbidos del intestino. Por el contrario, los exudados son ricos en proteínas y a menudo turbios por la presencia de leucocitos.

Características clínicas

Las consecuencias de los edemas pueden ser simples molestias o derivar en cuadros muy graves, que provocan la muerte con rapidez. El *edema subcutáneo* es importante, fundamentalmente porque apunta a posibles enfermedades cardíacas o renales subyacentes; no obstante, si es intenso, también puede alterar la cicatrización de las heridas o la erradicación de infecciones. El *edema de pulmón* es un problema clínico frecuente, observado más a menudo en casos de insuficiencia del ventrículo izquierdo; también aparece en la insuficiencia renal, el síndrome de dificultad respiratoria aguda (v. capítulo 15) y las inflamaciones o infecciones pulmonares. El líquido no solo se acumula en los tabiques alveolares alrededor de los capilares y dificulta la difusión de oxígeno, sino que la presencia de edema en los espacios alveolares crea también un entorno favorable a las infecciones bacterianas. Los *derrames pleurales* a menudo acompañan al edema de pulmón y comprometen aún más el intercambio gaseoso, al comprimir el parénquima pulmonar subyacente. Los *derrames peritoneales (ascitis)* se deben con más frecuencia a hipertensión portal y son susceptibles de colonización bacteriana, produciéndose infecciones graves y a veces mortales. El *edema cerebral* puede provocar la muerte; si es intenso, el encéfalo se *hernia* (protruye) a través del agujero occipital o la irrigación del tronco del encéfalo resulta comprimida. Ambas situaciones pueden dañar los centros bulbares y causar el fallecimiento (v. capítulo 28).

CONCEPTOS CLAVE

Edema

El edema es el resultado del desplazamiento de líquido de los vasos al espacio intersticial; el líquido puede contener muy pocas proteínas *(trasudado)* o muchas *(exudado).*

El edema es causado por:

- Aumento de la presión hidrostática (p. ej., insuficiencia cardíaca).
- Reducción de la presión coloidosmótica debida a la disminución de albúmina plasmática, secundaria a una disminución de la síntesis (p. ej., enfermedad hepática, malnutrición proteínica) o a un aumento de las pérdidas (p. ej., síndrome nefrótico).
- Aumento de la permeabilidad vascular (p. ej., inflamación), que habitualmente es localizada, pero puede afectar a todo el organismo en estados inflamatorios sistémicos graves, como la sepsis.
- Obstrucción linfática (p. ej., infección o neoplasia).
- Retención de sodio y agua (p. ej., insuficiencia renal).

Hiperemia y congestión

Tanto la hiperemia como la congestión se producen por el aumento de volumen sanguíneo dentro de los tejidos, pero su mecanismo subyacente es distinto, al igual que sus consecuencias. La *hiperemia* es un proceso activo en el que la dilatación arteriolar (p. ej., en zonas de inflamación o en el músculo esquelético durante el ejercicio) provoca aumento del flujo sanguíneo. Los tejidos afectados se tornan rojos *(eritema)* por el mayor aporte de sangre oxigenada. La *congestión* es un proceso pasivo secundario a una menor salida de sangre de un tejido. Puede ser sistémica, como en la insuficiencia cardíaca, o localizada, por ejemplo, en una obstrucción venosa aislada.

Como consecuencia del aumento de la presión hidrostática, la congestión suele seguirse de edema. En la *congestión pasiva crónica* de larga evolución, la hipoxia crónica asociada puede provocar lesión tisular isquémica y cicatrices. En los tejidos crónicamente congestionados, la rotura de capilares también produce pequeños focos hemorrágicos; el catabolismo consiguiente de los eritrocitos extravasados deja cúmulos residuales y reveladores de macrófagos cargados de hemosiderina.

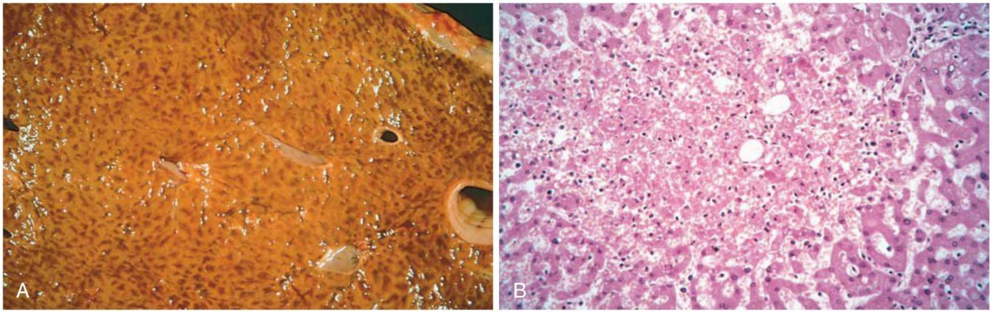


Figura 4-3 Hígado con congestión pasiva crónica y necrosis hemorrágica. **A.** Las áreas centrales están enrojecidas y ligeramente hundidas, comparado con el parénquima marrón viable circundante, formando un patrón de «hígado en nuez moscada» (llamado así porque recuerda a la superficie cortada de una nuez moscada). **B.** Necrosis centrolobulillar con hepatocitos en degeneración y hemorragia. (Por cortesía del Dr. James Crawford, Department of Pathology, University of Florida, Gainesville, Fla.)

MORFOLOGÍA

Los tejidos congestionados adoptan un color azul rojizo oscuro *(cianosis)* debido a la estasis de eritrocitos y presencia de hemoglobina desoxigenada. Microscópicamente, la **congestión pulmonar aguda** presenta capilares alveolares dilatados, edema septal alveolar y hemorragias intraalveolares focales. En la **congestión pulmonar crónica,** causada a menudo por insuficiencia cardíaca congestiva, las paredes están engrosadas y fibróticas, y los alvéolos suelen contener numerosos macrófagos cargados de hemosiderina denominados **células de la insuficiencia cardíaca.** En la **congestión hepática aguda,** la vena central y los sinusoides están distendidos. Como el área centrolobulillar se encuentra en el extremo distal de la irrigación sanguínea hepática, los hepatocitos centrolobulillares pueden sufrir necrosis isquémica, mientras que los periportales, mejor oxigenados gracias a su proximidad a las arteriolas hepáticas, solo desarrollarían degeneración grasa. En la **congestión hepática pasiva crónica,** las regiones centrolobulillares tienen un color marrón rojizo y están ligeramente hundidas (por muerte celular) y destacan en relación con las zonas circundantes de hígado marrón no congestionado **(hígado en nuez moscada)** (fig. 4-3*A*). Microscópicamente, hay hemorragia centrolobulillar, macrófagos cargados de hemosiderina, y pérdida y necrosis de hepatocitos en grado variable (fig. 4-3*B*).

Hemostasia, trastornos hemorrágicos y trombosis

La *hemostasia* se define simplemente como el proceso por el cual se forman coágulos sanguíneos en las zonas de lesión vascular. Resulta esencial para la vida y se altera en grado variable en un conjunto amplio de trastornos, que pueden dividirse en dos grupos. En los *trastornos hemorrágicos,* caracterizados por un sangrado excesivo, los mecanismos hemostáticos están amortiguados o bien son insuficientes para prevenir pérdidas de sangre anómalas. Por el contrario, en los *trastornos trombóticos,* se forman coágulos sanguíneos (a menudo llamados *trombos*) en vasos sanguíneos indemnes o dentro de las cavidades cardíacas. Como se describe en los capítulos 11 y 12, la trombosis es importante en las formas más frecuentes y clínicamente relevantes de enfermedad cardiovascular.

Aunque resulte útil, hay que tener en cuenta que esta división entre trastornos hemorrágicos y trombóticos no siempre se cumple, ya que la activación generalizada de la coagulación a veces produce, paradójicamente, hemorragias debido al consumo de factores de la coagulación, como en la *coagulación intravascular diseminada (CID).* Con el fin de aportar las bases necesarias para comprender los trastornos hemorrágicos y de la coagulación, esta sección comienza por la hemostasia normal, centrándose en la contribución de plaquetas, factores de la coagulación y endotelio.

Hemostasia

La hemostasia es un proceso minuciosamente orquestado en el que participan las plaquetas, los factores de la coagulación y el endotelio, que tiene lugar en la zona de lesión vascular y culmina con la formación de un coágulo, que sirve para prevenir o limitar el alcance de la hemorragia. La figura 4-4 muestra la secuencia global de procesos que conducen a la hemostasia en una zona de lesión vascular.

- *Vasoconstricción arteriolar:* se produce inmediatamente y reduce mucho el flujo sanguíneo del área afectada (v. fig. 4-4*A*). Está mediada por mecanismos neurógenos reflejos y resulta potenciada por la secreción local de factores como la *endotelina,* potente vasoconstrictor derivado del endotelio. No obstante, este efecto es transitorio y la hemorragia se reanudaría de no ser por la activación de plaquetas y factores de la coagulación.
- *Hemostasia primaria: formación del tapón plaquetario.* La rotura del endotelio expone factor de von Willebrand (vWF) y colágeno subendoteliales, que promueven la adhesión y activación de las plaquetas. La activación plaquetaria determina un cambio espectacular de su forma (de pequeños discos redondeados a láminas aplanadas con protrusiones picudas que aumentan notablemente la superficie) y la liberación de gránulos secretores. A los pocos minutos, los productos secretados reclutan más plaquetas, que pasan por la *agregación* para formar el *tapón hemostático primario* (v. fig. 4-4*B*).
- *Hemostasia secundaria: depósito de fibrina.* En la zona de lesión también queda expuesto el *factor tisular.* Este es una glucoproteína procoagulante unida a la membrana que expresan normalmente las células subendoteliales de la pared vascular, como células de músculo liso y fibroblastos. El factor tisular se une al factor VII y lo activa (v. más adelante), desencadenando una cascada de reacciones que culminan en la generación de *trombina.* La trombina escin-

de el fibrinógeno circulante para generar *fibrina* insoluble, creando una malla de fibrina, y es asimismo un potente activador de las plaquetas, aumentando así la agregación plaquetaria en la zona de lesión. Esta secuencia, conocida como *hemostasia secundaria,* consolida el tapón plaquetario inicial (v. fig. 4-4*C*).

- *Estabilización y reabsorción del coágulo.* La fibrina polimerizada y los agregados plaquetarios se contraen para formar un *tapón permanente* sólido que impide la hemorragia. En esta fase se ponen en marcha mecanismos contrarreguladores (p. ej., *activador del plasminógeno tisular, t-PA*) que limitan la coagulación a la zona de lesión (v. fig. 4-4*D*), y en último término provocan la reabsorción del coágulo y la reparación del tejido.

Las siguientes secciones se ocupan con mayor detalle de la función de plaquetas, factores de coagulación y endotelio en la hemostasia.

Plaquetas

Las plaquetas son esenciales en la hemostasia porque forman el tapón primario que sella inicialmente el defecto vascular y proporcionan una superficie que une y concentra los factores de la coagulación activados. Las plaquetas son fragmentos de células sin núcleo en forma de disco que se desprenden de los megacariocitos de la médula ósea y alcanzan el torrente sanguíneo. Su función depende de varios receptores de glucoproteínas, un citoesqueleto contráctil y dos tipos de gránulos citoplásmicos. Los *gránulos* α tienen en su membrana la molécula de adhesión selectina P (v. capítulo 3) y contienen proteínas implicadas en la coagulación, como fibrinógeno, factor V y vWF, así como factores proteínicos que tal vez participen en la cicatrización de heridas, por ejemplo fibronectina, factor plaquetario 4 (quimiocina que se une a heparina), factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) y factor de crecimiento transformante β. Los *gránulos densos* (o δ) contienen difosfato de adenosina (ADP) y trifosfato de adenosina, calcio ionizado, serotonina y adrenalina.

Tras una lesión vascular traumática, las plaquetas entran en contacto con componentes del tejido conjuntivo subendotelial, como vWF y colágeno. Al contactar con estas proteínas, las plaquetas pasan por una secuencia de reacciones que culminan en la formación del tapón plaquetario (v. fig. 4-4*B*).

- *Adhesión plaquetaria:* mediada fundamentalmente por interacciones con el vWF, que sirve de puente entre la glucoproteína Ib (GpIb), receptor de superficie de las plaquetas, y el colágeno expuesto (fig. 4-5). Hay que destacar que las carencias genéticas de vWF (enfermedad de von Willebrand; v. capítulo 14) o GpIb (síndrome de Bernard-Soulier) ocasionan trastornos hemorrágicos, muestra de la importancia de estos factores.
- *Cambio rápido de la forma plaquetaria:* tras la adhesión, pasan de discos lisos a «erizos de mar» picudos con un incremento notable de la superficie. Este cambio se acompaña de alteraciones en la *glucoproteína IIb/IIIa* que aumentan su afinidad por el fibrinógeno (v. más adelante) y de la translocación de *fosfolípidos con carga negativa* (especialmente fosfatidilserina) a la superficie plaquetaria. Estos fosfolípidos se unen al calcio y funcionan como zonas de inicio para el ensamblaje de complejos de factores de la coagulación.
- *Secreción (reacción de liberación) del contenido de los gránulos:* producida a la vez que los cambios en la forma; estos dos procesos suelen englobarse bajo el nombre de *activación plaquetaria.* La activación plaquetaria está desencadenada por distintos factores, como trombina (factor de la

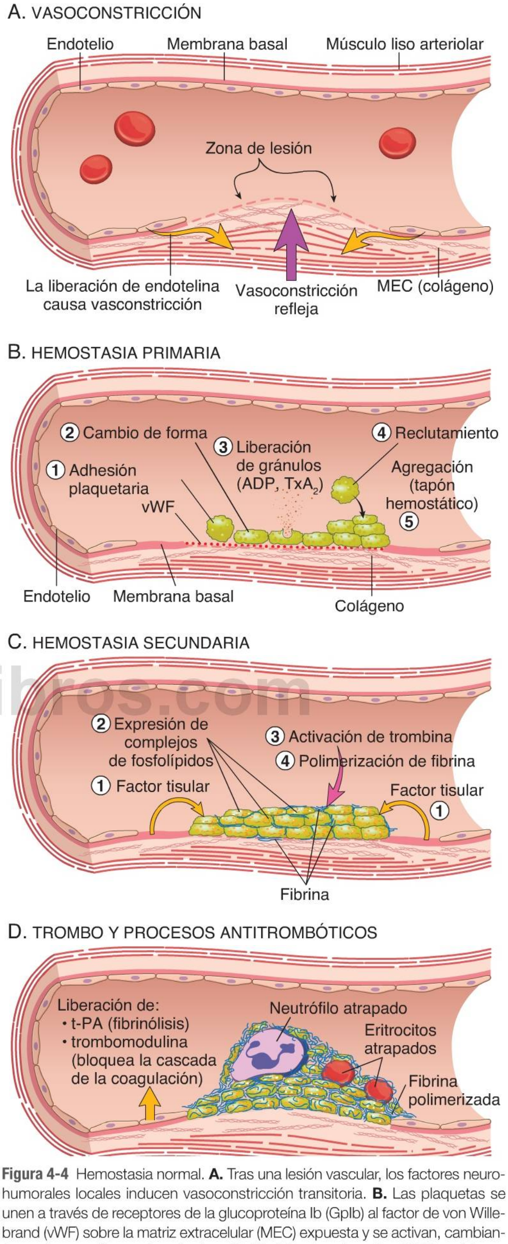


Figura 4-4 Hemostasia normal. **A.** Tras una lesión vascular, los factores neurohumorales locales inducen vasoconstricción transitoria. **B.** Las plaquetas se unen a través de receptores de la glucoproteína Ib (GpIb) al factor de von Willebrand (vWF) sobre la matriz extracelular (MEC) expuesta y se activan, cambiando su forma y liberando gránulos. El difosfato de adenosina (ADP) y el tromboxano A_2 (TxA_2) liberados inducen más agregación plaquetaria a través de la unión del receptor plaquetario de GpIIb-IIIa al fibrinógeno, y forman el tapón hemostático *primario.* **C.** La activación local de la cascada de la coagulación (en la que participan el factor tisular y los fosfolípidos plaquetarios) condiciona la polimerización de la fibrina, «cementando» las plaquetas a un tapón hemostático *secundario* definitivo. **D.** Los mecanismos contrarreguladores, mediados por el activador del plasminógeno tisular (t-PA, producto de la fibrinólisis) y la trombomodulina, limitan el proceso hemostático a la zona de lesión.

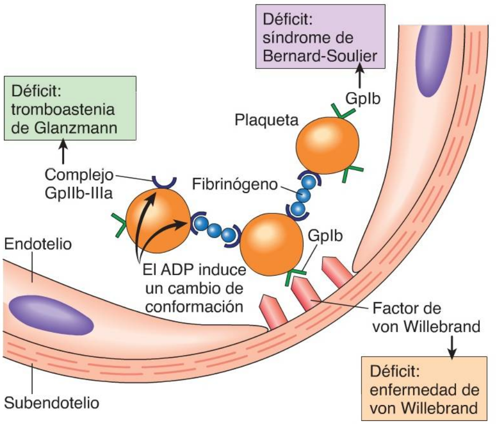


Figura 4-5 Adhesión y agregación plaquetaria. El factor de von Willebrand sirve de puente entre el colágeno subendotelial y el receptor de glucoproteína Ib (GpIb) plaquetario. La agregación se consigue mediante la unión del fibrinógeno a receptores de GpIIb-IIIa en distintas plaquetas. Las carencias congénitas de los distintos receptores o moléculas puente provocan las enfermedades indicadas en los recuadros coloreados. ADP, difosfato de adenosina.

coagulación) y ADP. La trombina activa las plaquetas a través de un tipo especial de receptor acoplado a proteínas G denominado *receptor activado por proteasa* (PAR), que se activa mediante una escisión proteolítica realizada por la trombina. El ADP es un componente de los gránulos densos; así pues, la activación plaquetaria y la liberación de ADP generan nuevos ciclos de activación plaquetaria, fenómeno denominado *reclutamiento*. Las plaquetas activadas también producen una prostaglandina, *tromboxano* A_2 (TxA_2), potente inductor de la agregación plaquetaria. El *ácido acetilsalicílico* inhibe la agregación plaquetaria y ejerce un discreto defecto hemorrágico al inhibir la ciclooxigenasa, enzima plaquetaria necesaria para la síntesis de TxA_2. Aunque el proceso no es tan bien conocido, se cree que los factores de crecimiento liberados por las plaquetas contribuyen, además, a la reparación del vaso tras una lesión.

- *Agregación plaquetaria:* sigue a la activación. El cambio de forma de la glucoproteína IIb/IIIa observado durante la activación plaquetaria permite la unión del fibrinógeno, un gran polipéptido plasmático bivalente que forma puentes entre plaquetas adyacentes, causando su agregación. Como cabría esperar, el déficit hereditario de GpIIb-IIIa provoca un trastorno hemorrágico llamado *tromboastenia de Glanzmann*. La oleada inicial de la agregación es reversible, pero la activación concomitante de la trombina estabiliza el tapón plaquetario al aumentar la activación y la agregación, y promover la *contracción plaquetaria* irreversible. La contracción de las plaquetas depende de su citoesqueleto y consolida las plaquetas agregadas. Al mismo tiempo, la trombina convierte, además, el fibrinógeno en *fibrina* insoluble, cementando las plaquetas en su lugar y creando el *tapón hemostático secundario* definitivo. En los tapones hemostáticos también se encuentran eritrocitos y leucocitos atrapados, en parte debido a la adherencia de los leucocitos a la selectina P expresada en las plaquetas activadas.

Cascada de la coagulación

La cascada de la coagulación consiste en una serie de reacciones enzimáticas amplificadoras que conduce a la formación de un coágulo de fibrina insoluble. Como describimos más adelante, la dependencia de varios factores para formar el coágulo es distinta en los tubos de ensayo del laboratorio y los vasos sanguíneos *in vivo* (fig. 4-6). No obstante, la coagulación se rige por los mismos principios generales, *in vivo* e *in vitro,* como sigue.

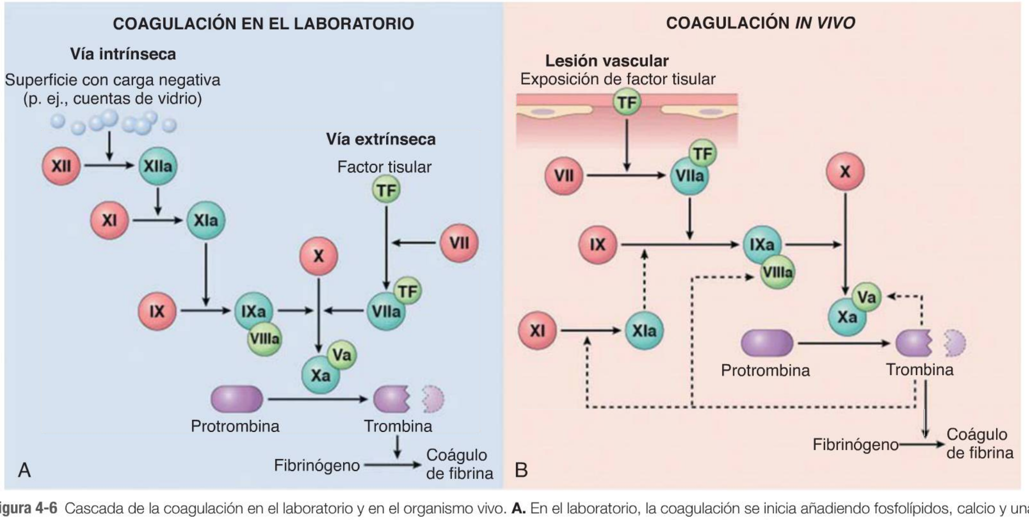


Figura 4-6 Cascada de la coagulación en el laboratorio y en el organismo vivo. **A.** En el laboratorio, la coagulación se inicia añadiendo fosfolípidos, calcio y una sustancia con carga negativa, como cuentas de vidrio (vía intrínseca), o bien una fuente de factor tisular (vía extrínseca). **B.** En el organismo vivo, el factor tisular es el desencadenante principal de la coagulación, que se amplifica mediante bucles de retroalimentación en los que participa la trombina *(líneas discontinuas).* Los polipéptidos de color rojo son factores inactivos, los de color verde oscuro representan factores activos, y los polipéptidos en verde claro corresponden a cofactores.

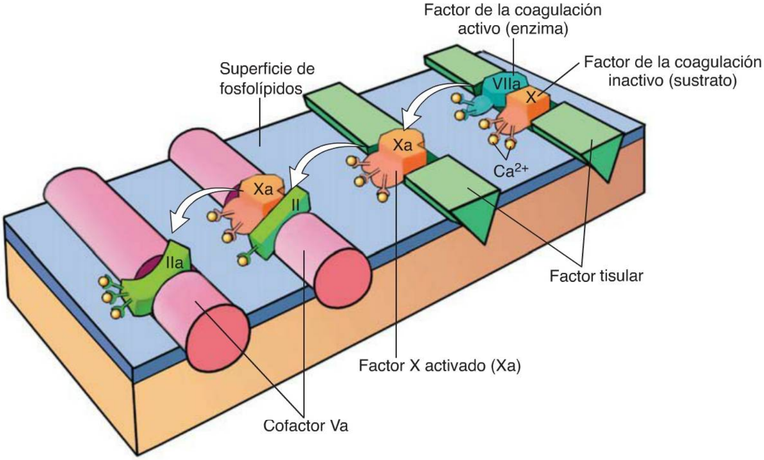


Figura 4-7 Representación esquemática de la conversión del factor X en Xa por la vía extrínseca, que, a su vez, convierte el factor II (protrombina) en factor IIa (trombina). El complejo de reacción inicial consiste en enzima proteolítica (factor VIIa), sustrato (factor X) y acelerador de la reacción (factor tisular), todos ellos ensamblados sobre la superficie de fosfolípidos de una plaqueta. Los iones de calcio mantienen unidos los componentes y son esenciales para la reacción. El factor Xa activado se convierte en la proteasa del segundo complejo adyacente en la cascada de la coagulación, convirtiendo el sustrato protrombina (II) en trombina (IIa), con el factor Va como acelerador de la reacción.

La cascada de reacciones de la vía puede asemejarse a un «baile» en el que los factores de la coagulación pasan de una pareja a la siguiente (fig. 4-7). En cada reacción participan una enzima (factor de la coagulación activado), un sustrato (proenzima inactiva de un factor de la coagulación) y un cofactor (acelerador de la reacción). Estos componentes se juntan en la superficie de fosfolípidos con carga negativa, aportados por las plaquetas activadas. El montaje de los complejos de reacción también depende del calcio, que se une a residuos de ácido glutámico γ-carboxilado presentes en los factores II, VII, IX y X. Las reacciones enzimáticas que producen ácido glutámico γ-carboxilado utilizan vitamina K como cofactor, y están antagonizadas por fármacos como la warfarina, un anticoagulante muy usado.

De acuerdo con los análisis realizados en los laboratorios clínicos, la cascada de la coagulación se ha dividido clásicamente en vía *intrínseca* y *extrínseca* (v. fig. 4-6*A*).

- *Tiempo de protrombina* (TP): evalúa la función de las proteínas de la vía extrínseca (factores VII, X, V, II y fibrinógeno). Se añaden factor tisular, fosfolípidos y calcio al plasma, y se registra el tiempo necesario para que se forme un coágulo de fibrina.
- *Tiempo de tromboplastina parcial* (TTP): valora la función de las proteínas de la vía intrínseca (factores XII, XI, IX, VIII, X, V, II y fibrinógeno). En esta prueba, la coagulación del plasma se inicia añadiendo partículas con carga negativa (p. ej., vidrio esmerilado) que activan el factor XII (factor de Hageman) junto con fosfolípidos y calcio, y se mide el tiempo transcurrido hasta la formación del coágulo de fibrina.

Aunque las mediciones de TP y TTP resultan muy útiles para evaluar la función de los factores de la coagulación en los pacientes, no logran recapitular los procesos que conducen a la coagulación *in vivo.* Este punto se pone especialmente de relieve al considerar los efectos clínicos de las carencias de varios factores de la coagulación. Los déficits de factores V, VII, VIII, IX y X se asocian a trastornos hemorrágicos moderados o graves, y la carencia de protrombina es probablemente incompatible con la vida. Por el contrario, el déficit de factor XI solo se asocia a hemorragias leves, y las personas con carencia del factor XII no presentan hemorragias, sino que, en realidad, son susceptibles a las trombosis. El efecto paradójico del déficit de factor XII podría explicarse por la función de este factor en la vía de la fibrinólisis (descrita más adelante); aunque también existen ciertos indicios procedentes de modelos experimentales que indican que el factor XII podría promover la trombosis en ciertas circunstancias, aún no se ha determinado la relevancia de estas observaciones en las enfermedades trombóticas humanas.

De acuerdo con los efectos de distintas carencias de factores en las personas, se cree que, *in vivo,* el complejo factor VIIa/factor tisular es el activador más importante del factor IX, y que el complejo factor IXa/factor VIIIa es el activador más importante del factor X (v. fig. 4-6*B*). La ligera tendencia hemorrágica observada en pacientes con déficit de factor XI probablemente se explique por la capacidad de la trombina de activar el factor XI (así como los factores V y VIII), mecanismo de retroalimentación que amplifica la cascada de la coagulación.

De los factores de la coagulación, la trombina es el más importante, porque sus distintas actividades enzimáticas controlan diversos aspectos de la hemostasia y constituyen el nexo entre coagulación e inflamación y reparación. Las actividades más importantes de la fibrina son las siguientes:

- *Conversión del fibrinógeno en fibrina entrecruzada.* La trombina convierte directamente el fibrinógeno soluble en monómeros de fibrina que se polimerizan hasta formar un coágulo insoluble, y también amplifica el proceso de la coagulación, no solo activando el factor XI, sino también dos cofactores esenciales, los factores V y VIII. Además, estabiliza el tapón hemostático secundario mediante la activación del factor XIII, que forma puentes cruzados covalentes en la fibrina.

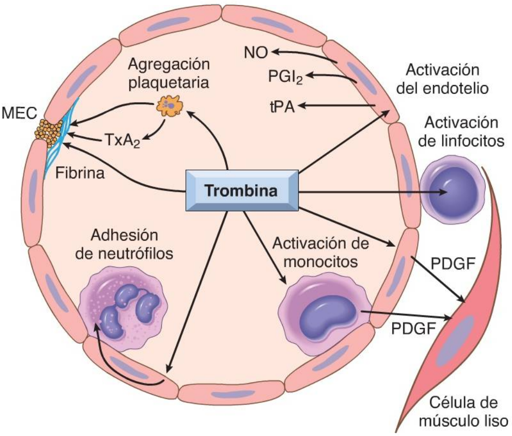


Figura 4-8 Trombina en la hemostasia y activación celular. La trombina es esencial para la generación de fibrina entrecruzada (al escindir el fibrinógeno en fibrina y activar el factor XIII), así como la activación de otros factores de la coagulación (v. fig. 4-6*B*). A través de los receptores activados por proteasa (PAR; v. texto), la trombina también modula varias actividades celulares. Induce directamente la agregación plaquetaria y producción de TxA_2, y activa las células endoteliales, que responden expresando moléculas de adhesión y distintos mediadores fibrinolíticos (t-PA), vasoactivos (NO, PGI_2) y citocinas (p. ej., PDGF). La trombina también activa directamente los leucocitos. MEC, matriz extracelular; NO, óxido nítrico; PDGF, factor de crecimiento derivado de plaquetas; PGI_2, prostaciclina; TxA_2, tromboxano A_2; t-PA, activador del plasminógeno tisular. La figura 4-10 ilustra más actividades anticoagulantes mediadas por la trombina. (Por cortesía de Shaun Coughlin, MD, PhD, Cardiovascular Research Institute, University of California at San Francisco; modificada con autorización.)

- *Activación plaquetaria.* La trombina es un potente inductor de la activación y agregación plaquetarias gracias a su capacidad de activar los PAR, ligando así la función de las plaquetas a la coagulación.
- *Efectos proinflamatorios.* Los PAR también se expresan en células inflamatorias, endotelio y otros tipos de células (fig. 4-8), y se cree que la activación de estos receptores por parte de la trombina media efectos proinflamatorios que contribuyen a la reparación tisular y la angiogenia.
- *Efectos anticoagulantes.* Hay que destacar que, gracias a los mecanismos descritos a continuación, la trombina pasa de ser procoagulante a anticoagulante al contactar con un endotelio normal. Esta inversión de su función impide que el coágulo se extienda más allá de la zona de lesión vascular.

Factores que limitan la coagulación. Una vez puesta en marcha, la coagulación debe restringirse a la zona de lesión vascular para impedir consecuencias perjudiciales. Un factor limitante es la simple dilución; la sangre que fluye por la zona de lesión aleja los factores de la coagulación activados, que son rápidamente eliminados por el hígado. El segundo es la necesidad de fosfolípidos con carga negativa, que, como mencionamos, son aportados fundamentalmente por plaquetas activadas mediante el contacto con la matriz subendotelial en las zonas de lesión vascular. No obstante, los mecanismos contrarreguladores más importantes son factores expresados por el endotelio indemne adyacente a la zona de lesión (descritos más adelante).

La activación de la cascada de la coagulación también desencadena una *cascada fibrinolítica* que limita el tamaño del coágulo y contribuye a su posterior disolución (fig. 4-9). La fibrinólisis se realiza fundamentalmente mediante la actividad enzimática de la *plasmina,* que degrada la fibrina e interfiere con su polimerización. Una concentración elevada de productos de degradación del fibrinógeno (a menudo denominados productos de degradación de la fibrina), especialmente *dímeros D* derivados de la fibrina, es un marcador clínico útil de varios estados trombóticos (descritos posteriormente). La plasmina se genera por el catabolismo enzimático de su precursor inactivo circulante, el *plasminógeno,* en una vía dependiente del factor XII (lo que posiblemente explica la asociación entre déficit de factor XII y trombosis), o bien por activadores del plasminógeno. El activador del plasminógeno más importante es el t-PA; se sintetiza fundamentalmente en el endotelio y alcanza su máxima actividad cuando se une a la fibrina. Esta característica convierte el t-PA en un compuesto terapéutico muy útil, porque su actividad fibrinolítica se limita en gran medida a las zonas de trombosis recientes. Una vez activada, la plasmina es, a su vez, controlada estrechamente por factores contrarreguladores, como el inhibidor de la α_2-plasmina, proteína plasmática que se une a la plasmina libre y la inhibe rápidamente.

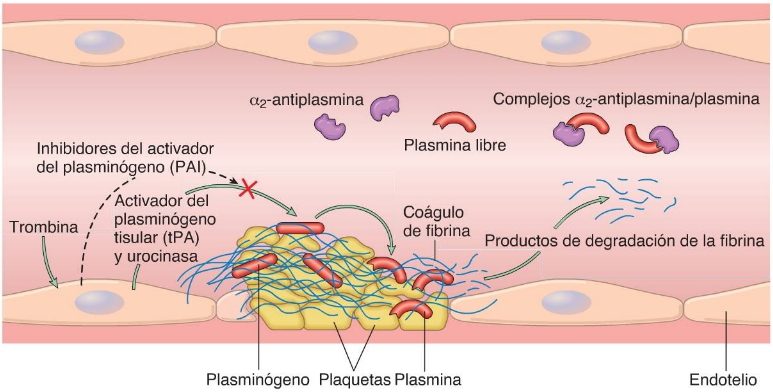


Figura 4-9 Sistema fibrinolítico, con varios activadores e inhibidores del plasminógeno (v. texto).

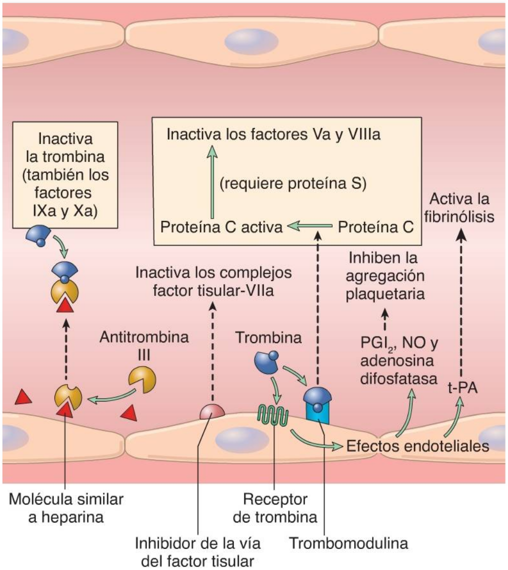


Figura 4-10 Actividades anticoagulantes del endotelio normal. NO, óxido nítrico; PGI_2, prostaciclina; t-PA, activador del plasminógeno tisular; vWF, factor de von Willebrand. El receptor de trombina también se denomina receptor activado por proteasa (PAR).

Endotelio

El balance entre las actividades anticoagulantes y procoagulantes del endotelio determina con frecuencia si se produce formación, propagación o disolución del coágulo. Como mencionamos anteriormente, las células endoteliales normales expresan múltiples factores que inhiben las actividades procoagulantes de plaquetas y factores de la coagulación, y potencian la fibrinólisis (fig. 4-10). Estos factores actúan conjuntamente para prevenir la trombosis y limitar la coagulación a las zonas de lesión vascular. No obstante, si resulta dañado o expuesto a factores proinflamatorios, las células endoteliales pierden muchas de sus propiedades antitrombóticas. En esta sección completaremos la descripción de la hemostasia centrándonos en la actividades antitrombóticas del endotelio normal; volveremos después al «lado oscuro» de las células endoteliales al ocuparnos de la trombosis.

Las propiedades antitrombóticas del epitelio pueden dividirse en actividades dirigidas a las plaquetas, los factores de la coagulación y la fibrinólisis.

- *Efectos inhibidores de las plaquetas.* Un efecto obvio del endotelio indemne es servir de barrera que impide el contacto de las plaquetas con el colágeno y vWF subendoteliales. Sin embargo, el endotelio normal también libera varios factores que inhiben la activación y agregación plaquetarias. Los más importantes son *prostaciclina (PGI_2), óxido nítrico (NO)* y *adenosina difosfatasa;* esta última degrada el ADP, ya descrito como potente activador de la agregación plaquetaria. Por último, las células endoteliales se unen a la trombina y alteran su actividad; esta es uno de los activadores más potentes de las plaquetas.
- *Efectos anticoagulantes.* El endotelio normal actúa como barrera entre los factores de la coagulación y el factor tisular de la pared de los vasos, y expresa múltiples factores que se oponen activamente a la coagulación; los más destacados son trombomodulina, receptor de proteína C endotelial, moléculas similares a heparina y el inhibidor de la vía del factor tisular. La *trombomodulina* y el *receptor de proteína C endotelial* se unen a la trombina y proteína C, respectivamente, en un complejo sobre la superficie celular del endotelio. Cuando está unida en este complejo, la trombina pierde toda su capacidad de activar factores de coagulación y plaquetas, y, en su lugar, escinde y activa la *proteína C,* una proteasa dependiente de vitamina K que requiere un cofactor, la proteína S. El complejo proteína C activada/proteína S es un potente inhibidor de los factores de la coagulación Va y VIIIa. Las *moléculas similares a heparina* en la superficie del endotelio se unen y activan la antitrombina III, que, a su vez, inhibe la trombina y los factores IXa, Xa, XIa y XIIa. La utilidad clínica de la heparina y los fármacos relacionados se basa en su capacidad de estimular la actividad de la antitrombina III. El *inhibidor de la vía del factor tisular* (TFPI), al igual que la proteína C, requiere proteína S de cofactor y, como indica su nombre, se une e inhibe los complejos factor tisular/factor VIIa.
- *Efectos fibrinolíticos.* Las células endoteliales normales sintetizan t-PA, ya descrito, un componente esencial de la vía fibrinolítica.

Trastornos hemorrágicos

Los trastornos asociados a hemorragias anómalas se deben necesariamente a defectos primarios o secundarios en las paredes de los vasos, las plaquetas o los factores de la coagulación; todos ellos deben funcionar correctamente para asegurar la hemostasia. La presentación de las hemorragias anómalas varía enormemente. En un extremo de la línea continua están las hemorragias masivas asociadas a roturas de grandes vasos, como aorta o corazón; estas catástrofes simplemente superan los mecanismos hemostáticos y suelen ser mortales. Las enfermedades asociadas con hemorragias masivas y bruscas comprenden disección aórtica en el síndrome de Marfan (v. capítulo 5), aneurisma de la aorta abdominal (v. capítulo 11) e infarto de miocardio (v. capítulo 12) complicado con rotura de la aorta o el corazón. En el otro extremo están defectos leves de la coagulación que solo se ponen de manifiesto en condiciones de sobrecarga hemostática, como cirugía, parto, intervenciones dentales, menstruación o traumatismos. Algunas de las causas más frecuentes de tendencia hemorrágica leve son defectos hereditarios del factor de von Willebrand (v. capítulo 14), consumo de ácido acetilsalicílico y uremia (insuficiencia renal); esta última altera la función plaquetaria por mecanismos desconocidos. Entre estos extremos se encuentran los déficits de factores de la coagulación (hemofilias; v. capítulo 14), que habitualmente son hereditarios y, sin tratamiento, provocan trastornos hemorrágicos graves.

A lo largo del texto aparecen ejemplos específicos de trastornos asociados con hemorragias. Lo que sigue son principios generales relacionados con las hemorragias y sus consecuencias.

- *Alteraciones de la hemostasia primaria (defectos de las plaquetas o enfermedad de von Willebrand):* a menudo se manifiestan por pequeñas hemorragias en la piel o mucosas. Habitualmente adoptan la forma de petequias, minúsculas hemorragias de 1 a 2 mm (fig. 4-11*A*), o *púrpura,* de tamaño ligeramente mayor (≥ 3 mm) que las petequias. Se piensa que los capilares de mucosas y piel son especialmente suscep-

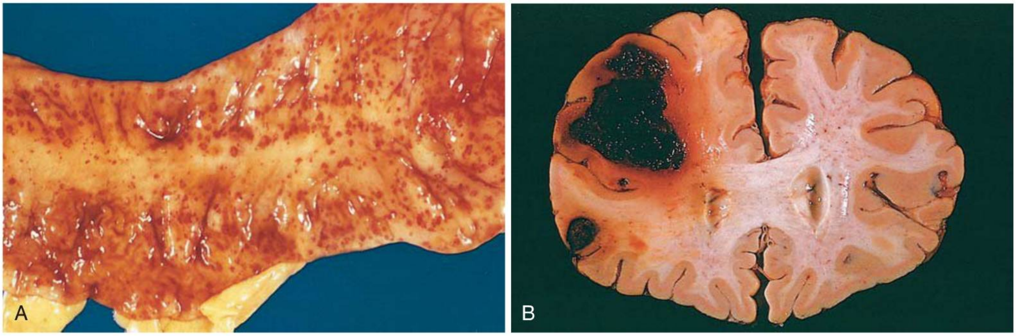


Figura 4-11 **A.** Hemorragia petequial puntiforme en la mucosa del colon, consecuencia de trombocitopenia. **B.** Hemorragia intracerebral mortal.

tibles a la rotura con traumatismos pequeños y que en circunstancias normales las plaquetas sellan esos defectos casi inmediatamente. Las hemorragias mucosas asociadas a alteraciones de la hemostasia primaria también pueden manifestarse por epistaxis (hemorragia nasal), hemorragia digestiva o menstruación excesiva (menorragia). Una complicación temible de los recuentos de plaquetas muy bajos es la hemorragia intracerebral, que puede resultar mortal.

- *Alteraciones de la hemostasia secundaria (defectos de los factores de la coagulación):* a menudo se manifiestan por hemorragias de partes blandas (p. ej., músculo) o articulaciones. Las hemorragias articulares *(hemartros)* tras los traumatismos leves son especialmente características de la hemofilia (v. capítulo 14). Se desconoce por qué las alteraciones graves de la hemostasia secundaria se manifiestan con este patrón hemorrágico particular; al igual que en los déficits graves de plaquetas, también pueden aparecer hemorragias intracraneales, en ocasiones mortales.
- *Alteraciones generalizadas con afectación de vasos pequeños:* a menudo se manifiestan por «púrpura palpable» y equimosis. Las *equimosis* (a veces se les llama simplemente cardenales) son hemorragias de 1 a 2 cm de tamaño. En la púrpura y equimosis, el volumen de sangre extravasada es suficiente para crear una masa de sangre palpable conocida como *hematoma.* Ambos cuadros son especialmente característicos de trastornos sistémicos que dañan los pequeños vasos sanguíneos (p. ej., vasculitis; v. capítulo 11) o que provocan fragilidad de los vasos (p. ej., amiloidosis; v. capítulo 6, y escorbuto; v. capítulo 9).

La relevancia clínica de la hemorragia depende del volumen, la velocidad a la que se produce y su localización. Es posible que la pérdida rápida de hasta el 20% del volumen sanguíneo apenas afecte a adultos sanos; pérdidas mayores, sin embargo, pueden causar *shock hemorrágico* (*hipovolémico;* descrito más adelante). Hemorragias que resultarían banales en el tejido subcutáneo causan la muerte si afectan al encéfalo (fig. 4-11*B*); puesto que el cráneo es rígido, la hemorragia intracraneal puede aumentar la presión intracraneal hasta un nivel tal que comprometa la irrigación sanguínea o provoque la herniación del tronco del encéfalo (v. capítulo 28). Por último, las pérdidas sanguíneas externas crónicas o recidivantes (p. ej., úlcera péptica o sangrado menstrual) causan pérdida de hierro y pueden provocar una anemia ferropénica. Por el contrario, cuando los eritrocitos quedan retenidos (p. ej., hemorragia en cavidades o tejidos corporales), el hierro se recupera y se recicla para usarse en la síntesis de hemoglobina.

Trombosis

Las anomalías principales que provocan trombosis son: 1) lesión endotelial; 2) estasis o flujo sanguíneo turbulento, y 3) hipercoagulabilidad de la sangre (la denominada tríada de Virchow) (fig. 4-12). La trombosis es una de las plagas del mundo moderno, porque subyace a las formas más graves y frecuentes de enfermedad cardiovascular. En esta sección nos centraremos en sus causas y consecuencias; los capítulos 11 y 12 se ocupan en detalle de la trombosis en las enfermedades cardiovasculares.

Lesión endotelial

La lesión endotelial causante de activación plaquetaria subyace casi inevitablemente a la formación de trombos en el corazón y la circulación arterial, en los que la elevada velocidad del flujo sanguíneo impide la formación de coágulos. Los trombos cardíacos y arteriales, especialmente, son muy ricos en plaquetas, y se piensa que la adhesión y activación plaquetarias son un requisito previo necesario para la forma-

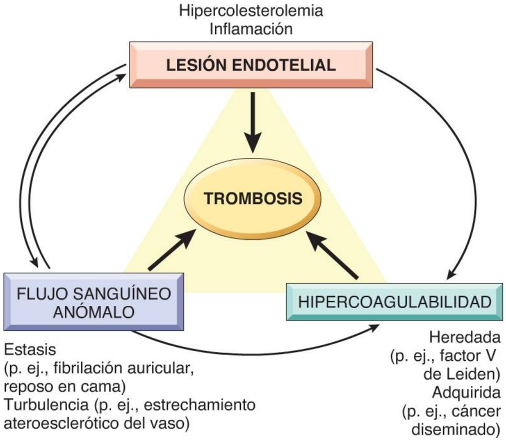


Figura 4-12 La tríada de Virchow en la trombosis. La integridad endotelial es el factor más importante. La lesión de las células endoteliales puede alterar el flujo sanguíneo local y afectar a la coagulabilidad. Un flujo sanguíneo anómalo (estasis o turbulencia), a su vez, puede causar lesión endotelial. Estos factores promueven la trombosis de forma independiente o en combinación.

ción de trombos en situaciones de alta fuerza de cizallamiento, como la presente en las arterias. Este concepto es parte de la base que sustenta el uso del ácido acetilsalicílico y otros inhibidores plaquetarios en la enfermedad arterial coronaria y el infarto agudo de miocardio.

Es obvio que las lesiones endoteliales graves pueden desencadenar trombosis al exponer vWF y factor tisular. Sin embargo, la inflamación y otros estímulos nocivos también promueven trombosis al cambiar el patrón de expresión génica del endotelio por otro que resulta «protrombótico». Este cambio se denomina en ocasiones *activación* o *disfunción endotelial,* y puede producirse por distintas causas, como lesiones físicas, organismos infecciosos, flujo sanguíneo anómalo, mediadores de la inflamación, alteraciones metabólicas, como hipercolesterolemia y homocisteinemia, y toxinas absorbidas del humo del tabaco. Se cree que la activación endotelial es importante a la hora de desencadenar trombosis arteriales.

Los capítulos 11 y 12 abordan detalladamente la activación y disfunción de las células endoteliales en las trombosis arteriales. En este punto bastará con mencionar varias de las alteraciones protrombóticas principales:

- *Cambios procoagulantes.* Las células endoteliales activadas por citocinas regulan a la baja la expresión de *trombomodulina,* modulador clave de la actividad de la trombina, como ya mencionamos. Esto permite una activación mantenida de la trombina, que, a su vez, estimularía las plaquetas y potenciaría la inflamación a través de los PAR expresados en plaquetas y células inflamatorias. Además, el endotelio inflamado también regula a la baja la expresión de otros anticoagulantes, como la proteína C y el inhibidor de la proteína de factor tisular, cambios que promueven aún más un estado procoagulante.
- *Efectos antifibrinolíticos.* Las células endoteliales activadas secretan *inhibidores del activador del plasminógeno* (PAI) que limitan la fibrinólisis, y regulan a la baja la expresión de t-PA, alteraciones que favorecen, asimismo, el desarrollo de trombos.

Alteraciones del flujo sanguíneo

La *turbulencia* contribuye a las trombosis arteriales y cardíacas causando disfunción o lesión endotelial, así como formando contracorrientes que contribuyen a zonas de estasis local. La *estasis* es un contribuyente principal en el desarrollo de trombos venosos. El flujo sanguíneo normal es *laminar,* de modo que las plaquetas (y otros elementos celulares de la sangre) fluyen por el centro de la luz del vaso, separadas del endotelio por una capa de plasma que se mueve más despacio. Por tanto, la estasis y la turbulencia:

- Promueven la activación endotelial, favoreciendo la actividad procoagulante y la adhesión leucocítica, en parte a través de cambios inducidos por el flujo en la expresión de moléculas de adhesión y factores proinflamatorios.
- Alteran el flujo laminar y ponen a las plaquetas en contacto con el endotelio.
- Impiden la retirada y dilución de los factores coagulantes activados por parte del nuevo flujo de sangre y la llegada de inhibidores de los factores de la coagulación.

El flujo sanguíneo alterado contribuye a la trombosis en distintas situaciones clínicas. Las placas ateroescleróticas ulceradas no solo exponen vWF y factor tisular subendoteliales, sino que también causan turbulencia. Las dilataciones arteriales y de la aorta llamadas *aneurismas* provocan estasis local y, por tanto, son zonas abonadas para la trombosis (v. capítulo 11). Los infartos agudos de miocardio producen áreas de miocardio no contráctil y, en ocasiones, también aneurismas cardíacos; ambos se asocian con estasis y alteraciones del flujo que promueven la formación de trombos murales en el corazón (v. capítulo 12). La estenosis reumática de la válvula mitral resulta en dilatación de la aurícula izquierda; junto con la fibrilación auricular, una aurícula dilatada es una zona de estasis importante y lugar fundamental de trombos (v. capítulo 12). La *hiperviscosidad* (como la observada en la policitemia verdadera; v. capítulo 13) aumenta la resistencia al flujo y causa estasis en los vasos pequeños, y los eritrocitos deformados de la *drepanocitosis* (v. capítulo 14) impiden el flujo sanguíneo en los vasos pequeños, con la estasis resultante, que también predispone a la trombosis.

Hipercoagulabilidad

La hipercoagulabilidad (también llamada trombofilia) puede definirse a grandes rasgos como cualquier trastorno de la sangre que predisponga a las trombosis. La hipercoagulabilidad resulta especialmente importante en las trombosis venosas y se clasifica en trastornos *primarios* (genéticos) y *secundarios* (adquiridos) (tabla 4-2). De las causas hereditarias de hipercoagulabilidad, las mutaciones puntuales en el gen del factor V y de la protrombina son las más frecuentes.

- Cerca del 2-15% de las personas de raza blanca tienen una mutación de un solo nucleótido en el factor V que se denomina *factor V de Leiden,* en honor a la ciudad de los Países

Tabla 4-2 Estados de hipercoagulabilidad

Primarios (genéticos)
Frecuentes
Mutación del factor V (sustitución de Arg por Glu en el residuo de aminoácido 506 que provoca resistencia a la proteína C activada; factor V de Leiden)
Mutación de protrombina (variante de secuencia no codificante G20210A que causa un aumento de la concentración de protrombina)
Aumento de la concentración de los factores VIII, IX, XI o fibrinógeno (herencia desconocida)
Infrecuentes
Déficit de antitrombina III
Déficit de proteína C
Déficit de proteína S
Excepcionales
Defectos de la fibrinólisis
Homocistinuria homocigótica (déficit de cistationina β-sintetasa)
Secundarios (adquiridos)
Alto riesgo de trombosis
Reposo en cama o inmovilización prolongados
Infarto de miocardio
Fibrilación auricular
Lesión de tejidos (cirugía, fracturas, quemaduras)
Cáncer
Prótesis de válvulas cardíacas
Coagulación intravascular diseminada
Trombocitopenia inducida por heparina
Síndrome por anticuerpos antifosfolipídicos
Menor riesgo de trombosis
Miocardiopatía
Síndrome nefrótico
Estados hiperestrogénicos (gestación y posparto)
Uso de anticonceptivos orales
Drepanocitosis
Tabaquismo

Bajos donde se descubrió. En las personas con TVP de repetición, la frecuencia de esta mutación es considerablemente mayor, aproximándose al 60%. La mutación resulta en una sustitución de glutamina por arginina en el residuo de aminoácido 506 que vuelve al factor V resistente a la escisión e inactivación por parte de la proteína C. Como resultado, se pierde una importante vía contrarreguladora antitrombótica (v. fig. 4-10). Ciertamente, los heterocigotos tienen un riesgo relativo cinco veces mayor de sufrir trombosis venosas, y en los homocigotos el riesgo se multiplica por 50.

- Un cambio de un solo nucleótido (G20210A) en la región 3′ no traducida del *gen de protrombina* es otra mutación frecuente (el 1-2% de la población) asociada a hipercoagulabilidad. Provoca un aumento de las concentraciones de protrombina y multiplica casi por 3 el riesgo de trombosis venosa.
- Las concentraciones elevadas de *homocisteína* contribuyen a la trombosis venosa y arterial, así como al desarrollo de ateroesclerosis (v. capítulo 11). Los efectos protrombóticos de la homocisteína podrían deberse a enlaces tioéster formados entre metabolitos de la homocisteína y distintas proteínas, fibrinógeno incluido. El déficit hereditario de cistationina β-sintetasa causa un aumento notable de homocisteína.
- Las causas hereditarias infrecuentes de hipercoagulabilidad primaria son carencias de anticoagulantes, como la antitrombina III, la proteína C o la proteína S; las personas afectadas presentan típicamente trombosis venosas y tromboembolias de repetición que comienzan en la adolescencia o inicio de la edad adulta.

Los genotipos trombófilos encontrados con más frecuencia en distintas poblaciones (heterocigotos para factor V de Leiden y la variante G20210A de protrombina) solo conllevan un riesgo moderadamente elevado de trombosis; la mayoría de las personas con estos genotipos, en ausencia de otros problemas de salud, no presentan complicaciones trombóticas. Sin embargo, las mutaciones del factor V y la protrombina son tan frecuentes que no resulta extraño encontrar homocigotos y heterocigotos mixtos, y estos genotipos sí se asocian a un riesgo mayor. Además, las personas con estas mutaciones tienen una frecuencia significativamente aumentada de trombosis venosa en situaciones asociadas a otros factores de riesgo adquiridos (p. ej., gestación o reposo en cama prolongado). Así pues, el estado de heterocigoto para el factor V de Leiden puede desencadenar TVP cuando se combina con inactividad forzosa, como sucede en los viajes largos en avión. En consecuencia, **hay que tener en cuenta las causas hereditarias de hipercoagulabilidad en pacientes menores de 50 años que se manifiestan con trombosis, incluso aunque estén presentes otros factores de riesgo adquiridos.**

A diferencia de los trastornos hereditarios, la patogenia de la *trombofilia adquirida* suele ser multifactorial (v. tabla 4-2). En algunos casos (p. ej., insuficiencia cardíaca o traumatismos), la estasis o lesión vascular serían los más importantes. La hipercoagulabilidad secundaria al uso de anticonceptivos orales o al estado hiperestrogénico de la gestación probablemente esté causada por un aumento de la síntesis hepática de factores de la coagulación y menor síntesis de anticoagulantes. En el cáncer diseminado, la liberación de varios procoagulantes por parte del tumor predispone a la trombosis. La hipercoagulabilidad observada con la edad avanzada podría deberse a una reducción de la producción endotelial de PGI_2. Tabaquismo y obesidad promueven la hipercoagulabilidad por mecanismos desconocidos.

De los estados trombófilos adquiridos, el síndrome de trombocitopenia inducida por heparina y el de anticuerpos antifosfolipídicos son problemas clínicos especialmente importantes dignos de mención.

Síndrome de trombocitopenia inducida por heparina (TIH)

La TIH aparece tras la administración de *heparina no fraccionada,* que podría inducir la aparición de anticuerpos que reconocen complejos de heparina y factor 4 plaquetario sobre la superficie de las plaquetas (v. capítulo 14), así como complejos de moléculas similares a heparina y proteínas similares al factor 4 plaquetario sobre las células endoteliales. La unión de estos anticuerpos a las plaquetas condiciona su activación, agregación y consumo (de ahí proviene la *trombocitopenia* del nombre). Este efecto sobre las plaquetas y el daño endotelial inducido por la unión de anticuerpos se combinan para producir un *estado protrombótico,* incluso ante la administración de heparina y bajos recuentos plaquetarios. Los preparados de heparina de bajo peso molecular inducen TIH con menor frecuencia, y otras clases de anticoagulantes, como inhibidores directos del factor X y la trombina, quizás también anulen este riesgo.

Síndrome por anticuerpos antifosfolipídicos

Este síndrome (previamente llamado síndrome por anticoagulante lúpico) tiene manifestaciones clínicas diversas, incluidos trombosis y abortos de repetición, vegetaciones en válvulas cardíacas y trombocitopenia. Según el lecho vascular implicado, las manifestaciones clínicas incluyen embolia de pulmón (EP) (tras trombosis venosa de las extremidades inferiores), hipertensión pulmonar (por embolias pulmonares subclínicas de repetición), accidente cerebrovascular, infarto intestinal o hipertensión renovascular. La pérdida del feto no parece explicarse por las trombosis, sino que más bien se debe aparentemente a la interferencia, mediada por anticuerpos, con el crecimiento y la diferenciación de los trofoblastos, que provoca el fracaso de la placentación. El síndrome por anticuerpos antifosfolipídicos es también una causa de microangiopatía renal, que conduce a la insuficiencia renal asociada a múltiples trombosis capilares y arteriales (v. capítulo 20).

El nombre síndrome por anticuerpos antifosfolipídicos da lugar a confusión, ya que se piensa que los efectos patológicos más importantes están mediados por la unión de los anticuerpos a epítopos de proteínas que son de alguna manera inducidas o «descubiertas» por fosfolípidos. La transferencia de anticuerpos antifosfolipídicos a roedores induce trombosis, claro indicativo de su patogenia, pero los mecanismos exactos siguen siendo inciertos. Las moléculas que se sospecha son objetivo de los anticuerpos incluyen la β2-glucoproteína I, una proteína plasmática asociada con las superficies de células endoteliales y trofoblastos, y la trombina. Se ha propuesto que, *in vivo,* los anticuerpos se unen a estas proteínas y tal vez a otras, induciendo así un estado de hipercoagulabilidad por mecanismos desconocidos. Sin embargo, *in vitro,* los anticuerpos interfieren con los fosfolípidos y, por tanto, inhiben la coagulación. Estos anticuerpos también provocan con frecuencia falsos positivos en las pruebas serológicas de sífilis, porque el antígeno del análisis habitual está inmerso en cardiolipina.

El síndrome por anticuerpos antifosfolipídicos tiene una forma primaria y otra secundaria. Las personas con enfermedades autoinmunitarias bien definidas, como lupus eritematoso sistémico (v. capítulo 6), se considera que tienen un *síndrome antifosfolipídico secundario* (de aquí proviene el término anterior de *síndrome de anticoagulante lúpico*). En el *síndrome antifosfolipídico primario,* los pacientes solo presentan las manifestaciones de un estado de hipercoagulabilidad y carecen de datos de otros trastornos autoinmunitarios; en ocasiones apa-

rece tras la exposición a ciertos fármacos o infecciones. El tratamiento incluye anticoagulación e inmunosupresión. Aunque los anticuerpos antifosfolipídicos se asocian claramente a diátesis trombóticas, también han sido identificados en un 5-15% de personas aparentemente sanas, lo que significa que son necesarios, pero no suficientes, para causar el síndrome florido.

MORFOLOGÍA

Los trombos pueden desarrollarse en cualquier punto del aparato cardiovascular, y varían en cuanto a forma y tamaño según la zona implicada y la causa subyacente. Los trombos arteriales y cardíacos suelen comenzar en áreas de turbulencia o lesión endotelial, mientras que los venosos se producen típicamente en lugares de estasis. Los trombos están unidos focalmente a la superficie vascular subyacente, especialmente en el punto de iniciación. A partir de este, los trombos arteriales tienden a crecer en dirección retrógrada, mientras que los venosos se extienden en la dirección del flujo sanguíneo; por este motivo, ambos se propagan hacia el corazón. La porción de propagación de un trombo suele estar escasamente unida, y, por tanto, es susceptible de fragmentarse y causar embolias.

Los trombos tienen con frecuencia laminaciones apreciables a simple vista y con el microscopio llamadas **líneas de Zahn,** que son depósitos claros de plaquetas y fibrina alternando con capas más oscuras con numerosos eritrocitos. Esas laminaciones significan que el trombo se ha formado en sangre que fluía; su presencia distingue, por tanto, los coágulos previos al fallecimiento de aquellos que se producen después de este (v. más adelante).

Los trombos que se producen en las cavidades cardíacas o la luz de la aorta se denominan **trombos murales.** Las alteraciones de la contracción del miocardio (arritmias, miocardiopatías dilatadas o infarto de miocardio) o lesiones endomiocárdicas (miocarditis o traumatismo por catéteres) promueven los trombos murales cardíacos (fig. 4-13*A*), mientras que las placas ateroescleróticas ulceradas y dilataciones aneurismáticas son las precursoras de trombos aórticos (fig. 4-13*B*).

Los **trombos arteriales** son, a menudo, **oclusivos;** las zonas más frecuentes en orden decreciente son arterias coronarias, cerebrales y femorales. Consisten típicamente en una red friable de plaquetas, fibrina, eritrocitos y leucocitos degenerados. Aunque habitualmente están superpuestos a una placa ateroesclerótica rota, otras lesiones vasculares (vasculitis, traumatismos) también pueden ser la causa subyacente.

La **trombosis venosa (flebotrombosis)** es casi siempre oclusiva y el trombo forma un largo molde de la luz. Como estos trombos se forman en la circulación venosa, muy lenta, suelen contener más eritrocitos incorporados (y relativamente pocas plaquetas), y, por tanto, se denominan **trombos rojos** o de **estasis.** Los trombos venosos son firmes, están unidos focalmente a la pared del vaso y contienen líneas de Zahn, características que ayudan a distinguirlos de los coágulos *post mortem* (v. a continuación). Las venas de las extremidades inferiores son las más afectadas (el 90% de los casos); no obstante, en las extremidades superiores, en el plexo periprostático y las venas ováricas y periuterinas también pueden desarrollarse trombos venosos. En circunstancias especiales aparecen, además, en los senos durales, la vena porta o la vena hepática.

Los **coágulos *post mortem*** se confunden en ocasiones con trombos venosos previos al fallecimiento. Sin embargo, los coágulos formados después de la muerte son gelatinosos y tienen una porción inferior roja oscura, allí donde se han depositado eritrocitos por la gravedad, y una porción superior de color amarillo «grasa de pollo», y habitualmente no están unidos a la pared del vaso subyacente.

Los trombos sobre las válvulas cardíacas se denominan **vegetaciones.** Las bacterias y los hongos transportados por la sangre son capaces de adherirse a válvulas previamente dañadas (p. ej., por cardiopatía reumática) o causar directamente lesión vascular; en ambos casos, la lesión endotelial y alteración del flujo sanguíneo inducen la formación de grandes masas trombóticas (**endocarditis infecciosa;** v. capítulo 12). También aparecen en ocasiones vegetaciones estériles sobre válvulas no infectadas en personas con estados de hipercoagulabilidad, las denominadas **endocarditis trombóticas no bacterianas** (v. capítulo 12). Con menos frecuencia se produce una endocarditis verrugosa estéril **(endocarditis de Libman-Sacks)** en el lupus eritematoso sistémico (v. capítulo 6).

Evolución del trombo

Si el paciente sobrevive a la trombosis inicial, en los días-semanas siguientes los trombos pasan por alguna combinación de los cuatro procesos siguientes:

- *Propagación.* Los trombos acumulan más plaquetas y fibrina (descrito previamente).
- *Embolia.* Los trombos se desprenden y migran a otros lugares de la vasculatura (descrita más adelante).
- *Disolución.* Esta es el resultado de la fibrinólisis, que puede producir la contracción rápida y desaparición total de trombos recientes. Por el contrario, el extenso depósito

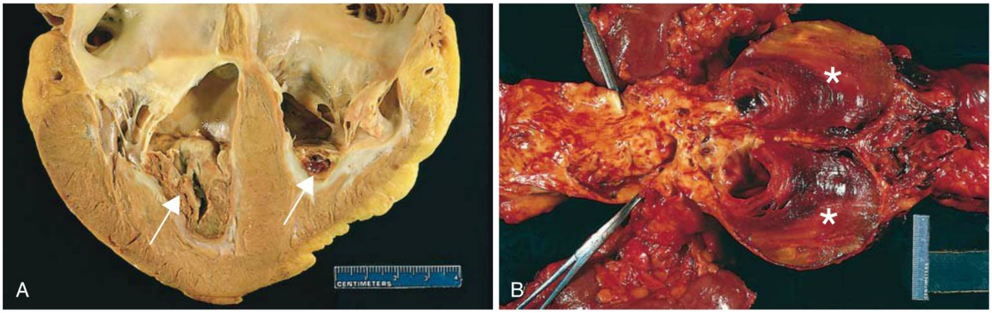


Figura 4-13 Trombos murales. **A.** Trombo en la punta del ventrículo izquierdo y del derecho *(flechas)* sobre cicatrices fibrosas blancas. **B.** Trombo laminado en un aneurisma de la aorta abdominal dilatado (marcado por *asteriscos*). Además, hay múltiples trombos murales friables superpuestos a lesiones ateroescleróticas avanzadas en la porción más proximal de la aorta *(lado izquierdo de la fotografía).*

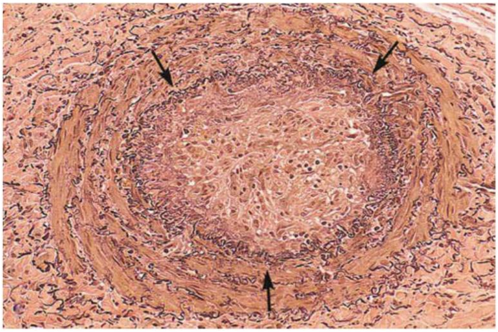


Figura 4-14 Imagen a pocos aumentos de una arteria trombosada con tinción para tejido elástico. La luz original está delineada por la lámina elástica interna *(flechas)* y ocupada totalmente por un trombo organizado, que en este momento tiene imágenes puntiformes correspondientes a varias zonas de recanalización revestidas de endotelio (espacios blancos).

de fibrina y su entrecruzamiento en los trombos más antiguos los hace más resistentes a la lisis. Esta diferencia explica por qué la administración terapéutica de fármacos fibrinolíticos, como t-PA (p. ej., en la trombosis coronaria aguda), suele ser eficaz solo cuando se administra en las primeras horas posteriores a la trombosis.

- *Organización y recanalización.* Los trombos más antiguos se organizan por el crecimiento de células endoteliales, células de músculo liso y fibroblastos (fig. 4-14). Con el tiempo se forman canales capilares que restablecen la continuidad de la luz original, aunque en un grado variable. La recanalización continua puede convertir un trombo en una masa más pequeña de tejido conjuntivo que queda incorporada a la pared del vaso. En último término, con la remodelación y contracción de los elementos mesenquimatosos, es posible que solo quede una protuberancia fibrosa marcando el trombo original.

En ocasiones, el centro del trombo sufre digestión enzimática, presumiblemente como resultado de la liberación de enzimas lisosómicas por parte de leucocitos atrapados y plaquetas. En caso de bacteriemia, esos trombos pueden infectarse, produciéndose una masa inflamatoria que erosiona y debilita la pared vascular. Si no se vigila, esto se puede transformar en un aneurisma micótico (v. capítulo 11).

Características clínicas

Los trombos son motivo de atención clínica cuando obstruyen arterias o venas, o generan émbolos. La presentación clínica depende de la zona afectada. Los trombos venosos pueden causar congestión dolorosa y edema distal a la obstrucción, pero resultan preocupantes fundamentalmente por su tendencia a provocar embolia de pulmón (v. más adelante). Por el contrario, aunque los trombos arteriales también son capaces de embolizar y causar infartos en el territorio anterógrado, el problema clínico principal está relacionado con más frecuencia con la oclusión de un vaso importante (p. ej., arteria coronaria o cerebral), que puede tener consecuencias graves o mortales.

Trombosis venosa (flebotrombosis). La mayoría de los trombos venosos se producen en las venas superficiales o profundas de la pierna. Los trombos venosos superficiales aparecen característicamente en las venas safenas que presentan varices. Esos trombos causan congestión local, tumefacción, dolor y sensibilidad al contacto, pero casi nunca producen embolias. No obstante, el edema asociado y la alteración del drenaje venoso predisponen a la piel suprayacente al desarrollo de infecciones y úlceras *(úlceras varicosas).* La trombosis venosa profunda (TVP) de una de las grandes venas de la pierna, en la rodilla o por encima de esta (p. ej., vena poplítea, femoral e ilíaca), es más grave, porque esos trombos se desplazan con más frecuencia a los pulmones y provocan infartos pulmonares (v. más adelante y el capítulo 15). Aunque las TVP pueden causar dolor y edema locales por obstrucción venosa, estos síntomas suelen faltar debido a la apertura de canales colaterales venosos. En consecuencia, las TVP son asintomáticas en cerca del 50% de las personas afectadas y solo se identifican retrospectivamente, tras la embolia.

Las TVP de extremidades inferiores a menudo se asocian a estados de hipercoagulabilidad, como se ha descrito antes (v. tabla 4-2). Factores predisponentes frecuentes son la inmovilización, el reposo en cama (porque reducen la acción de ordeño de los músculos de las piernas y producen estasis) y la insuficiencia cardíaca congestiva (también altera el retorno venoso). Traumatismos, cirugía y quemaduras no solo causan la inmovilización del paciente, sino que también se asocian a lesiones vasculares, liberación de procoagulantes por tejidos dañados, aumento de la síntesis hepática de factores de la coagulación y menor producción de t-PA. Muchos elementos contribuyen a la diátesis trombótica de la gestación, como disminución del retorno venoso de las venas de las piernas e hipercoagulabilidad sistémica asociada a los cambios hormonales de la última parte de la gestación y el período posparto. La inflamación y los factores de la coagulación asociados a los tumores (factor tisular, factor VIII), así como los procoagulantes (p. ej., mucina) liberados por las células tumorales contribuyen al mayor riesgo de tromboembolia en los cánceres diseminados, la denominada *tromboflebitis migratoria* o *síndrome de Trousseau*. Independientemente de la situación clínica específica, la edad avanzada aumenta también el riesgo de TVP.

Trombosis arteriales y cardíacas. La *ateroesclerosis* es una causa fundamental de trombosis arteriales, porque se asocia a pérdida de la integridad endotelial y flujo sanguíneo anómalo (v. fig. 4-13*B*). El infarto de miocardio predispone a los trombos murales cardíacos, al causar discinesias en la contracción miocárdica y lesión endocárdica (v. fig. 4-13*A*), y la cardiopatía reumática es capaz de generar trombos murales auriculares, porque provoca dilatación y fibrilación auricular. Los trombos murales cardíacos y aórticos tienden a causar embolias. Aunque cualquier tejido puede afectarse, encéfalo, riñones y bazo son especialmente probables por su gran irrigación sanguínea.

CONCEPTOS CLAVE

Trombosis

- El desarrollo de trombos suele estar relacionado con uno o más elementos de la tríada de Virchow:
  - Lesión endotelial (p. ej., por toxinas, hipertensión, inflamación o productos metabólicos), asociada con activación endotelial y cambios en la expresión génica endotelial que favorecen la coagulación.
  - Alteraciones del flujo sanguíneo, estasis o turbulencia (p. ej., debido a aneurismas, placas ateroescleróticas).

- Hipercoagulabilidad, ya sea primaria (p. ej., factor V de Leiden, aumento de la síntesis de protrombina, déficit de antitrombina III) o secundaria (p. ej., reposo en cama, lesión tisular, cáncer, o desarrollo de anticuerpos antifosfolipídicos [síndrome de anticuerpos antifosfolipídicos] o anticuerpos contra los complejos factor plaquetario IV/heparina [trombocitopenia inducida por heparina]).
- Los trombos pueden propagarse, resolverse, organizarse o embolizarse.
- Las trombosis causan lesión tisular mediante oclusión vascular local o embolia distal.

Coagulación intravascular diseminada

La CID no es una enfermedad específica, sino la complicación de un gran número de trastornos asociados con activación sistémica de la trombina. Múltiples trastornos, desde complicaciones obstétricas a cánceres avanzados, pueden complicarse con CID, que provoca la formación diseminada de trombos en la microcirculación. Estos trombos microvasculares pueden causar una insuficiencia circulatoria difusa y disfunción de órganos, especialmente encéfalo, pulmones, corazón y riñón. Para mayor complicación, las trombosis descontroladas «gastan» plaquetas y factores de la coagulación (de aquí proviene el sinónimo de *coagulopatía de consumo*) y a menudo activan mecanismos fibrinolíticos. Así pues, los síntomas inicialmente asociados a trombosis pueden transformarse en catástrofes hemorrágicas, como accidente cerebrovascular hemorrágico o shock hipovolémico. El capítulo 14 describe con más detalle la CID y otras diátesis hemorrágicas.

Embolia

Un émbolo es una masa intravascular desprendida, sólida, líquida o gaseosa, transportada por la sangre desde su punto de origen a un lugar distinto, donde, a menudo, causa disfunción o infarto tisular. La inmensa mayoría de los émbolos son trombos desprendidos, de ahí el término de *tromboembolia.* Otros émbolos infrecuentes están compuestos por gotitas de grasa, burbujas de nitrógeno, desechos ateroescleróticos *(émbolos de colesterol),* fragmentos de tumor, médula ósea o incluso cuerpos extraños. Los émbolos se desplazan por la sangre hasta que se encuentran con vasos demasiado pequeños para permitir su avance, causando una oclusión vascular parcial o completa. Dependiendo de su origen, los émbolos se pueden alojar en cualquier punto del árbol vascular; como describiremos más adelante, las consecuencias clínicas varían enormemente según el tamaño y la posición del émbolo impactado, así como el lecho vascular afectado.

Embolia de pulmón

Los émbolos pulmonares se originan en trombosis venosas profundas y son la forma más frecuente de enfermedad tromboembólica. La embolia de pulmón (EP) se ha mantenido en una incidencia bastante estable desde la década de los setenta, de aproximadamente 2-4 de cada 1.000 los pacientes hospitalizados en EE. UU., aunque las cifras varían según la edad y el diagnóstico del paciente (es decir, cirugía, gestación y cáncer aumentan el riesgo). La EP causa unas 100.000 muertes al año en EE. UU. En más del 95% de los casos, las EP tienen su origen en TVP de las piernas.



Figura 4-15 Émbolo procedente de una trombosis venosa profunda de la extremidad inferior encajado en una bifurcación de la arteria pulmonar.

Los trombos fragmentados de TVP son transportados a través de venas progresivamente mayores y el lado derecho de corazón antes de atascarse en la vasculatura arterial pulmonar. Según el tamaño del émbolo, puede ocluir la arteria pulmonar principal, disponerse en forma de silla de montar en la bifurcación de la arteria pulmonar *(émbolo en silla de montar)* o pasar a ramificaciones arteriales de menor tamaño (fig. 4-15). Con frecuencia hay múltiples émbolos, que se producen secuencial o simultáneamente en forma de rociada de émbolos más pequeños procedentes de una masa grande única; por lo general, **el paciente que ha sufrido una EP tiene alto riesgo de padecer más.** Rara vez, un émbolo venoso atraviesa un defecto interauricular o interventricular y accede a la circulación arterial sistémica *(embolia paradójica).* El capítulo 15 presenta una descripción más completa de la EP; lo que sigue es un resumen de las principales consecuencias funcionales de los émbolos pulmonares.

- La mayoría de los émbolos pulmonares (60-80%) son clínicamente silentes por su pequeño tamaño. Con el tiempo se organizan y quedan incorporados a la pared del vaso; en ocasiones, la organización del trombo-émbolo deja una *telaraña* extendida, fibrosa y frágil.
- Si los émbolos obstruyen el 60% o más de la circulación pulmonar, puede producirse muerte súbita, insuficiencia cardíaca derecha *(cardiopatía pulmonar)* o colapso cardiovascular.
- La obstrucción embólica de arterias de tamaño mediano con la rotura vascular consiguiente puede provocar una hemorragia pulmonar, pero no suele causar infartos pulmonares. Esto es así porque el pulmón está irrigado por las arterias pulmonares y las bronquiales, y la circulación bronquial indemne basta, por lo general, para perfundir el área afectada. Lógicamente, si el flujo de las arterias bronquiales está comprometido (p. ej., por una insuficiencia cardíaca izquierda), puede producirse un infarto.
- La obstrucción embólica de las arteriolas pulmonares pequeñas y terminales produce, a menudo, hemorragia o infarto.
- Múltiples émbolos a lo largo del tiempo pueden causar hipertensión pulmonar e insuficiencia del ventrículo derecho.

Tromboembolia sistémica

La mayoría de los émbolos sistémicos (80%) provienen de trombos murales intracardíacos, dos terceras partes de los cuales se asocian a infartos de la pared del ventrículo izquierdo

y otra cuarta parte, a dilatación de la aurícula izquierda y fibrilación auricular. El resto tiene su origen en aneurismas aórticos, placas ateroescleróticas, vegetaciones valvulares y trombos venosos (embolia paradójica); el 10-15% son de origen desconocido. A diferencia de los émbolos venosos, que en su inmensa mayoría se alojan en el pulmón, los émbolos arteriales se desplazan a muy distintas zonas; el punto de detención depende del origen y la cantidad relativa de flujo sanguíneo que reciban los tejidos situados en sentido anterógrado. La mayoría termina por alojarse en las extremidades inferiores (75%) o el encéfalo (10%), pero, en ocasiones, otros tejidos son los afectados, como el intestino, riñones, bazo y extremidades superiores. Las consecuencias de los émbolos sistémicos dependen de la vulnerabilidad de los tejidos afectados a la isquemia, el calibre del vaso ocluido y la presencia o ausencia de vascularización colateral; no obstante, por lo general, el resultado es infarto tisular.

Embolia grasa y medular

Es posible encontrar glóbulos de grasa microscópicos (en ocasiones con médula ósea hematopoyética asociada) en la vasculatura pulmonar tras fracturas de huesos largos o, rara vez, en traumatismos de partes blandas y quemaduras. Presumiblemente, esas lesiones rompen sinusoides vasculares en la médula o pequeñas vénulas, permitiendo que la médula o el tejido adiposo se introduzcan en el espacio vascular y alcancen los pulmones. Los émbolos de grasa y médula son hallazgos accidentales muy frecuentes en las reanimaciones cardiopulmonares enérgicas, y probablemente carezcan de consecuencias clínicas. Sin duda, la embolia grasa se produce en cerca del 90% de las personas con lesiones óseas graves (fig. 4-16), pero menos del 10% de esos pacientes presenta hallazgos clínicos.

Síndrome de embolia grasa es el término aplicado a la minoría de pacientes que llega a estar sintomático. Se caracteriza por insuficiencia pulmonar, síntomas neurológicos, anemia y trombocitopenia, y es mortal en cerca del 5-15% de los casos. Típicamente, de 1 a 3 días después de la lesión aparece de forma brusca taquipnea, disnea y taquicardia; la irritabilidad e inquietud pueden progresar a síndrome confusional o coma. La trombocitopenia se atribuye a la adhesión de las plaquetas a los glóbulos de grasa y posterior agregación o a secuestro esplénico; la anemia podría resultar de una agregación similar

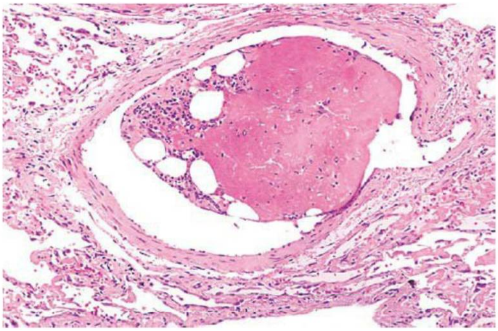


Figura 4-16 Embolia de médula ósea en la circulación pulmonar. Los elementos celulares de la parte izquierda del émbolo son células hematopoyéticas, mientras que las vacuolas transparentes representan grasa medular. El área roja relativamente uniforme situada a la derecha del émbolo es un trombo en reorganización inicial.

de eritrocitos y/o hemólisis. El exantema petequial difuso (observado en el 20-50% de los casos) se relaciona con trombocitopenia de inicio rápido y puede ser útil para el diagnóstico.

En la patogenia del síndrome de embolia grasa probablemente participen la obstrucción mecánica y el daño bioquímico. Los microémbolos de grasa y los agregados de eritrocitos y plaquetas asociados pueden ocluir la microvasculatura pulmonar y cerebral. La liberación de ácidos grasos libres de los glóbulos de grasa empeora la situación al causar lesiones tóxicas locales al endotelio, y la activación de plaquetas y el reclutamiento de granulocitos (con liberación de radicales libres, proteasa y eicosanoides) completan el daño vascular. Puesto que los solventes usados habitualmente en la inclusión en parafina eliminan los lípidos de las preparaciones de tejidos, la demostración microscópica de microglóbulos de grasa requiere, por lo general, técnicas especiales, como cortes congelados y tinciones para grasa.

Embolia gaseosa

Las burbujas de gas dentro de la circulación pueden unirse y formar masas espumosas que obstruyen el flujo vascular y causan lesiones isquémicas distales. Por ejemplo, un volumen muy pequeño de aire atrapado en una arteria coronaria durante una cirugía de derivación, o introducido en la circulación cerebral por la neurocirugía en «posición sedente», puede ocluir el flujo con consecuencias temibles. Para producir efectos clínicos en la circulación pulmonar es necesario un volumen mayor, habitualmente más de 100 ml; si no se tiene cuidado, es posible introducir inadvertidamente este volumen en intervenciones obstétricas o laparoscópicas, o bien como consecuencia de lesiones de la pared torácica.

Una forma especial de embolia gaseosa, llamada *síndrome de descompresión,* se produce cuando una persona experimenta un descenso brusco de la presión atmosférica. Están en riesgo los buceadores con botella y submarinistas a grandes profundidades, trabajadores de la construcción subacuática, y personas que viajan en aviones no presurizados con ascenso rápido. Cuando se respira aire a alta presión (p. ej., durante una inmersión submarina profunda), se disuelven cantidades crecientes de gas (especialmente nitrógeno) en la sangre y los tejidos. Si después el buceador asciende (se despresuriza) demasiado rápido, el nitrógeno se desprende de la solución en los tejidos y la sangre.

La formación rápida de burbujas de gas en los músculos esqueléticos y tejidos de soporte de las articulaciones y en las proximidades de estas es responsable del doloroso trastorno denominado aeroembolia o enfermedad por descompresión (*«the bends»,* literalmente estar doblado) (que recibió este nombre en la década de 1880 porque se observó que los afectados arqueaban la espalda de una forma similar a una postura de moda femenina, entonces en boga, llamada arqueado griego). En los pulmones, las burbujas de gas de la vasculatura causan edema, hemorragia, y atelectasias o enfisema focal, produciendo una forma de dificultad respiratoria llamada *asfixia.* Una forma más crónica del síndrome de descompresión es la *enfermedad de los cajones* (así nombrada por los contenedores presurizados usados en la construcción de puentes; los trabajadores de estos cajones hidráulicos sufrían las formas agudas y crónicas del síndrome de descompresión). En esta enfermedad, la persistencia de los émbolos de gas en el sistema esquelético causa múltiples focos de necrosis isquémica; las zonas más frecuentes son cabeza del fémur, tibia y húmero.

Las personas afectadas por el síndrome de descompresión aguda se tratan introduciéndolas en una cámara con la

presión lo suficientemente alta para forzar la disolución de las burbujas de gas. Una descompresión lenta posterior permite la reabsorción gradual y espiración de los gases, lo que impide que vuelvan a formarse las burbujas obstructivas.

Embolia de líquido amniótico

La embolia de líquido amniótico es la quinta causa de mortalidad materna en todo el mundo; supone cerca del 10% de las muertes maternas en EE. UU. y provoca trastornos neurológicos permanentes hasta en el 85% de las que sobreviven. La embolia de líquido amniótico es una complicación temible del parto y posparto inmediato. Aunque la incidencia es tan solo de 1/40.000 partos, la tasa de mortalidad supera el 80%. El inicio se caracteriza por disnea grave brusca, cianosis y shock, seguidos de alteraciones neurológicas que abarcan desde cefalea a convulsiones y coma. Si la paciente sobrevive a la crisis inicial, se desarrolla típicamente edema de pulmón, a menudo acompañado de coagulación intravascular diseminada. Hay que destacar que estas manifestaciones son distintas de las observadas en la embolia de pulmón secundaria a trombosis venosa profunda; en realidad, buena parte de la morbimortalidad de la embolia de líquido amniótico podría deberse a la activación bioquímica de factores de la coagulación y componentes del sistema inmunitario innato por parte de sustancias del líquido amniótico, y no tanto a la obstrucción mecánica de los vasos pulmonares por restos amnióticos.

La causa subyacente es la llegada de líquido amniótico o tejido fetal a la circulación materna a través de un desgarro de las membranas placentarias o rotura de venas uterinas. Los hallazgos clásicos en la autopsia son la presencia en la microvasculatura pulmonar materna de células escamosas desprendidas de la piel fetal, lanugo, grasa de la vérnix caseosa y mucina procedente de las vías respiratorias o el tubo digestivo del feto (fig. 4-17). Otros hallazgos son edema pulmonar pronunciado, *lesión alveolar difusa* (v. capítulo 15) y la presencia de trombos de fibrina en muchos lechos vasculares debido a la coagulación intravascular diseminada.

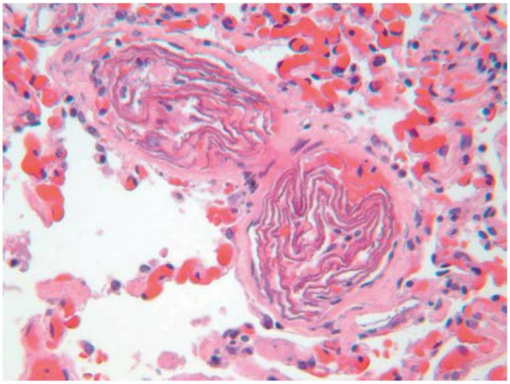


Figura 4-17 Embolia de líquido amniótico. Se aprecian dos pequeñas arteriolas pulmonares llenas de espirales en láminas de células escamosas fetales. Hay edema importante y congestión. Otras zonas del pulmón contenían pequeños trombos en proceso de organización compatibles con coagulación intravascular diseminada. (Por cortesía de la Dra. Beth Schwartz, Baltimore, Md.)

CONCEPTOS CLAVE

Embolia

- Un émbolo es una masa sólida, líquida o gaseosa transportada por la sangre a un lugar distinto de su origen; la mayoría son trombos desprendidos.
- Los émbolos pulmonares provienen fundamentalmente de trombos venosos profundos de las extremidades inferiores; sus efectos dependen básicamente del tamaño del émbolo y el lugar donde se aloja. Las consecuencias pueden consistir en insuficiencia cardíaca derecha, hemorragia pulmonar, infarto pulmonar o muerte súbita.
- Los émbolos sistémicos provienen principalmente de trombos murales cardíacos o valvulares, aneurismas aórticos o placas ateroescleróticas; un émbolo causará infarto del tejido según el lugar de la embolia y la presencia o ausencia de circulación colateral.

Infarto

Un infarto es un área de necrosis isquémica causada por la oclusión de la vascularización arterial o el drenaje venoso. El infarto tisular es una causa frecuente y extremadamente importante de enfermedad clínica. Cerca del 40% de todas las muertes en EE. UU. están causadas por enfermedades cardiovasculares, y la mayoría se puede atribuir a infarto de miocardio o cerebral. El infarto pulmonar también es una complicación frecuente en muchas situaciones clínicas, el infarto intestinal suele ser mortal, y la necrosis isquémica de las extremidades *(gangrena)* es un problema grave en la población diabética.

En la inmensa mayoría de los infartos existe trombosis o embolia arterial. Causas menos frecuentes de obstrucción arterial causante de infarto son vasoespasmo local, hemorragia en una placa ateromatosa o compresión extrínseca de vasos (p. ej., por un tumor). Otras causas infrecuentes de infarto tisular comprenden torsión de un vaso (p. ej., en la torsión testicular o vólvulo intestinal), rotura vascular traumática o compromiso vascular secundario a edema (p. ej., *síndrome del compartimento anterior*), o bien por compresión en un saco herniario. Aunque la trombosis venosa es capaz de causar infarto, el resultado más frecuente es solo congestión; en esta situación, se abren rápidamente canales de derivación que permiten flujo de salida vascular, que, a su vez, mejora el flujo arterial. Los infartos secundarios a trombosis venosas son, por tanto, más probables en órganos con una sola vena eferente (p. ej., testículos y ovarios).

MORFOLOGÍA

Los infartos se clasifican según su color y la presencia o ausencia de infección; son rojos (hemorrágicos) o blancos (anémicos), y sépticos o estériles.

- Los **infartos rojos** (fig. 4-18*A*) se producen: 1) con oclusiones venosas (p. ej., torsión testicular, capítulo 19); 2) en tejidos laxos y esponjosos (p. ej., pulmón) en los que puede acumularse sangre en la zona infartada; 3) en tejidos con circulación doble (p. ej., intestino delgado y pulmón) que permiten que la sangre fluya desde una irrigación paralela no obstruida a la zona necrótica; 4) en tejidos previamente congestionados por un drenaje venoso muy lento,

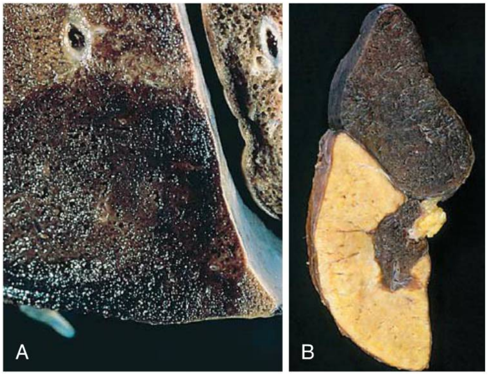


Figura 4-18 Infartos rojo y blanco. **A.** Infarto rojo pulmonar hemorrágico en forma de cuña. **B.** Infarto blanco muy bien delimitado en el bazo.

y 5) cuando se restablece el flujo en una zona de oclusión arterial previa y necrosis (p. ej., tras la angioplastia de una obstrucción arterial).

- Los **infartos blancos** (fig. 4-18*B*) aparecen con oclusiones arteriales en órganos sólidos con circulación arterial terminal (p. ej., corazón, bazo y riñón), en los que la densidad del tejido limita la salida de sangre de capilares adyacentes al área necrótica.

Los infartos tienden a adoptar forma de cuña, con el vaso ocluido en el vértice y la base formada por la periferia del órgano (v. fig. 4-18); si la base es una superficie serosa, puede haber un exudado fibrinoso por encima resultante de una reacción inflamatoria aguda a los mediadores liberados por las células dañadas y necróticas. Los infartos recientes están mal definidos y son ligeramente hemorrágicos, pero, en unos días, los bordes tienden a definirse mejor por un cerco estrecho de congestión atribuible a inflamación. Tiempo después, los infartos secundarios a oclusiones arteriales en órganos con vascularización doble se vuelven típicamente más claros y mejor definidos (v. fig. 4-18*B*). En contraste, en el pulmón, los infartos hemorrágicos son la norma (v. fig. 4-18*A*). Los eritrocitos extravasados en los infartos hemorrágicos son fagocitados por macrófagos, que convierten el hierro del hemo en hemosiderina; en cantidades pequeñas no cambian apreciablemente el color del tejido, pero una hemorragia extensa deja un residuo firme y marrón, rico en hemosiderina.

La característica histológica dominante del infarto es la **necrosis coagulativa isquémica** (v. capítulo 2). Resulta importante destacar que, si la oclusión vascular se produjo poco tiempo (de minutos a horas) antes del fallecimiento de la persona, pueden faltar los cambios histológicos; se necesitan 4-12 h para que el tejido muerto muestre evidencias microscópicas de necrosis clara. La inflamación aguda aparece en los bordes del infarto en unas horas, y suele ser bien definida en 1-2 días. Finalmente comienza una reacción reparadora en los bordes preservados (v. capítulo 3). En los tejidos estables o lábiles, puede producirse la regeneración del parénquima en la periferia, donde está preservada la arquitectura del estroma subyacente. Sin embargo, la mayoría de los infartos son reemplazados en último término por una *cicatriz* (fig. 4-19). El encéfalo es la excepción a esta norma, ya que los infartos del sistema nervioso central resultan en **necrosis licuefactiva** (v. capítulo 2).

Los **infartos sépticos** se producen en caso de embolia de vegetaciones infectadas de válvulas cardíacas o cuando los microbios colonizan el tejido necrótico. En estos casos, el infarto se convierte en un *absceso*, con una reacción inflamatoria correspondientemente mayor (v. capítulo 3). No obstante, la secuencia final de organización sigue el patrón descrito.

Factores que influyen en el desarrollo del infarto. Una oclusión vascular puede causar efectos que oscilan entre prácticamente ninguno hasta disfunción tisular y necrosis de la entidad suficiente para causar la muerte. Las variables que influyen en el resultado de las oclusiones vasculares son las siguientes:

- *Anatomía de la vascularización.* La existencia de una irrigación sanguínea alternativa es el determinante más importante de la aparición o no de lesiones tisulares en caso de oclusión de un vaso. Como mencionamos, los pulmones tienen una vascularización doble, de la arteria pulmonar y bronquial, que les protege frente a los infartos inducidos por tromboembolias. Del mismo modo, el hígado, con su circulación doble de la arteria hepática y vena porta, y la mano y el antebrazo, cuya vascularización depende de la arteria cubital y la radial, son relativamente resistentes al infarto. A diferencia de estos, las circulaciones renal y esplénica son arteriales terminales, y la obstrucción vascular suele causar la muerte del tejido.
- *Velocidad de la oclusión.* Las oclusiones de desarrollo lento tienen menos probabilidades de causar infarto, porque dejan tiempo para la creación de vías de perfusión colaterales. Por ejemplo, las tres arterias coronarias principales del corazón están conectadas por pequeñas anastomosis interarteriolares, que normalmente tienen un flujo funcional mínimo. Si una de las coronarias se ocluye lentamente (por una placa ateroesclerótica estenosante), el flujo de esta *circulación colateral* puede aumentar en la cuantía necesaria para impedir el infarto, incluso aunque la arteria coronaria más grande termine por ocluirse.
- *Vulnerabilidad del tejido a la hipoxia.* Las neuronas sufren daños irreversibles cuando quedan privadas de su irrigación sanguínea durante tan solo 3-4 min. Las células miocárdicas, aunque más resistentes que las neuronas, también son bastante sensibles y mueren tras 20-30 min de isquemia (aunque, como mencionamos, los cambios en el aspecto de las células muertas tardan 4-12 h en aparecer). Por el contrario, los fibroblastos del miocardio siguen siendo viables incluso tras muchas horas de isquemia (v. capítulo 12).

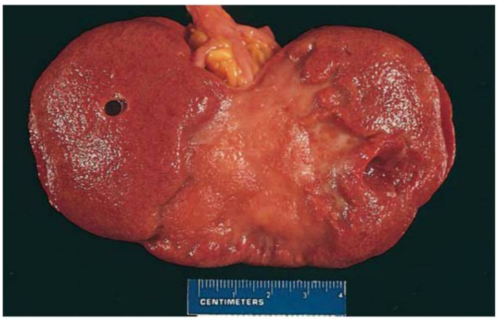


Figura 4-19 Infarto de riñón antiguo reemplazado por una gran cicatriz fibrosa.

- *Hipoxemia.* Lógicamente, una concentración sanguínea de O_2 anormalmente baja (independientemente de su causa) aumenta la probabilidad y la extensión del infarto.

CONCEPTOS CLAVE

Infarto

- Los infartos son áreas de necrosis isquémica causadas con más frecuencia por oclusión arterial (debida típicamente a trombosis o embolia); la obstrucción del drenaje venoso es una causa menos frecuente.
- Los infartos causados por oclusión venosa o en tejidos esponjosos con vascularización doble y en los que puede acumularse sangre son típicamente hemorrágicos (rojos); los causados por oclusión arterial en tejidos compactos son característicamente claros (blancos).
- La oclusión vascular causa o no infarto del tejido dependiendo de la vascularización colateral, velocidad a la que se produce la obstrucción, susceptibilidad intrínseca del tejido a la lesión isquémica y oxigenación de la sangre.

Shock

El shock es un estado en el que un gasto cardíaco reducido o la disminución del volumen sanguíneo circulante eficaz alteran la perfusión tisular y provocan hipoxia celular. En el inicio, la lesión celular es reversible, pero el shock prolongado causa, en último término, lesión tisular irreversible, y a menudo es mortal. El shock puede complicar hemorragias graves, quemaduras o traumatismos extensos, infarto de miocardio, embolia de pulmón y sepsis microbianas. Sus causas pertenecen a tres categorías globales (tabla 4-3):

- *Shock cardiógeno:* resulta de un gasto cardíaco bajo secundario a la insuficiencia de la bomba miocárdica. Esta puede deberse a lesiones miocárdicas intrínsecas (infarto), arritmias ventriculares, compresión extrínseca (taponamiento cardíaco; v. capítulo 11) y obstrucción de la vía de salida (p. ej., embolia pulmonar).
- *Shock hipovolémico:* secundario a gasto cardíaco bajo debido a un volumen sanguíneo reducido, como sucede en las hemorragias masivas o pérdida de líquido por quemaduras graves.
- *Shock asociado con inflamación sistémica:* puede estar desencadenado por distintas agresiones, especialmente infecciones microbianas, quemaduras, traumatismos y pancreatitis. La característica patogénica común es una oleada masiva de mediadores inflamatorios procedentes de células del sistema inmunitario innato y adaptativo, que producen vasodilatación arterial, extravasación vascular y remanso de sangre venosa. Estas anomalías cardiovasculares resultan en hipoperfusión tisular, hipoxia celular y alteraciones metabólicas que provocan disfunción de órganos y, si son graves y persistentes, insuficiencia de órganos y el fallecimiento. Hay que destacar que diversos desencadenantes de shock (microbianos o no) asociados con la inflamación producen un conjunto similar de hallazgos clínicos, denominado *síndrome de reacción inflamatoria sistémica.* La patogenia del shock causado por las infecciones microbianas *(shock séptico)* se describe detalladamente a continuación.

Con menos frecuencia puede aparecer shock en accidentes anestésicos o lesiones de la médula espinal *(shock neurógeno)* o en reacciones de hipersensibilidad mediada por IgE (*shock anafiláctico*; v. capítulo 6). En estos dos tipos de shock, la vasodilatación aguda provoca hipotensión e hipoperfusión tisular.

Patogenia del shock séptico

Con una tasa de mortalidad superior al 20%, el shock séptico es la primera causa de muerte en las unidades de cuidados intensivos y el responsable de la pérdida de más de 200.000 vidas cada año en EE. UU. Su incidencia está aumentando, irónicamente en relación con las mejoras en el soporte vital de pacientes con enfermedades críticas, así como las cifras crecientes de anfitriones inmunodeprimidos (por quimioterapia, inmunodepresión, edad avanzada o infección por el VIH) y la mayor prevalencia de organismos multirresistentes en hospitales. El shock séptico está producido con más frecuencia por infecciones bacterianas por grampositivos, seguido de bacterias gramnegativas y hongos. Por tanto, un sinónimo antiguo, «shock endotóxico», ya no resulta apropiado.

La capacidad de diversos microorganismos de causar shock séptico es congruente con la idea de que distintos elementos microbianos pueden desencadenar el proceso. Como recordará del capítulo 3, macrófagos, neutrófilos, células dendríticas, células endoteliales y componentes solubles del sistema inmunitario innato (p. ej., complemento) reconocen varias sustancias derivadas de los microorganismos y son activadas por ellas. Una vez activados, estas células y factores ponen en marcha distintas respuestas inflamatorias que interaccionan de una forma compleja y aún no totalmente conocida para producir shock séptico y disfunción multiorgánica (fig. 4-20).

Se cree que los factores principales de la fisiopatología del shock séptico son los siguientes:

- *Respuestas inflamatorias y antiinflamatorias.* En la sepsis, distintos elementos de la pared celular microbiana se unen a receptores de las células del sistema inmunitario innato,

Tabla 4-3 Tres tipos principales de shock

Tipo de shock	Ejemplo clínico	Mecanismos principales
Cardiógeno	Infarto de miocardio Rotura ventricular Arritmia Taponamiento cardíaco Embolia pulmonar	Insuficiencia de la bomba miocárdica debida a lesiones intrínsecas del miocardio, compresión extrínseca u obstrucción al flujo de salida
Hipovolémico	Pérdida de líquidos (p. ej., hemorragia, vómitos, diarrea, quemaduras, traumatismos)	Volumen sanguíneo o plasmático inadecuado
Shock asociado a la inflamación sistémica	Infecciones microbianas devastadoras (bacterianas y fúngicas) Superantígenos (p. ej., síndrome del shock tóxico) Traumatismos, quemaduras, pancreatitis	Activación de cascadas de citocinas; vasodilatación periférica y remanso de sangre; activación/lesión endotelial; daño inducido por leucocitos; coagulación intravascular diseminada

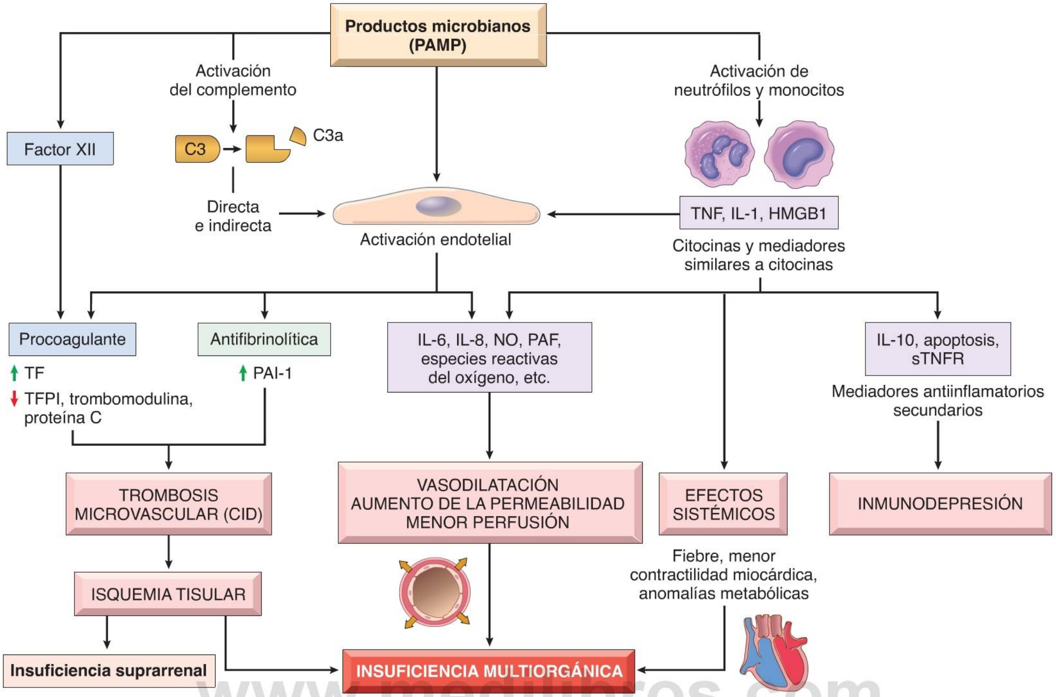


Figura 4-20 Vías principales en la patogenia del shock séptico. Los productos microbianos (PAMP, o patrones moleculares asociados a patógenos) activan las células endoteliales y los elementos celulares y humorales del sistema inmunitario innato, iniciando una cascada de procesos que conducen a la insuficiencia multiorgánica terminal. El texto contiene más detalles. CID, coagulación intravascular diseminada; HMGB1, proteína del grupo de alta movilidad box 1; NO, óxido nítrico; PAF, factor activador de plaquetas; PAI-1, inhibidor 1 del activador de plasminógeno; TF, factor tisular; TFPI, inhibidor de la vía del factor tisular.

desencadenando respuestas proinflamatorias. Los probables iniciadores de la inflamación en la sepsis son las vías de señales situadas a continuación de los *receptores de tipo señuelo* (TLR; v. capítulo 3), que, como recordará, reconocen múltiples sustancias microbianas que contengan los denominados patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP), así como receptores acoplados a la proteína G que detectan péptidos bacterianos, y proteínas con dominio de oligomerización de nucleótidos 1 y 2 (NOD1, NOD2). Al ser activadas, las células inmunitarias innatas producen TNF, IL-1, IFN-γ, IL-12 e IL-18, así como otros mediadores inflamatorios, por ejemplo, proteínas del grupo de alta movilidad de la caja 1 (HMGB1). También se generan especies reactivas del oxígeno y lípidos mediadores, como prostaglandinas y factor activador de plaquetas (PAF). Estas moléculas efectoras inducen a las células endoteliales (y otros tipos de células) a regular al alza la expresión de moléculas de adhesión, y estimulan aún más la producción de citocinas y quimiocinas. La *cascada del complemento* también es activada por componentes microbianos, de forma directa y a través de la actividad proteolítica de la plasmina (v. capítulo 3), resultando en la producción de anafilotoxinas (C3a, C5a), fragmentos quimiotácticos (C5a) y opsoninas (C3b); todos ellos contribuyen al estado proinflamatorio. Además, los componentes microbianos pueden activar directamente la coagulación a través del factor XII e indirectamente mediante la alteración de la función endotelial (descrita más adelante). La activación generalizada de trombina que acompaña a estos procesos puede potenciar aún más la inflamación al activar receptores activados por proteasas (PAR) en las células inflamatorias.

El estado hiperinflamatorio desencadenado por la sepsis también activa mecanismos inmunodepresores contrarreguladores, en los que participan células inmunitarias innatas y adaptativas. Como resultado, los pacientes sépticos oscilan entre estados de hiperinflamación e inmunosupresión durante la evolución clínica. Se han propuesto varios mecanismos de la supresión inmunitaria, como el desplazamiento de citocinas proinflamatorias (T_H1) a antiinflamatorias (T_H2) (v. capítulo 6), producción de mediadores antiinflamatorios (p. ej., receptor soluble de TNF, antagonista de receptores de IL-1 e IL-10), apoptosis de linfocitos, efectos inmunodepresores de las células apoptósicas e inducción de anergia celular.

- *Activación y lesión del endotelio.* El estado proinflamatorio y la activación de células endoteliales asociada a la sepsis provoca extravasación vascular generalizada y edema tisular, con sus efectos perniciosos sobre el aporte de nutrientes y retirada de productos de desecho. Un efecto de las citocinas inflamatorias es distender las uniones herméticas entre células endoteliales, haciendo que pueda salir el contenido de los vasos, con el resultado de acumulación de edema rico en proteínas por todo el organismo. Esta alteración impide la perfusión tisular y puede verse exacerbada por los intentos de mejorar al paciente con líquidos intravenosos. El endotelio activado también regula al alza

su producción de óxido nítrico (NO) y otros mediadores inflamatorios vasoactivos (p. ej., C3a, C5a y PAF), que contribuyen a la relajación del músculo liso vascular y la hipotensión sistémica.

- *Inducción de un estado procoagulante.* La alteración de la coagulación es suficiente para producir una complicación terrible, la coagulación intravascular diseminada, en la mitad de los pacientes sépticos. La sepsis altera la expresión de muchos factores con el fin de favorecer la coagulación. Las citocinas proinflamatorias aumentan la producción de factor tisular por parte de los monocitos y posiblemente también de las células endoteliales, y reducen la generación de factores endoteliales anticoagulantes, como el inhibidor de la vía del factor tisular, trombomodulina y proteína C (v. figs. 4-6 y 4-8). También amortiguan la fibrinólisis al aumentar la expresión del inhibidor-1 del activador del plasminógeno (v. figs. 4-6*B* y 4-8). La extravasación vascular y el edema tisular reducen el flujo sanguíneo a nivel de los pequeños vasos, produciéndose estasis y reduciendo la retirada de factores de la coagulación activados. Al actuar en conjunto, estos efectos provocan la activación sistémica de trombina y el depósito de trombos ricos en fibrina en los pequeños vasos, a menudo por todo el organismo, comprometiendo aún más la perfusión tisular. En la coagulación intravascular diseminada plenamente desplegada, el consumo de factores de la coagulación y plaquetas es tan grande que aparecen déficits de estos factores, conduciendo a sangrados y hemorragias concomitantes (v. capítulo 14).
- *Anomalías metabólicas.* Los pacientes sépticos presentan resistencia a la insulina e hiperglucemia. Algunas citocinas, como TNF e IL-1, hormonas inducidas por el estrés (glucagón, hormona del crecimiento y glucocorticoides) y las catecolaminas inducen gluconeogenia. Al mismo tiempo, las citocinas proinflamatorias suprimen la liberación de insulina, a la vez que promueven resistencia a esta hormona en el hígado y otros tejidos, probablemente alterando la expresión de superficie de GLUT-4, un transportador de la glucosa. La hiperglucemia reduce la función de los neutrófilos (suprimiendo así su actividad bactericida) y causa un aumento de la expresión de moléculas de adhesión en las células endoteliales. Aunque la sepsis se asocia inicialmente con un gran aumento agudo en la producción de glucocorticoides, esta fase puede seguirse de insuficiencia suprarrenal y déficit funcional de glucocorticoides. Esto se debería a la reducción de la capacidad de síntesis de glándulas suprarrenales indemnes, o bien a necrosis suprarrenal patente secundaria a diseminación intravascular diseminada (*síndrome de Waterhouse-Friderichsen*; v. capítulo 25). Por último, la hipoxia celular y la menor fosforilación oxidativa conducen al aumento de la producción de lactato y acidosis láctica.
- *Disfunción de órganos.* La hipotensión sistémica, el edema intersticial y las trombosis de pequeños vasos reducen el aporte de oxígeno y nutrientes a los tejidos, que no logran utilizar adecuadamente los nutrientes que les llegan por la hipoxia celular. Las concentraciones elevadas de citocinas y mediadores secundarios reducen la contractilidad miocárdica y el gasto cardíaco, y la mayor permeabilidad vascular y lesión endotelial pueden provocar el *síndrome de dificultad respiratoria aguda* (v. capítulo 15). En último término, estos factores se unen para causar la insuficiencia de múltiples órganos, especialmente riñones, hígado, pulmones y corazón, culminando en la muerte.

La gravedad y el pronóstico del shock séptico probablemente dependan de la extensión y virulencia de la infección; estado inmunitario del anfitrión; presencia de otras enfermedades concomitantes, y el patrón y grado de producción de mediadores. La multiplicidad de factores y la complejidad de las interacciones subyacentes a la sepsis explican por qué la mayoría de los intentos de intervenir terapéuticamente con antagonistas de mediadores específicos han fracasado, o incluso han provocado efectos perjudiciales en algunos casos. El tratamiento de referencia sigue consistiendo en antibióticos para tratar la infección y líquidos intravenosos, vasopresores y oxígeno complementario con el fin de mantener la presión arterial y limitar la hipoxia tisular. Basta con reseñar que, incluso en los mejores centros clínicos, el shock séptico aún es un problema clínico que se nos resiste.

Merece la pena mencionar en este punto que un grupo adicional de proteínas bacterianas secretadas, llamadas *superantígenos,* también causan un síndrome similar al shock séptico (p. ej., *síndrome del shock tóxico*). Los superantígenos son activadores de linfocitos T policlonales que inducen la liberación de grandes cantidades de citocinas con distintas manifestaciones clínicas, desde exantema difuso hasta vasodilatación, hipotensión, shock y muerte.

Fases del shock

El shock es un trastorno progresivo que, de no corregirse, provoca el fallecimiento. Aún no conocemos bien los mecanismos exactos de la muerte por sepsis; aparte del aumento de la apoptosis en linfocitos y enterocitos, apenas hay muerte celular, y los pacientes casi nunca presentan hipotensión refractaria, lo que indica que la insuficiencia de órganos secundaria al edema y la hipoxia tisular acompañante son muy importantes. En el shock hipovolémico y el cardiógeno, sin embargo, la evolución hasta el fallecimiento se conoce razonablemente bien. A menos que la lesión sea masiva y rápidamente mortal (p. ej., hemorragia masiva por rotura de aneurisma aórtico), estos tipos de shock tienden a evolucionar en tres fases generales (aunque la distinción es ligeramente artificial):

- *Fase no progresiva* inicial, durante la que se activan mecanismos compensadores reflejos y se mantiene la perfusión de los órganos vitales.
- *Fase progresiva,* caracterizada por hipoperfusión tisular y aparición de deterioro circulatorio y desequilibrios metabólicos, incluida acidosis láctica.
- *Fase irreversible,* que aparece una vez que el organismo ha sufrido lesiones celulares y tisulares tan graves que la supervivencia es imposible, aunque se corrijan las alteraciones hemodinámicas.

Al inicio de la fase no progresiva del shock, varios *mecanismos neurohumorales* ayudan a mantener el gasto cardíaco y la presión arterial. Estos son reflejos de barorreceptores, liberación de catecolaminas y ADH, activación del eje renina-angiotensina y estimulación simpática generalizada. El efecto neto es *taquicardia, vasoconstricción periférica y conservación renal de líquido.* La vasoconstricción cutánea, por ejemplo, es la responsable de la frialdad y palidez características de la piel en el shock bien desarrollado (aunque el shock séptico puede causar inicialmente *vasodilatación* cutánea y presentarse así con piel enrojecida y caliente). Los vasos coronarios y cerebrales son menos sensibles a la respuesta simpática y mantienen, por tanto, una relativa normalidad en cuanto a calibre, flujo sanguíneo y aporte de oxígeno.

Si no se corrigen las causas subyacentes, el shock pasa imperceptiblemente a la fase progresiva, en la que se produce una hipoxia tisular generalizada. Ante el déficit persistente

de oxígeno, la respiración aerobia intracelular se sustituye por glucólisis anaerobia, con producción excesiva de ácido láctico. La acidosis láctica resultante reduce el pH tisular y amortigua la respuesta vasomotora; las arteriolas se dilatan, y la sangre comienza a remansarse en la microcirculación. El remanso periférico no solo empeora el gasto cardíaco, sino que, además, pone a las células endoteliales en riesgo de desarrollar lesiones anóxicas, con la coagulación intravascular diseminada consiguiente. Ante la hipoxia tisular generalizada, los órganos vitales se ven afectados y comienzan a fallar.

En casos graves, el proceso avanza finalmente a una fase irreversible. La lesión celular generalizada se refleja en la salida de enzimas lisosómicas, agravando aún más el estado de shock. Si el intestino isquémico permite que la flora intestinal llegue a la circulación, puede superponerse un shock séptico bacteriémico. En este punto, el paciente tal vez desarrolle anuria por necrosis tubular aguda e insuficiencia renal (v. capítulo 20), y, a pesar de medidas extraordinarias, la espiral clínica descendente casi siempre acaba en el fallecimiento del paciente.

MORFOLOGÍA

Los cambios celulares y tisulares inducidos por el shock cardiógeno o hipovolémico son, en esencia, los correspondientes a la lesión hipóxica (v. capítulo 2); los cambios pueden aparecen en cualquier tejido, aunque resultan especialmente patentes en encéfalo, corazón, pulmones, riñones, suprarrenales y tubo digestivo. Los cambios **suprarrenales** en el shock son los observados en todas las formas de estrés; básicamente, se produce una depleción de lípidos en las células corticales. Esto no refleja agotamiento suprarrenal, sino conversión de las células vacuoladas, relativamente inactivas, en células metabólicamente activas que utilizan los lípidos almacenados para sintetizar esteroides. Los **riñones** presentan típicamente necrosis tubular aguda (v. capítulo 20). Los **pulmones** casi nunca se afectan en el shock hipovolémico puro, porque son de alguna manera resistentes a la lesión hipóxica. Sin embargo, cuando el shock está causado por sepsis o traumatismos, puede desarrollarse **lesión alveolar difusa** (v. capítulo 15), el llamado pulmón de shock. En el shock séptico, la aparición de coagulación intravascular diseminada provoca el depósito generalizado de microtrombos ricos en fibrina, especialmente en el encéfalo, el corazón, los pulmones, el riñón, las glándulas suprarrenales y el tubo digestivo. El consumo de plaquetas y factores de la coagulación también suele conducir a la aparición de hemorragias petequiales en las superficies serosas y la piel.

Con la excepción de la pérdida isquémica de neuronas y miocitos, prácticamente todos esos tejidos pueden volver a la normalidad si la persona sobrevive. Por desgracia, la mayoría de los pacientes con cambios irreversibles debidos a shock grave fallecen antes de que los tejidos puedan recuperarse.

Consecuencias clínicas. Las manifestaciones clínicas del shock dependen de la lesión causal. En el shock hipovolémico y el cardiógeno, el paciente presenta hipotensión; pulso rápido y débil; taquipnea; y piel cianótica, fría y húmeda. En el shock séptico, es posible que inicialmente la piel esté caliente y enrojecida por vasodilatación periférica. La amenaza inicial para la vida proviene de la catástrofe causante del shock (p. ej., infarto de miocardio, hemorragia grave o sepsis). Sin embargo, en poco tiempo, el shock provoca disfunción cardíaca, cerebral y pulmonar, y finalmente las alteraciones electrolíticas y acidosis metabólica exacerban aún más el precario estado del paciente. Las personas que sobreviven a las complicaciones iniciales pasan, en ocasiones, a una segunda fase dominada por la insuficiencia renal y marcada por una reducción progresiva de la diuresis, así como desequilibrios importantes de líquidos y electrólitos. El shock se ve complicado a menudo por coagulopatía, especialmente los de origen séptico y traumático, y puede tener consecuencias graves o incluso el fallecimiento, sobre todo en los pacientes con coagulación intravascular diseminada.

El pronóstico varía según el origen del shock y su duración. Así pues, más del 90% de los pacientes jóvenes sin otras enfermedades sobreviven al shock hipovolémico con el tratamiento apropiado; por el contrario, el shock séptico y el shock cardiógeno asociado a infarto de miocardio extenso conllevan tasas de mortalidad notablemente mayores, incluso con asistencia médica de vanguardia.

CONCEPTOS CLAVE

Shock

- El shock se define como estado de hipoperfusión tisular sistémica debido a reducción del gasto cardíaco y/o disminución del volumen sanguíneo circulante eficaz.
- Los tipos principales de shock son cardiógeno (p. ej., infarto de miocardio), hipovolémico (p. ej., hemorragia) y shock asociado con reacciones inflamatorias sistémicas (p. ej., en infecciones graves); las lesiones medulares o encefálicas agudas y las reacciones de hipersensibilidad graves también pueden causar shock neurógeno y anafiláctico, respectivamente.
- Si no se corrigen, todos los tipos de shock pueden provocar lesión tisular hipóxica.
- El shock séptico está causado por la respuesta del anfitrión a infecciones bacterianas, víricas o fúngicas; se trata de un trastorno inflamatorio sistémico caracterizado por activación de células endoteliales, edema tisular, coagulación intravascular diseminada y alteraciones metabólicas, que a menudo provocan insuficiencia de órganos y fallecimiento.

LECTURAS RECOMENDADAS

Dinámica de fluidos

Chen H, Schrier R: Pathophysiology of volume overload in acute heart failure syndromes. *Am J Med* 119:S11, 2006. *[Revisión de la insuficiencia cardíaca y sobrecarga de fluidos, de hace unos años, que sigue siendo útil.]*

Hemostasia y hemorragia

Crawley J, Zanardelli S, Chion CK, Lane DA: The central role of thrombin in hemostasis. *J Thromb Haemost* 5(Suppl 1):95, 2007. *[Revisión de las distintas vías afectadas por la activación de trombina.]*

Crawley J, Lane D: The haemostatic role of tissue factor pathway inhibitor. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 28:233, 2008. *[Resumen de las funciones fisiológicas del inhibidor de la vía del factor tisular.]*

De Candia E: Mechanisms of platelet activation by thrombin: a short history. *Thromb Res* 129:250–6, 2012. *[Revisión dedicada a la activación de las plaquetas por PAR a través de la trombina, pero también se ocupa de otros puntos recientemente descubiertos de posibles interconexiones.]*

Kwaan HC, Samama MM: The significance of endothelial heterogeneity in thrombosis and hemostasis. *Semin Thromb Hemost* 36:286, 2010. *[Revisión centrada en la influencia del endotelio sobre hemostasia y trombosis.]*

Mackman N, Tilley RE, Key NS: Role of the extrinsic pathway of blood coagulation in hemostasis and thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 27:1687, 2007. *[Exposición global de las vías fundamentales de la coagulación.]*

Renne T, Schmaier AH, Nickel KF, et al: In vivo roles of factor XII. *Blood* 120:4296–303, 2012. *[Revisión que resume los nuevos descubrimientos sobre la función* in vivo*, aún incierta, del factor XII en la trombosis y biología vascular.]*

Rijken DC, Lijnen HR: New insights into the molecular mechanisms of the fibrinolytic system. *J Thromb Haemost* 7:4, 2009. *[Revisión de las vías fibrinolíticas.]*

Trombosis y tromboembolia

Castoldi E, Rosing J: APC resistance: biological basis and acquired influences. *J Thromb Haemost* 8:445–53, 2010. *[Revisa la etiología multifactorial de la resistencia a la proteína C activada (p. ej., factor V de Leiden) y aborda sus consecuencias clínicas.]*

Cushman M: Epidemiology and risk factors for venous thrombosis. *Semin Hematol* 44:62, 2007. *[Exposición de los factores de riesgo y la fisiopatología de la TVP.]*

Donati MB, Lorenzet R: Thrombosis and cancer: 40 years of research. *Thromb Res* 129:348–52, 2012. *[Perspectiva histórica sobre cuestiones relativas al cáncer y trombosis desde la época de Trousseau hasta la actualidad.]*

Esmon CT, Esmon NL: The link between vascular features and thrombosis. *Annu Rev Physiol* 2011. *[Revisión de las interacciones entre endotelio, flujo sanguíneo y hemostasia/trombosis.]*

Goldhaber SZ, Bounameaux H: Pulmonary embolism and deep vein thrombosis. *Lancet* 379:1835–46, 2012. *[Guía para la detección y el tratamiento de embolia de pulmón y TVP.]*

Hannaford PC: Epidemiology of the contraceptive pill and venous thromboembolism. *Thromb Res* 127(Suppl 3):S30–4, 2011. *[Argumentación del riesgo de TVP en mujeres que usan distintas formas de anticoncepción hormonal.]*

Holy EW, Tanner FC: Tissue factor in cardiovascular disease pathophysiology and pharmacological intervention. *Adv Pharmacol* 59:259, 2010. *[Revisión de las funciones del factor tisular en la hemostasia y posibles estrategias para prevenir trombosis.]*

Hong MS, Amanullah AM: Heparin-induced thrombocytopenia: a practical review. *Rev Cardiovasc Med* 11:13, 2010. *[Revisión de los mecanismos y tratamientos de la TIH.]*

Jennings LK: Mechanisms of platelet activation: need for new strategies to protect against platelet-mediated atherothrombosis. *Thromb Haemost* 102:248, 2009. *[Revisión de las funciones de las plaquetas en la trombosis e inflamación, con la vista puesta en intervenciones terapéuticas.]*

Kelton JG, Arnold DM, Bates SM: Nonheparin anticoagulants for heparin-induced thrombocytopenia. *N Eng J Med* 368:737, 2013. *[Trombocitopenia inducida por heparina y tratamiento de los pacientes afectados con anticoagulantes no heparínicos.]*

Montagnana M, Franchi M, Danese E, et al: Disseminated intravascular coagulation in obstetric and gynecologic disorders. *Semin Thromb Hemost* 36:404, 2010. *[Revisión de los mecanismos de la CID en la gestación y trastornos ginecológicos.]*

Osinbowale O, Ali L, Chi YW: Venous thromboembolism: a clinical review. *Postgrad Med* 122:54, 2010. *[Revisión básica a nivel de estudiante de medicina/médico recién licenciado.]*

Ruiz-Irastorza G, Crowther M, Branch W, et al: Antiphospholipid syndrome. *Lancet* 376:1498, 2010. *[Resumen del síndrome antifosfolipídico haciendo hincapié en el diagnóstico y tratamiento.]*

Watson HG, Baglin TP: Guidelines on travel-related venous thrombosis. *Br J Haematol* 152:31–4, 2011. *[Epidemiología de la TVP asociada a viajes y recomendaciones clínicas.]*

Willis R, Harris EN, Pierangeli SS: Pathogenesis of the antiphospholipid syndrome. *Semin Thromb Hemost* 38:305–21, 2012. *[Subraya posibles mecanismos que contribuyen al desarrollo y la acción de los anticuerpos antifosfolipídicos patogénicos.]*

Wu KK, Matijevic-Aleksic N: Molecular aspects of thrombosis and antithrombotic drugs. *Crit Rev Clin Lab Sci* 42:249, 2005. *[Revisión exhaustiva de los mecanismos de formación de trombos.]*

Zwicker J, Furie BC, Furie B: Cancer-associated thrombosis. *Crit Rev Oncol Hematol* 62:126, 2007. *[Revisión de los mecanismos subyacentes al estado de hipercoagulabilidad de las neoplasias malignas.]*

Formas poco frecuentes de enfermedad embólica

Akhtar S: Fat embolism. *Anesthesiol Clin* 27:533, 2009. *[Revisión de la patogenia y manifestaciones clínicas del síndrome de embolia grasa.]*

Benson MD: Current concepts of immunology and diagnosis in amniotic fluid embolism. *Clin Dev Immunol* 2012:946576, 2012. *[Descripción de la fisiopatología de la embolia de líquido amniótico.]*

Shock séptico

Brosnahan AJ, Schlievert PM: Gram-positive bacterial superantigen outside-in signaling causes toxic shock syndrome. *FEBS J* 278: 4649–67, 2011. *[Revisión de los mecanismos moleculares del shock tóxico inducido por elementos bacterianos que funcionan como superantígenos.]*

Hotchkiss R, Karl I: The pathophysiology and treatment of sepsis. *N Engl J Med* 348:138, 2003. *[Artículo antiguo que contiene una base patogénica sólida para entender la sepsis.]*

Lee WL, Slutsky AS: Sepsis and endothelial permeability. *N Engl J Med* 363:689–91, 2010. *[Revisión breve de la participación de la pérdida de continuidad endotelial en la patogenia de la sepsis.]*

Munford RS: Severe sepsis and septic shock: the role of gram-negative bacteremia. *Annu Rev Pathol* 1:467, 2006. *[Revisión de las bacterias gramnegativas en el shock séptico.]*

Stearns-Kurosawa DJ, Osuchowski MF, Valentine C, et al: The pathogenesis of sepsis. *Ann Rev Pathol Mech Dis* 6:19, 2011. *[Actualización de las estrategias dirigidas a entender y tratar la sepsis].*

Página deliberadamente en blanco

Véase *TARGETED THERAPY* (TRATAMIENTO DIRIGIDO), disponible *online* en **www.studentconsult.com**

CAPÍTULO

5 Trastornos genéticos

ÍNDICE DEL CAPÍTULO

Genes y enfermedad humana

En el capítulo 1 se analizó la arquitectura del genoma humano normal. En este, nos basaremos en ese conocimiento para presentar las bases genéticas de la enfermedad humana.

Los trastornos genéticos son mucho más frecuentes de lo que se piensa. La frecuencia a lo largo de la vida de enfermedades genéticas se estima en 670 por 1.000. Además, las enfermedades genéticas que se encuentran en la práctica médica solo representan la punta del iceberg, es decir, se trata de los errores genotípicos menos graves que permiten un desarrollo embrionario completo y el nacimiento con vida. Se estima que un 50% de los abortos espontáneos durante los primeros meses de la gestación se asocian a una alteración cromosómica demostrable; sin embargo, además, existen numerosos errores más pequeños detectables y muchos otros que no se pueden detectar. Un 1% aproximadamente de todos los recién nacidos presentan una alteración cromosómica evidente y 5% de los individuos menores de 25 años desarrollan una enfermedad grave con un componente genético importante. ¿Cuántas mutaciones más siguen ocultas?

Antes de comentar las alteraciones específicas que pueden ocasionar enfermedades genéticas, resultaría útil resumir la contribución de la genética a la enfermedad humana. Los tras-

tornos genéticos humanos se pueden clasificar de forma general en tres categorías:

- *Trastornos relacionados con mutaciones de un gen único con efectos amplios.* Estas mutaciones producen la enfermedad o predisponen a sufrirla, y con algunas excepciones, como las hemoglobinopatías, no existen en la población normal. Estas mutaciones y sus trastornos asociados son muy penetrantes, de modo que la presencia de la mutación se asocia a la enfermedad en un elevado porcentaje de los pacientes. Dado que estos cuadros se deben a mutaciones de un solo gen, en general siguen el clásico patrón de herencia mendeliana y se llaman también trastornos mendelianos. Unas pocas excepciones a esta regla se analizarán más adelante.
- El estudio de genes únicos y mutaciones con efectos amplios ha resultado extremadamente informativo para la medicina, ya que gran parte de nuestros conocimientos sobre varias vías fisiológicas (p. ej., el transporte de colesterol, la secreción de cloruro) se han obtenido a partir del análisis de trastornos monogénicos. Aunque informativos, estos procesos suelen ser infrecuentes, salvo que sean mantenidos en una población por potentes fuerzas selectivas (p. ej., la drepanocitosis en regiones donde el paludismo es endémico; v. capítulo 14).
- *Trastornos cromosómicos.* Se deben a alteraciones estructurales o numéricas de los autosomas y cromosomas sexuales. Igual que las enfermedades monogénicas, son infrecuentes, pero muestran una elevada penetrancia.
- *Trastornos multigénicos complejos.* Son mucho más frecuentes que los dos grupos previos. Se deben a interacciones entre múltiples formas variantes de los genes y factores ambientales. Estas variaciones de los genes son frecuentes en la población y se llaman *polimorfismos*. Cada uno de estos genes variantes confiere un pequeño incremento del riesgo de enfermedad y ningún gen de susceptibilidad es necesario o suficiente para producir la enfermedad. Solo cuando existen varios de estos polimorfismos en un individuo se produce la enfermedad, y por eso se habla de *multigénico o poligénico.* Por tanto, a diferencia de los genes mutantes de efectos amplios, que son muy penetrantes y dan lugar a trastornos mendelianos, cada uno de estos polimorfismos tiene un efecto pequeño y tiene una baja penetrancia. Dado que las interacciones ambientales resultan importantes para la patogenia de estos trastornos, se llaman también enfermedades multifactoriales. Dentro de este grupo se incluyen algunos de los procesos más frecuentes en patología humana, como ateroesclerosis, diabetes mellitus, hipertensión y enfermedades autoinmunitarias. Incluso los rasgos normales, como la talla o el peso, vienen controlados por polimorfismos de varios genes.

El siguiente comentario describe las mutaciones monogénicas, que son la base de los trastornos mendelianos, seguido de los patrones de transmisión y algunos ejemplos seleccionados de trastornos monogénicos.

Mutaciones

La *mutación* se define como un cambio permanente del ADN. Las mutaciones que afectan a las células germinales se transmiten a la descendencia y dan lugar a trastornos hereditarios. Las mutaciones que se originan en las células somáticas no son causa de enfermedades hereditarias, pero sí tienen importancia en la aparición de cánceres y algunas malformaciones congénitas.

A continuación, revisaremos los principios generales relacionados con los efectos de las mutaciones génicas.

- ***Mutaciones puntuales dentro de secuencias codificantes.*** Una mutación puntual es un cambio en el que una base única es sustituida por otra diferente. Puede modificar el código de un triplete de bases y condicionar la sustitución de un aminoácido por otro en el producto génico. Dado que estas mutaciones modifican el significado de la secuencia de la proteína codificada, es frecuente llamarlas *mutaciones de sentido erróneo.* Cuando el aminoácido sustituido es bioquímicamente similar al original, normalmente da lugar a pocos cambios en la función de la proteína, la mutación se llama mutación de sentido erróneo «conservadora». Por otro lado, una mutación de sentido erróneo «no conservadora» sustituye el aminoácido normal por otro muy distinto bioquímicamente. Un ejemplo excelente de este grupo es la mutación drepanocítica que afecta a la cadena de la β-globina de la hemoglobina (v. capítulo 14). En este caso, el triplete de nucleótidos CTC (o GAG en el ARNm), que codifica el ácido glutámico, es sustituido por CAC (o GUG en el ARNm), que codifica la valina. Esta sustitución de un aminoácido único modifica las propiedades fisicoquímicas de la hemoglobina y esto causa la anemia drepanocítica. Además de ocasionar un cambio de aminoácido, una mutación puntual podría cambiar un codón de un aminoácido por otro que termina una cadena o *codón de terminación (mutación sin sentido).* Si se elige de nuevo el ejemplo de la β-globina, una mutación puntual que afecte al codón de la glutamina (CAG) da lugar a un codón de terminación (UAG) cuando se cambia la C por un U (fig. 5-1). Este cambio condiciona la terminación prematura de la traducción del gen de la β-globina y el péptido corto que se genera se degrada con rapidez. La consiguiente deficiencia de cadenas de la β-globina puede dar lugar a una forma grave de enfermedad llamada β^0-talasemia (v. capítulo 14).
- ***Mutaciones dentro de secuencias no codificantes.*** Los efectos deletéreos también se pueden asociar a mutaciones que no afectan a los exones. Recuerde que la transcripción del ADN se inicia y regula mediante unas secuencias promotoras y potenciadoras (v. capítulo 1). Las mutaciones o deleciones puntuales que afectan a estas secuencias reguladoras pueden interferir con la unión de los factores de transcripción y condicionar así una reducción muy importante o incluso la ausencia completa de la transcripción. Esto sucede en algunas formas de anemias hereditarias denominadas talasemias (v. capítulo 14). Además, las mutaciones puntuales dentro de intrones pueden ocasionar una separación defectuosa de las secuencias intermedias. Esto interfiere a su vez con el procesamiento normal

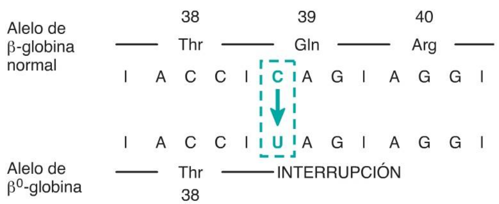


Figura 5-1 Mutación sin sentido causante de terminación de cadena prematura. Secuencia parcial de ARNm de la cadena de β-globina de la hemoglobina que muestra codones para los aminoácidos 38 a 40. Una mutación puntual (C → U) en el codón 39 sustituye un codón de glutamina (Gln) por un codón de terminación y, a continuación, la síntesis de proteínas se detiene en el aminoácido 38.

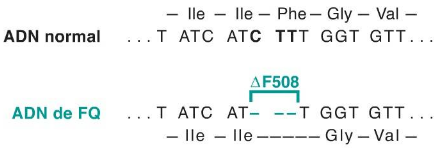


Figura 5-2 La deleción de tres bases en el alelo de la fibrosis quística (FQ) común da lugar a la síntesis de una proteína que carece del aminoácido 508 (fenilalanina). Dado que la deleción es múltiplo de tres, no se trata de una mutación de la pauta de lectura. (Tomado de Thompson MW, et al: Thompson and Thompson Genetics in Medicine, 5th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1991, p 135.)

de los transcritos de ARNm iniciales y condiciona un fracaso en la formación del ARNm maduro. Por tanto, no tiene lugar la traducción y no se sintetiza el producto génico.

- ***Deleciones e inserciones.*** Las pequeñas deleciones o inserciones que afectan a la secuencia codificante tienen dos posibles efectos sobre la secuencia codificada. Si el número de pares de bases afectados es tres o múltiplo de tres, la pauta de lectura permanece intacta y se sintetiza una proteína anómala que pierda o gane uno o más aminoácidos (fig. 5-2). Si el número de bases codificantes afectadas no es múltiplo de tres, ello dará lugar a una alteración de la pauta de lectura de la cadena de ADN, produciendo lo que se denomina mutación con desplazamiento de la pauta de lectura (figs. 5-3 y 5-4). La consecuencia habitual es la incorporación de un número variable de aminoácidos incorrectos, seguido del truncamiento en relación con un codón de terminación prematura.
- ***Mutaciones de repeticiones de trinucleótidos.*** Las mutaciones de repeticiones de trinucleótidos se incluyen dentro de un tipo especial de alteración genética. Estas mutaciones se caracterizan por la amplificación de una secuencia de tres nucleótidos. Aunque la secuencia específica de nucleótidos que se amplifica es distinta en diversas enfermedades, casi todas las secuencias afectadas comparten los nucleótidos guanina (G) y citosina (C). Por ejemplo, el síndrome del cromosoma X frágil, que es el prototipo de este grupo de procesos, muestra entre 250 y 4.000 repeticiones en tándem de la secuencia CGG dentro de un gen llamado *retraso mental familiar 1 (FMR1).* En las poblaciones normales, el número de repeticiones es pequeño, con un promedio de 29. Estas expansiones de las secuencias de trinucleótidos impiden la expresión normal del gen *FMR1,* lo que ocasiona retraso mental. Otra *característica distintiva de las mutaciones por repetición de trinucleótidos es su carácter dinámico* (es decir, el grado de amplificación aumenta durante la gametogenia). Estas características, que se analizan con mayor detalle a continuación, condicionan el patrón de herencia y las manifestaciones fenotípicas de las enfermedades asociadas a este tipo de mutaciones.

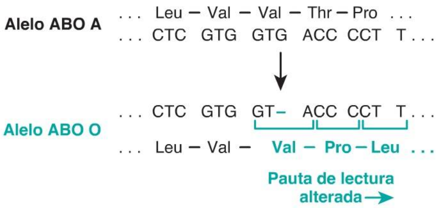


Figura 5-3 Deleción de una sola base en el *locus* ABO (glucosiltransferasa), que determina una mutación de la pauta de lectura responsable del alelo O. (Tomado de Thompson MW, et al. Thompson and Thompson Genetics in Medicine, 5th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1991, p 134.)

En resumen, las mutaciones pueden interferir con la expresión génica a distintos niveles. La transcripción se puede suprimir por las deleciones génicas y las mutaciones puntuales que afectan a las secuencias promotoras. El procesamiento anormal del ARNm se puede deber a mutaciones que afectan a los intrones, a las uniones de separación o a ambos. La traducción se ve afectada cuando una mutación sin sentido crea un codón de terminación (mutación de terminación de la cadena) con un exón. Por último, algunas mutaciones puntuales patógenas dan lugar a la expresión de cantidades normales de una proteína disfuncional.

Con esta base, ahora nos vamos a ocupar de tres grupos fundamentales de trastornos genéticos: 1) trastornos relacionados con genes mutantes de efecto amplio; 2) enfermedades de herencia multifactorial, y 3) trastornos cromosómicos. Además de estas tres categorías tan conocidas, se debe añadir un grupo heterogéneo de *trastornos monogénicos de herencia no clásica.* Dentro de este último grupo se incluyen los procesos secundarios a mutaciones con repetición de tripletes, las secundarias a mutaciones del ADN mitocondrial (ADNmt) y los cuadros cuya transmisión viene condicionada por la impronta genómica o el mosaicismo gonadal. Los cuadros que se incluyen dentro de este grupo se deben a mutaciones en un solo gen, pero no siguen un patrón mendeliano de herencia. Se analizarán posteriormente en este capítulo.

Queda fuera del ámbito de esta obra revisar la genética humana normal. Algunos de los fundamentos de la estructura del ADN y de la regulación de las expresiones génicas se describieron en el capítulo 1. Es importante explicar términos que se emplean con frecuencia, como *hereditario, familiar* y *congénito.* Los trastornos hereditarios, por definición, se originan en los padres de una persona y se transmiten por la línea germinal a través de las generaciones, por lo que son familiares. El término *congénito* solo indica «que se nace con». Algunas enfermedades congénitas no son genéticas, como la sífilis congénita. Además, no todas las enfermedades genéticas son congénitas; por ejemplo, los pacientes con enfermedad de

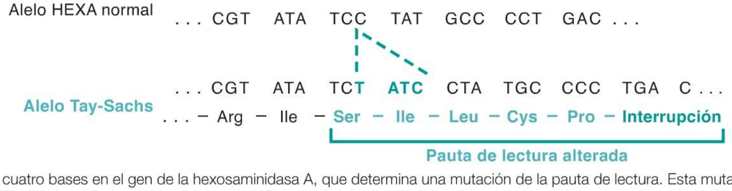


Figura 5-4 Inserción de cuatro bases en el gen de la hexosaminidasa A, que determina una mutación de la pauta de lectura. Esta mutación es la principal causa de la enfermedad de Tay-Sachs entre los judíos askenazíes. (Tomado Nussbaum RL, et al: Thompson and Thompson Genetics in Medicine, 6th ed. Philadelphia, WB Saunders, 2001, p 212.)

Huntington empiezan a presentar manifestaciones de este cuadro a partir de la tercera o cuarta década.

Trastornos mendelianos

Prácticamente todos los trastornos mendelianos son consecuencia de mutaciones de genes únicos con efectos extensos. No es preciso recordar ahora las leyes de Mendel, dado que todos los estudiantes de biología (y posiblemente todos los guisantes) las conocen desde sus primeros años. Solo se harán algunos comentarios con importancia médica.

Se estima que todos los individuos portan entre cinco y ocho genes deletéreos, cifra originalmente estimada a partir de estudios de poblaciones que parecen fruto de la secuenciación genómica de personas normales. La mayoría son recesivos y no determinan por ello efectos fenotípicos graves. Un 80%-85% de estas mutaciones son familiares y el resto son mutaciones de nueva aparición, adquiridas *de novo* por el individuo afectado.

Algunas mutaciones autosómicas determinan una expresión parcial en el heterocigoto y expresión completa en el homocigoto. La drepanocitosis se debe a una sustitución de la hemoglobina normal (HbA) por la hemoglobina S (HbS). Cuando un individuo es homocigoto para el gen mutante, toda la hemoglobina será del tipo S anormal e incluso con una saturación de oxígeno normal, el trastorno se expresa por completo (es decir, presencia de drepanocitosis en todos los eritrocitos con anemia hemolítica). En los heterocigotos solo un porcentaje de la hemoglobina es de tipo HbS (el resto es HbA) y solo se forman drepanocitos en circunstancias excepcionales, como cuando el paciente se expone a concentraciones de oxígeno bajas. Este cuadro se llama *rasgo drepanocítico* para distinguirlo de la anemia drepanocítica florida.

Aunque los rasgos mendelianos suelen describirse como dominantes o recesivos, en algunos casos los dos alelos de un par de genes contribuyen al fenotipo, proceso llamado *codominancia.* La histocompatibilidad y los antígenos de los grupos sanguíneos son buenos ejemplos de herencia codominante.

Un solo gen mutante puede ocasionar muchos efectos finales, lo que se llama *pleiotropismo;* por el contrario, las mutaciones en diversos *loci* genéticos pueden dar lugar al mismo rasgo *(heterogeneidad genética).* La anemia drepanocítica es un ejemplo de pleiotropismo. En este cuadro hereditario, la mutación puntual del gen no solo da lugar a una HbS, que predispone a los eritrocitos a la hemólisis, sino que los eritrocitos patológicos suelen producir una obstrucción en los vasos pequeños y dan lugar, por ejemplo, a fibrosis esplénica, infartos orgánicos o cambios óseos. Las numerosas alteraciones distintas en órganos terminales se relacionan todas con el defecto principal en la síntesis de hemoglobina. Por otro lado, la sordera infantil grave, una entidad que clínicamente parece homogénea, se debe a muchos tipos distintos de mutaciones autosómicas recesivas. El reconocimiento de la heterogeneidad genética no solo es importante para el asesoramiento genético, sino también para comprender la patogenia de algunos cuadros frecuentes, como la diabetes mellitus.

Patrones de transmisión de los trastornos monogénicos

Las mutaciones que afectan a genes aislados se heredan por uno de tres mecanismos de herencia: autosómico dominante, autosómico recesivo o ligado al cromosoma X. Las reglas generales que gobiernan la transmisión de los trastornos monogénicos son bien conocidas y solo se comentan unas pocas importantes. Los trastornos monogénicos que siguen patrones de herencia no clásicos se comentan más adelante.

Trastornos autosómicos dominantes

Los trastornos autosómicos dominantes se manifiestan en estado heterocigoto, de forma que al menos un progenitor del caso índice suele estar afectado; se afectan tanto hombres como mujeres y ambos pueden transmitir el cuadro. Cuando una persona afectada tiene descendencia con una no afectada, cada uno de sus hijos tienen una probabilidad del 50% de sufrir la enfermedad. Además de estas reglas básicas, todos los cuadros autosómicos dominantes se caracterizan por:

- *En todos los trastornos autosómicos dominantes, cierto porcentaje de los pacientes no tienen padres afectados.* Estos pacientes deben su enfermedad a mutaciones nuevas en el óvulo o el espermatozoide del que derivan. Sus hermanos no estarán afectados ni tendrán un riesgo aumentado de sufrir la enfermedad. El porcentaje de pacientes que desarrollan la enfermedad por una mutación *de novo* se relaciona con el efecto de la enfermedad sobre la capacidad reproductora. Si una enfermedad reduce de forma importante la capacidad reproductiva, la mayoría de los casos se relacionarán con mutaciones *de novo.* Parece que se producen muchas mutaciones *de novo* en células germinales de padres relativamente mayores.
- *Las características clínicas se pueden modificar mediante variaciones de la penetrancia y la expresividad.* Algunos individuos heredan el gen mutante, pero su fenotipo es normal. Esto se llama *penetrancia incompleta.* La penetrancia se expresa en términos matemáticos. Por tanto, una penetrancia del 50% indica que un 50% de los portadores de un gen expresan el rasgo. A diferencia de la penetrancia, si un rasgo se encuentra en todos los individuos que son portadores del gen mutante, pero la expresión es distinta en los individuos, se habla de *expresividad variable.* Por ejemplo, las manifestaciones de la neurofibromatosis de tipo 1 varían desde máculas pardas en la piel a múltiples tumoraciones cutáneas con deformidades esqueléticas. Los mecanismos que explican la penetrancia incompleta y la expresividad variable no se comprenden del todo, pero posiblemente guarden relación con los efectos de otros genes o de factores ambientales que modifican la expresión fenotípica del alelo mutante. Por ejemplo, el fenotipo de un paciente con drepanocitosis (secundaria a una mutación del *locus* de la β-globina) viene condicionado por el genotipo del *locus* de la α-globina, dado que este último condiciona la cantidad total de hemoglobina sintetizada (v. capítulo 14). La influencia de los factores ambientales resulta evidente en los individuos heterocigotos de la hipercolesterolemia familiar. La expresión de esta enfermedad como ateroesclerosis viene determinada por la ingesta de lípidos en la dieta.
- En muchos cuadros, la edad de aparición se retrasa; los síntomas y signos pueden no aparecer hasta la edad adulta (como en la enfermedad de Huntington).

Los mecanismos bioquímicos de los trastornos autosómicos dominantes dependen de la naturaleza de la mutación y del tipo de proteína afectada. La mayoría de las mutaciones inducen una disminución de la producción de un producto génico o dan lugar a una proteína disfuncional o inactiva. Que dicha mutación origine una enfermedad dominante o recesiva depende de si la copia remanente del gen es capaz de compensar la pérdida. Así pues, la comprensión de las razones por las que determinadas mutaciones de pérdida de función dan lugar a patrones patológicos dominantes o recesivos requiere

el conocimiento de su biología. Muchas enfermedades autosómicas dominantes derivadas de mutaciones perjudiciales se incluyen en un reducido número de patrones familiares:

1. *Las implicadas en la regulación de las vías metabólicas complejas sometidas a inhibición mediante retroalimentación.* Los receptores de membrana, como los receptores de la lipoproteína de baja densidad (LDL), son un ejemplo de este grupo; en la hipercolesterolemia familiar, que se analiza más adelante, una pérdida del 50% de los receptores para LDL determina un incremento secundario del colesterol, que predispone a los heterocigotos afectados a la ateroesclerosis.
2. *Proteínas estructurales esenciales, como el colágeno y los elementos del citoesqueleto de la membrana del eritrocito* (p. ej., espectrina). Los mecanismos bioquímicos mediante los cuales una reducción del 50% de la cantidad de estas proteínas determina un fenotipo anormal no se comprenden por completo. En algunos casos, sobre todo cuando el gen codifica una subunidad de una proteína multimérica, el producto de un alelo mutante puede interferir con el ensamblado de un multímero funcional normal. Por ejemplo, la molécula de colágeno es un trímero en el que las tres cadenas de colágeno se disponen en una configuración helicoidal. Cada una de las tres cadenas de colágeno de la hélice debe ser normal para que se pueda ensamblar la molécula de colágeno y resultar estable. Basta con que una cadena de colágeno aislada esté mutada para que no se puedan formar trímeros de colágeno normales, y esto determina una deficiencia importante de colágeno. En este caso, el alelo mutante se llama *dominante negativo,* porque altera la función de un alelo normal. Este efecto se pone de manifiesto en algunas formas de osteogenia imperfecta, que se caracterizan por una importante deficiencia de colágeno con graves alteraciones esqueléticas (v. capítulo 26).

Menos frecuentes que las mutaciones con pérdida de función son las de *ganancia de función,* que pueden adoptar dos formas. Algunas producen aumento de la función normal de las proteínas, por ejemplo, con un exceso de actividad enzimática. En otros casos, las mutaciones generan una nueva actividad sin relación alguna con la función normal de las proteínas afectadas. La transmisión de los trastornos generados por las mutaciones con ganancia de función casi siempre es autosómica dominante, como se demuestra en la enfermedad de Huntington (v. capítulo 28). En este proceso, la mutación con repetición de trinucleótidos que afecta al gen de Huntington (v. más adelante) da lugar a una proteína anormal, llamada huntingtina, que resulta tóxica para las neuronas y por eso incluso los heterocigotos desarrollan una deficiencia neurológica.

La tabla 5-1 resume algunos trastornos autosómicos dominantes frecuentes. Muchos se comentan en otros capítulos. En este mismo capítulo se comentan unos pocos que no se analizan en otros lugares de la obra para ilustrar algunos principios fundamentales.

Tabla 5-1 Trastornos autosómicos dominantes

Sistema	Trastorno
Nervioso	Enfermedad de Huntington Neurofibromatosis Distrofia miotónica Esclerosis tuberosa
Urinario	Poliquistosis renal
Digestivo	Poliposis familiar del colon
Hematopoyético	Esferocitosis hereditaria Enfermedad de von Willebrand
Esquelético	Síndrome de Marfan* Síndrome de Ehlers-Danlos (algunas variantes)* Osteogenia imperfecta Acondroplasia
Metabólico	Hipercolesterolemia familiar* Porfiria intermitente aguda

*Se comentan en este capítulo. Otros trastornos se analizan en los correspondientes capítulos de esta obra.

Trastornos autosómicos recesivos

Los rasgos autosómicos recesivos representan el grupo más amplio de trastornos mendelianos. Se producen cuando mutan los dos alelos de un *locus* genético determinado. Estos procesos se caracterizan por: 1) el rasgo no suele afectar a los padres del individuo afectado, aunque los hermanos pueden sufrir la enfermedad; 2) los descendientes tienen una probabilidad del 25% de presentar el rasgo (el riesgo de reaparición es del 25% en cada embarazo), y 3) si el gen mutante aparece con baja frecuencia en la población, existe una elevada probabilidad de que el individuo afectado (probando) sea hijo de una pareja consanguínea. Las siguientes características se suelen aplicar a la mayoría de los trastornos autosómicos recesivos y los distinguen de los autosómicos dominantes:

- La expresión del defecto suele ser más uniforme que en los dominantes.
- Es frecuente la penetrancia completa.
- La enfermedad comienza en fases tempranas de la vida.
- Aunque existen mutaciones *de novo* asociadas a trastornos recesivos, es raro detectarlas clínicamente. Dado que el individuo con una mutación *de novo* es un heterocigoto asintomático, pasarán varias generaciones antes de que los descendientes de esta persona se emparejen con otro heterocigoto y tengan descendientes afectados.
- Muchos genes mutados codifican enzimas. En los heterocigotos se producen cantidades similares de enzimas normales y defectuosas. En general, el «margen de seguridad» natural asegura que las células que tienen la mitad de la dotación normal de la enzima puedan funcionar con normalidad.

Los trastornos autosómicos recesivos incluyen casi todos los errores congénitos del metabolismo. Las distintas conse-

Tabla 5-2 Trastornos autosómicos recesivos

Sistema	Trastorno
Metabólico	Fibrosis quística Fenilcetonuria Galactosemia Homocistinuria Enfermedades por depósito lisosómico* Deficiencia de α_1-antitripsina Enfermedad de Wilson Hemocromatosis Glucogenosis*
Hematopoyético	Drepanocitosis (anemia drepanocítica) Talasemias
Endocrino	Hiperplasia suprarrenal congénita
Esquelético	Síndrome de Ehlers-Danlos (algunas variantes)* Alcaptonuria*
Nervioso	Atrofias musculares neurogénicas Ataxia de Friedreich Atrofia muscular espinal

*Se comentan en este capítulo. Muchos otros trastornos se analizan en otros lugares de esta obra.

cuencias de las deficiencias enzimáticas se analizan más adelante. La tabla 5-2 resume los trastornos más frecuentes de este tipo. La mayoría se explican en otros lugares de la obra y en este capítulo solo se comentan unos pocos prototípicos.

Trastornos ligados al cromosoma X

Todos los trastornos ligados al sexo se relacionan con el cromosoma X y casi todos son recesivos. Existen varios genes en la «región masculina específica del cromosoma Y», todos ellos relacionados con la espermatogenia. *Los hombres con mutaciones de los genes ligados a Y suelen ser infértiles y por eso no existe ninguna herencia ligada al cromosoma Y*. Como se comenta más adelante, unos pocos genes adicionales con homólogos en el cromosoma X se han localizado en el cromosoma Y, pero solo se han descrito unos pocos trastornos raros relacionados con mutaciones en estos genes.

La *herencia recesiva ligada al cromosoma X* es responsable de un pequeño número de trastornos clínicos bien definidos. El cromosoma Y no es homólogo en su mayor parte del X, por lo que los genes mutantes de X no tienen alelos correspondientes en Y. Por eso, se dice que los hombres son *hemicigotos* para los genes mutantes ligados al cromosoma X y estos trastornos se expresan en los hombres. Otras características de estos trastornos son:

- Un hombre afectado no transmite el trastorno a sus descendientes hombres, pero todas sus hijas son portadoras. Los hijos varones de mujeres heterocigotas tienen una probabilidad del 50% de recibir el gen mutante.
- La mujer heterocigota no suele expresar las alteraciones fenotípicas francas, porque existe un alelo par normal. Dada la inactivación al azar de uno de los dos cromosomas X en las mujeres, estas tienen un porcentaje variable de células con un cromosoma X mutante activo. Por tanto, existe una posibilidad remota de que el alelo normal esté inactivado en la mayor parte de las células, permitiendo la expresión plena de los trastornos heterocigotos ligados al cromosoma X en mujeres. Sin embargo, lo más frecuente es que el alelo normal esté inactivado solo en algunas de las células y que la mujer heterocigota exprese el trastorno de forma parcial. Un trastorno ilustrativo es la *deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD)*. Transmitida en el cromosoma X, la deficiencia de esta enzima, que predispone a la hemólisis de los eritrocitos en pacientes tratados con algunos tipos de fármacos (v. capítulo 14), se expresa fundamentalmente en los hombres. En la mujer, un porcentaje de los eritrocitos puede proceder de células precursoras con inactivación del alelo normal. Estos eritrocitos muestran el mismo riesgo de sufrir hemólisis que los eritrocitos del hombre hemicigoto. Por tanto, la mujer no es solo una portadora del rasgo, sino que puede sufrir también reacciones hemolíticas asociadas a fármacos. Dado que el porcentaje de eritrocitos defectuosos en las mujeres heterocigotas depende de la inactivación al azar de uno de los cromosomas X, la gravedad de la reacción hemolítica casi siempre será menor en las mujeres heterocigotas que en los hombres hemicigotos. La mayor parte de los trastornos ligados al cromosoma X de la tabla 5-3 se analizan en otros capítulos de la obra.

Son pocos los trastornos *ligados al cromosoma X dominantes.* Se deben a alelos dominantes asociados a enfermedad en el cromosoma X y se transmiten por la mujer heterocigota afectada a la mitad de sus hijos varones y la mitad de sus hijas, y por un padre afectado a todas sus hijas y ninguno de sus descendientes varones, siempre que la madre no esté afectada. El raquitismo resistente a la vitamina D es un ejemplo de este tipo de herencia.

Tabla 5-3 Trastornos recesivos ligados al cromosoma X

Sistema	Trastorno
Musculoesquelético	Distrofia muscular de Duchenne
Sangre	Hemofilias A y B Enfermedad granulomatosa crónica Deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa
Inmunitario	Agammaglobulinemia Síndrome de Wiskott-Aldrich
Metabólico	Diabetes insípida Síndrome de Lesch-Nyhan
Nervioso	Síndrome del cromosoma X frágil*

*Se comenta en este capítulo. Otros trastornos se analizan en los correspondientes capítulos de esta obra.

CONCEPTOS CLAVE

Patrones de transmisión de los trastornos monogénicos

- Los **trastornos autosómicos dominantes** se caracterizan por su expresión en un estado heterocigoto. Afectan igualmente a hombres y mujeres, y ambos sexos pueden transmitirlos.
- Las proteínas enzimáticas no se ven afectadas por los trastornos autosómicos dominantes, que suelen involucrar a los receptores y las proteínas estructurales.
- Las **enfermedades autosómicas recesivas** se producen cuando las dos copias de un gen están mutadas. Las proteínas enzimáticas se ven implicadas con frecuencia. Hombres y mujeres resultan afectados con igual frecuencia.
- Los **trastornos ligados al cromosoma X** son transmitidos por mujeres heterocigotas a sus hijos, que manifiestan la enfermedad. Las portadoras femeninas suelen estar protegidas por la inactivación aleatoria de un cromosoma X.

Bases moleculares y bioquímicas de los trastornos monogénicos (mendelianos)

Los trastornos mendelianos se deben a alteraciones de un solo gen. El defecto genético puede condicionar la formación de una proteína anormal o una reducción en la fabricación del producto del gen. Virtualmente, cualquier tipo de proteína se puede afectar en un trastorno monogénico y por diversos mecanismos (tabla 5-4). En cierta medida, el patrón de herencia de la enfermedad se relaciona con el tipo de proteína implicada por la mutación. En este apartado, los mecanismos implicados en los trastornos monogénicos se clasifican en cuatro grupos: 1) *defectos enzimáticos y sus consecuencias;* 2) *defectos de los receptores de la membrana y los sistemas de transporte;* 3) *alteraciones de la estructura, función o cantidad de las proteínas no enzimáticas,* y 4) *mutaciones que determinan reacciones infrecuentes frente a fármacos.*

Defectos enzimáticos y sus consecuencias

Las mutaciones pueden determinar la síntesis de una enzima con una menor actividad o una cantidad reducida de una enzima normal. En ambos casos se produce un bloqueo metabólico. La figura 5-5 muestra un ejemplo de una reacción enzimática en la que las enzimas intracelulares, que se marcan como 1, 2 y 3, convierten el sustrato en un producto final, generando las sustancias intermedias 1 y 2. En este modelo, el producto final ejerce un control de retroalimentación sobre la enzima 1. Existe una vía menor que da lugar a cantidades más pequeñas de M1 y M2. Las consecuencias bioquímicas de

Tabla 5-4 Bases bioquímicas y moleculares de algunos trastornos mendelianos

Tipo de proteína/función	Ejemplo	Lesión molecular	Enfermedad
Enzima	Fenilalanina hidroxilasa	Mutación en el lugar de separación: reducción de la cantidad	Fenilcetonuria
	Hexosaminidasa	Mutación en el lugar de separación o mutación de la pauta de lectura con codón de interrupción: reducción de la cantidad	Enfermedad de Tay-Sachs
	Adenosina desaminasa	Mutaciones puntuales: proteína anormal con actividad reducida	Inmunodeficiencia combinada grave
Inhibidor de enzimas	α_1-antitripsina	Mutaciones de sentido erróneo: alteraciones de la secreción del hígado al suero	Enfisema y hepatopatía
Receptor	Receptor de la lipoproteína de baja densidad	Deleciones, mutaciones puntuales, reducción de la síntesis, transporte a la superficie celular o unión a la lipoproteína de baja densidad	Hipercolesterolemia familiar
	Receptor de la vitamina D	Mutaciones puntuales: fallo de la transmisión normal de señales	Raquitismo resistente a la vitamina D
Transporte			
Oxígeno	Hemoglobina	Deleciones: reducción de la cantidad	α-talasemia
		Procesamiento inadecuado del ARNm: reducción de la cantidad	β-talasemia
		Mutaciones puntuales: estructura anormal	Drepanocitosis
Canales de ion	Regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística	Deleciones y otras mutaciones: proteínas no funcionales o mal plegadas	Fibrosis quística
Estructural			
Extracelular	Colágeno	Deleciones o mutaciones puntuales que reducen la cantidad de colágeno normal o provocan cantidades normales de colágeno defectuoso	Osteogenia imperfecta Síndromes de Ehlers-Danlos
	Fibrilina	Mutaciones de sentido erróneo	Síndrome de Marfan
Membrana celular	Distrofina	Deleción con reducción de la síntesis	Distrofia muscular de Duchenne/Becker
	Anquirina, espectrina o proteína 4.1	Heterogéneo	Esferocitosis hereditaria
Hemostasia	Factor VIII	Deleciones, inserciones, mutaciones sin sentido y otras: reducción de la síntesis o factor VIII anormal	Hemofilia A
Regulación del crecimiento	Proteína Rb	Deleciones	Retinoblastoma hereditario
	Neurofibromina	Heterogéneo	Neurofibromatosis de tipo 1

un defecto enzimático en este tipo de reacción pueden ser fundamentalmente tres:

- *Acumulación del sustrato,* según el lugar del bloqueo, que se puede asociar a la acumulación de uno o ambos productos intermedios. Además, un aumento de la concentración del producto intermedio 2 puede estimular la vía menor y condicionar un exceso de M1 y M2. En estas condiciones, puede aparecer un daño tisular cuando el precursor, los productos intermedios o los productos de las vías alternativas menores resultan tóxicos en concentraciones altas. Por ejemplo, en la galactosemia, la deficiencia de galactosa-1-fosfato uridiltransferasa (v. capítulo 10) condiciona la acumulación de galactosa, con la consiguiente lesión tisular. Una acumulación excesiva de sustratos complejos dentro de los lisosomas como consecuencia de la deficiencia de enzimas responsables de su degradación es responsable de un grupo de trastornos que se suelen denominar *enfermedades por depósito lisosómico.*
- *Un defecto enzimático puede ocasionar un bloqueo metabólico con reducción del producto final,* que puede ser necesario para una función normal. Por ejemplo, una deficiencia de melanina se puede deber a una ausencia de tirosinasa, necesaria para la síntesis de melanina a partir de su precursor, la tirosina. Esta alteración determina el trastorno clínico llamado *albinismo.* Si el producto final es un inhibidor mediante retroalimentación de las enzimas implicadas en las reacciones iniciales (en la figura 5-5 se ve que el producto inhibe la enzima 1), la deficiencia del producto final permite la sobreproducción de productos intermedios y de sus productos catabólicos, algunos de los cuales pueden ser dañinos en concentraciones altas. Un ejemplo importante de una enfermedad con este mecanismo es el síndrome de Lesch-Nyhan (v. capítulo 26).
- *Incapacidad de inactivar un sustrato lesivo para los tejidos,* cuyo mejor ejemplo es la deficiencia de α_1-antitripsina sérica. Los pacientes con este cuadro hereditario no consiguen inactivar la elastasa de los neutrófilos en los pulmones. La actividad no controlada de esta proteasa destruye la elastina de las paredes de los alvéolos pulmonares, lo que culmina en un enfisema pulmonar (v. capítulo 15).

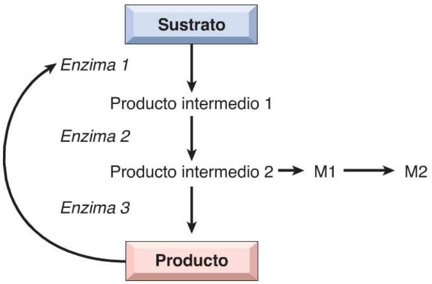


Figura 5-5 Posible vía metabólica en la que un sustrato se convierte en un producto final mediante una serie de reacciones enzimáticas. M1, M2, productos de una vía menor.

Defectos en los receptores y sistemas de transporte

Como se comentó en el capítulo 1, las sustancias con actividad biológica tienen que ser transportadas de forma activa a través de la membrana celular. En algunos casos, el transporte

se realiza por la endocitosis mediada por receptor. Un defecto genético del sistema de transporte mediado por receptor es la hipercolesterolemia familiar, en la que la reducción de la síntesis o la función de los receptores de LDL alteran el transporte de LDL al interior de las células y provoca de forma secundaria un aumento de la síntesis de colesterol por mecanismos intermedios complejos. En la fibrosis quística, se produce un defecto en el sistema de transporte de los iones cloruro de las glándulas exocrinas, sudoríparas, pulmones y páncreas. Esta alteración del transporte del cloruro determina, por mecanismos no bien comprendidos, lesiones graves en los pulmones y el páncreas (v. capítulo 10).

Alteraciones de la estructura, función o cantidad de proteínas no enzimáticas

Los defectos genéticos que determinan alteraciones de las proteínas no enzimáticas suelen tener amplios efectos secundarios, como se puede ver en la drepanocitosis. Las hemoglobinopatías, entre las cuales se incluye la drepanocitosis, se caracterizan todas por defectos en la estructura de la molécula de globina y son los mejores ejemplos dentro de este grupo. A diferencia de las hemoglobinopatías, las talasemias se producen por mutaciones en los genes de la globina que alteran la cantidad de cadenas de la globina que se sintetizan. Las talasemias se asocian a una cantidad reducida de cadenas de α-globina o β-globina de estructura normal (v. capítulo 14). Otros ejemplos de trastornos genéticos que implican proteínas estructurales con alteraciones son el colágeno, la espectrina y la distrofina, que son responsables de la osteogenia imperfecta (v. capítulo 26), la esferocitosis hereditaria (v. capítulo 14) y las distrofias musculares (v. capítulo 27), respectivamente.

Reacciones adversas a fármacos determinadas genéticamente

Algunas deficiencias enzimáticas de origen genético solo se ponen de manifiesto cuando el individuo afectado se expone a ciertos fármacos. Este campo especial de la genética, llamado *farmacogenética,* tiene una notable importancia clínica. El ejemplo clásico de lesión secundaria a fármacos en pacientes con una susceptibilidad genética es la deficiencia de la enzima G6PD. En condiciones normales, la deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD) no determina enfermedad, pero cuando se administra, por ejemplo, el antipalúdico primaquina, se desarrolla una anemia hemolítica grave (v. capítulo 14). En estos últimos años se han descrito cada vez más polimorfismos de los genes que codifican enzimas, transportadores y receptores implicados en el metabolismo de los fármacos. En algunos casos, estos hallazgos genéticos influyen mucho sobre la sensibilidad ante el fármaco y los efectos secundarios. Se espera que los avances en farmacogenética consigan desarrollar tratamientos ajustados al paciente, un ejemplo de «medicina personalizada».

Tras esta introducción a la base bioquímica de los trastornos monogénicos, vamos a plantear algunos ejemplos elegidos de este grupo según el defecto de base.

Trastornos asociados a defectos en las proteínas estructurales

La tabla 5-4 recoge una serie de enfermedades secundarias a mutaciones de los genes que codifican proteínas estructurales. Muchas se comentan en otros lugares de esta obra y aquí solo se analizarán los síndromes de Marfan y Ehlers-Danlos (SED), porque afectan al tejido conjuntivo, implicando, por ello, a múltiples sistemas orgánicos.

Síndrome de Marfan

El síndrome de Marfan es un trastorno de los tejidos conjuntivos, que cursa con cambios en el esqueleto, los ojos y el aparato cardiovascular. La prevalencia estimada es 1 de cada 5.000 personas. Un 70-85% de los casos son familiares y se heredan de forma autosómica dominante, mientras que el resto son esporádicos y se producen por mutaciones *de novo.*

Patogenia. **El síndrome de Marfan se debe a un defecto hereditario de la glucoproteína extracelular llamada *fibrilina 1.*** Hay dos mecanismos fundamentales a través de los cuales la reducción de fibrilina da lugar a las manifestaciones clínicas del síndrome de Marfan: pérdida de soporte estructural del tejido conjuntivo rico en microfibrillas y activación excesiva de la transmisión de señales mediada por TGF-β. Cada uno de ellos se analiza a continuación.

- La fibrilina es el principal componente de las microfibrillas de la matriz extracelular (v. capítulo 1). Estas fibrillas aportan un andamiaje sobre el cual se deposita tropoelastina para formar las fibras elásticas. Aunque las microfibrillas se distribuyen de forma amplia por el cuerpo, son especialmente abundantes en la aorta, ligamentos y zónulas ciliares que dan soporte al cristalino; estos tejidos son los más afectados en esta enfermedad. La fibrilina existe en dos formas homólogas, la fibrilina 1 y la fibrilina 2, que se codifican en genes separados, *FBN1* y *FBN2*, localizados en los cromosomas 15q21.1 y 5q23.31, respectivamente. Las mutaciones de *FBN1* son la base del síndrome de Marfan, mientras que las mutaciones del gen *FBN2* relacionado son menos frecuentes y originan la *aracnodactilia contractural congénita,* un trastorno autosómico dominante caracterizado por malformaciones esqueléticas. El análisis mutacional ha demostrado más de 600 mutaciones diferentes del gen *FBN1* en individuos con síndrome de Marfan. La mayoría son mutaciones de sentido erróneo que determinan la producción de una fibrilina 1 anormal. Ello puede inhibir la polimerización de fibras de fibrilina (efecto negativo dominante). Alternativamente, la reducción del contenido de fibrilina por debajo de un determinado umbral debilita el tejido conjuntivo (haploinsuficiencia).
- Aunque muchas de las manifestaciones del síndrome de Marfan se pueden explicar por cambios en las propiedades mecánicas de la matriz extracelular secundarias a estas alteraciones en la fibrilina, muchas otras, como el sobrecrecimiento óseo y los cambios mixoides en las válvulas mitrales, no se pueden explicar por cambios en la elasticidad tisular. Estudios recientes indican que la pérdida de microfibrillas puede dar lugar a una activación anormal y excesiva del factor de crecimiento transformante β (TGF-β), dado que las microfibrillas normales secuestran TGF-β, controlando, de este modo, la biodisponibilidad de esta citocina. La excesiva transmisión de señales mediante TGF-β tiene efectos perjudiciales sobre el desarrollo del músculo liso vascular y aumenta, además, la actividad de las metaloproteasas, con pérdida de matriz extracelular. Este esquema es avalado por dos conjuntos de observaciones. En primer lugar, en un reducido número de personas con características clínicas de síndrome de Marfan (MFS2) no hay mutaciones en *FBN1,* sino mutaciones con ganancia de función en los genes que codifican los receptores para TGF-β. En segundo lugar, en los modelos murinos de síndrome de Marfan generado por mutaciones de *Fbn1,* la administración de anticuerpos frente a TGF-β evita las alteraciones de la aorta y las válvulas mitrales.

MORFOLOGÍA

Las alteraciones esqueléticas son la característica más llamativa del síndrome de Marfan. Es típico que el paciente sea inusualmente alto, con extremidades exageradamente largas y dedos afilados y largos en manos y pies. Los ligamentos articulares de las manos y pies son laxos, lo que sugiere que el paciente tiene una articulación doble. Es típico que el pulgar se pueda hiperextender hasta la muñeca. La cabeza característica es dolicocéfala (larga), con abombamiento de las eminencias frontales y rebordes supraorbitarios prominentes. Pueden aparecer distintas malformaciones vertebrales, como cifosis, escoliosis o rotación o deslizamiento de las vértebras torácicas o lumbares. El tórax muestra clásicamente un aspecto deformado, que puede corresponder a un *pectus excavatum* (esternón deprimido en profundidad) o una deformidad en tórax de paloma.

Los **cambios oculares** son muy diversos. La alteración más característica es una subluxación bilateral o luxación (en general hacia arriba y afuera) del cristalino, que se llama *ectopia lentis.* Esta alteración es tan infrecuente en pacientes sin este trastorno que la identificación de una ectopia del cristalino bilateral debería hacer sospechar un síndrome de Marfan.

Las **lesiones cardiovasculares** son las que pueden amenazar la vida de estos pacientes. Las dos lesiones más frecuentes son el prolapso de la válvula mitral y, con mayor importancia, la dilatación de la aorta ascendente por necrosis quística de la media. A nivel histológico, estos cambios de la media son virtualmente idénticos a los descritos en la necrosis quística de la media no relacionada con el síndrome de Marfan (v. capítulo 12). La pérdida de soporte de la media determina una dilatación progresiva del anillo valvular aórtico y la raíz de la aorta, que da lugar a una insuficiencia aórtica grave. Además, el exceso de transmisión de señales mediante TGF-β en la adventicia puede contribuir también a la dilatación de la aorta. El debilitamiento de la media predispone a los desgarros intimales, que pueden iniciar un hematoma intramural que separa las capas de la media y da origen a la **disección de la aorta.** Tras separar las capas de la aorta en una distancia notable, que en ocasiones puede llegar a la raíz de la aorta e incluso hasta las arterias ilíacas, la hemorragia suele romper la pared aórtica. Este desastre es la causa de muerte en el 30-45% de los pacientes con este trastorno.

Características clínicas. Aunque las lesiones valvulares mitrales son más frecuentes, tienen menos repercusión clínica que las lesiones aórticas. La pérdida del soporte de tejido conjuntivo de las valvas de la válvula mitral las hace blandas y maleables, determinando las llamadas «válvulas fofas» (v. capítulo 12). Las lesiones valvulares, junto con la elongación de las cuerdas tendinosas, suele provocar una insuficiencia mitral. Pueden describirse cambios parecidos en la válvula tricúspide y, en menos casos, en la válvula aórtica. La ecocardiografía aumenta de forma importante la capacidad de detección de estas alteraciones cardiovasculares, por lo que tiene una gran utilidad para el diagnóstico de síndrome de Marfan. La mayoría de las muertes se deben a la rotura de las disecciones aórticas, seguidas en importancia de la insuficiencia cardíaca.

Aunque las lesiones que se acaban de describir son típicas del síndrome de Marfan, se debe recordar la gran variabilidad de la expresión clínica de este trastorno genético. Los pacientes con notables cambios oculares o cardiovasculares pueden presentar escasas alteraciones esqueléticas, mientras que otros desarrollan notables alteraciones del hábito corporal sin trastornos oculares. Aunque la variabilidad en la expresión clínica puede aparecer dentro de una familia, la variabilidad interfamiliar es mucho más común y extensa. Debido a tales variaciones, el diagnóstico clínico de síndrome de Marfan se basa actualmente en los llamados «criterios revisados de Gante». En ellos se tienen en cuenta los antecedentes familiares, los signos clínicos cardinales en ausencia de ellos, y la presencia o ausencia de mutación de la fibrilina. En general, se exige una afectación importante de dos de los cuatro sistemas orgánicos implicados (esquelético, cardiovascular, ocular y cutáneo) y menor de otros órganos para establecer el diagnóstico.

La expresión variable del defecto del Marfan se explica mejor sobre la base de las numerosas mutaciones diferentes que afectan al *locus* de la fibrilina, que llegan a superar las 600. Tal heterogeneidad genética plantea, además, grandes problemas para el diagnóstico del síndrome de Marfan. Las tecnologías de secuenciación de alto rendimiento actualmente en evolución, expuestas más adelante en este capítulo, podrían solventar este problema en el futuro.

La base del tratamiento médico es la administración de β-bloqueantes, que probablemente actúan reduciendo la frecuencia cardíaca y la tensión sobre la pared aórtica. En modelos animales, la inhibición de la acción del TGF-β mediante anticuerpos específicos se ha demostrado útil. Dado que el empleo de estos anticuerpos a largo plazo en humanos no es viable, se están probando otras estrategias de bloqueo de la transmisión de señales del TGF-β. El bloqueo de los receptores de la angiotensina de tipo 2 desarrolla satisfactoriamente este efecto en humanos, y diversos estudios preliminares en este ámbito resultan muy prometedores.

Síndromes de Ehlers-Danlos (SED)

Los SED comprenden un grupo de trastornos heterogéneos a nivel clínico y genético que se deben a defectos en la síntesis o la estructura del colágeno fibrilar. Otros trastornos secundarios a mutaciones que alteran la síntesis de colágeno incluyen la osteogenia imperfecta (v. capítulo 26), el síndrome de Alport (v. capítulo 20) y la epidermólisis ampollosa (v. capítulo 25).

La síntesis de colágeno es un proceso complejo (v. capítulo 1) que se puede alterar por errores genéticos que afectan a uno de los numerosos genes del colágeno estructural o de las enzimas necesarias para la modificación del colágeno tras la traducción. Por tanto, el tipo de herencia del SED incluye los tres patrones mendelianos. Según las características clínicas y

Tabla 5-5 Clasificación de los síndromes de Ehlers-Danlos

Tipo de SED*	Hallazgos clínicos	Herencia	Defectos genéticos
Clásico (I/II)	Hipermovilidad articular y de la piel, cicatrices atróficas, hematomas de aparición rápida	Autosómica dominante	*COL5A1*, *COL5A2*
Hipermovilidad (III)	Hipermovilidad articular, dolor, luxaciones	Autosómica dominante	Desconocido
Vascular (IV)	Piel delgada, rotura arterial o uterina, hematomas, hiperextensibilidad de las articulaciones pequeñas	Autosómica dominante	*COL3A1*
Cifoescoliosis (VI)	Hipotonía, laxitud articular, escoliosis, fragilidad ocular	Autosómica recesiva	Lisilo hidroxilasa
Artrocalasia (VIIa, b)	Hipermovilidad articular importante, cambios cutáneos (leves), escoliosis, hematomas	Autosómica dominante	*COL1A1*, *COL1A2*
Dermatosparaxis (VIIc)	Fragilidad extrema de la piel, piel laxa, hematomas	Autosómica recesiva	*N*-peptidasa del procolágeno

*Los tipos de SED se clasificaban antes con números romanos. Entre paréntesis se muestran los equivalentes numéricos previos.

moleculares, se describen seis variantes de SED, que se recogen en la tabla 5-5. Queda fuera del alcance de esta obra comentar cada variante de forma individualizada; se resumen los rasgos clínicos importantes comunes a la mayoría de las variantes y se correlacionan algunas de estas manifestaciones clínicas con los defectos moleculares de base en la síntesis o la estructura del colágeno.

Como cabría esperar, los tejidos ricos en colágeno, como la piel, los ligamentos o las articulaciones, se afectan con frecuencia en la mayoría de las variantes de SED. Dado que las fibras de colágeno anormales no tienen una fuerza de tensión adecuada, *la piel es hiperextensible y las articulaciones son hipermóviles.* Estos rasgos permiten al paciente realizar contorsiones grotescas, como empujar el pulgar hacia atrás hasta alcanzarse el antebrazo o doblar la rodilla hacia delante hasta casi crear un ángulo recto. Se cree que la mayoría de los contorsionistas sufren algún tipo de SED. Sin embargo, uno de los precios que deben pagar por esta capacidad es la tendencia a sufrir luxaciones articulares. *La piel es extremadamente distensible, frágil y vulnerable a los traumatismos.* Las lesiones menores producen soluciones de continuidad y la reparación o intervención quirúrgica resulta difícil por la falta de fuerza de tensión normal. *El defecto básico del tejido conjuntivo puede ocasionar graves complicaciones internas,* entre otras rotura del colon y de las arterias de gran calibre (SED vascular), fragilidad ocular con rotura de la córnea y desprendimiento de la retina (SED con cifoescoliosis) y hernia diafragmática (SED clásico).

La base molecular y bioquímica de estas alteraciones se conoce para diversos tipos de SED. Se describen de forma breve, porque aportan algunas explicaciones sobre la sorprendente heterogeneidad clínica de este síndrome. Quizá el síndrome mejor caracterizado es el de *tipo cifoescoliosis, la forma autosómica recesiva de SED más frecuente.* Se debe a mutaciones de un gen que codifica la lisilo hidroxilasa, una enzima necesaria para la hidroxilación de los residuos de lisina durante la síntesis del colágeno. Los pacientes afectados muestran una notable reducción de las concentraciones de esta enzima. Dado que la hidroxilisina resulta fundamental para la formación de enlaces cruzados en las fibras de colágeno, la deficiencia de lisilo hidroxilasa se traduce en la síntesis de un colágeno sin la estabilidad estructural normal.

El SED de tipo vascular se debe a alteraciones del colágeno de tipo III. Esta variante muestra heterogeneidad genética, porque se han descrito al menos tres mutaciones distintas que afectan al gen *COL3A1* que codifica el colágeno de tipo III como responsables de esta variante. Algunas mutaciones afectan a la velocidad de síntesis de cadenas pro-α1 (III), otras a la secreción de procolágeno de tipo III y otras determinan la síntesis de un colágeno de tipo III con alteraciones estructurales. Algunos alelos mutantes se comportan como dominantes negativos (v. comentario en «Trastornos autosómicos dominantes») y dan lugar a efectos fenotípicos importantes. Estos estudios moleculares son una base fundada para el patrón de transmisión y las características clínicas propias de esta variante. En primer lugar, dado que el SED de tipo vascular se debe a mutaciones que afectan a una proteína estructural (en lugar de una enzima), cabría esperar un patrón de herencia autosómico dominante. En segundo lugar, dado que se sabe que los vasos y el intestino son ricos en colágeno de tipo III, una alteración en este tipo de colágeno se asocia a trastornos estructurales graves (p. ej., vulnerabilidad a la rotura espontánea) de estos órganos.

En dos formas de SED, la artrocalasia y la dermatosparaxis, el defecto fundamental se localiza en la conversión del procolágeno de tipo I en colágeno. Este paso de la síntesis de colágeno consiste en la rotura de los péptidos no colágenos en los extremos N y C terminales de la molécula de procolágeno, proceso que se realiza mediante peptidasas específicas para cada uno de los extremos. El defecto en la conversión de procolágeno a colágeno en la variante de tipo artrocalasia se ha localizado en mutaciones que afectan a los dos genes del colágeno de tipo I, COL1A1 y COL1A2. En consecuencia, se forman cadenas pro-α1 (I) y pro-α2 (II) que resisten a la separación de los péptidos N terminales. En los pacientes con un solo alelo mutante, un 50% de las cadenas de colágeno de tipo I son anormales, pero como estas cadenas interfieren con la formación de las hélices de colágeno normales, los heterocigotos manifiestan la enfermedad. Por el contrario, la variante relacionada de tipo dermatosparaxis se debe a mutaciones en los genes de la colágeno-N-peptidasa, esencial para la separación de los colágenos. Como en este caso la enfermedad es causada por una carencia enzimática, sigue una forma de herencia autosómica recesiva.

En el *tipo clásico de SED,* el análisis molecular indica que pueden estar implicados genes distintos de los que codifican el colágeno. En un 30-50% de estos casos, se detectan mutaciones en los genes del colágeno de tipo V (*COL5A1* y *COL5A2*). Es sorprendente que, a pesar de tener un fenotipo clásico de SED, no se describan alteraciones del gen del colágeno en los demás casos. Se sospecha que es posible que, en ocasiones, se vean indirectamente implicados los defectos genéticos que afectan a la biosíntesis de otras moléculas de la matriz extracelular que influyen en la síntesis de colágeno. Un ejemplo de ello es un trastorno similar al SED causado por mutación en la tenascina X, una proteína multimérica grande, que afecta a la síntesis y la formación de fibrillas de colágeno de tipo VI y tipo I.

En resumen, el hilo conector en el SED es alguna alteración del colágeno. Sin embargo, estos trastornos resultan extremadamente heterogéneos. A nivel molecular se describen diversos defectos, que van desde mutaciones en los genes estructurales del colágeno a mutaciones en enzimas responsables de las modificaciones del ARNm tras la transcripción. Esta heterogeneidad molecular se traduce en la expresión del SED como un cuadro clínico variable con distintos modos de herencia.

CONCEPTOS CLAVE

Síndrome de Marfan

- El síndrome de Marfan es causado por una mutación en el gen *FBN1* que codifica la fibrilina, proteína necesaria para la integridad estructural de los tejidos conjuntivos y la regulación de transmisión de señales de TGF-β.
- Los principales tejidos conjuntivos afectados son los del esqueleto, ojos y aparato cardiovascular.
- Las características clínicas incluyen talla alta, dedos largos, subluxación bilateral del cristalino, prolapso de la válvula mitral, aneurisma aórtico y disección aórtica.
- Se están desarrollando ensayos clínicos con fármacos que inhiben la transmisión de señales mediante TGF-β, como los bloqueantes de receptores de la angiotensina, ya que en modelos murinos se ha demostrado que estos fármacos mejoran las funciones aórtica y cardíaca.

Síndromes de Ehlers-Danlos

- Hay seis variantes de síndromes de Ehlers-Danlos, todas las cuales se caracterizan por defectos en la síntesis o el ensamblaje de colágeno. Cada variante es causada por una mutación diferente que afecta a uno de los siete genes del colágeno o a los genes que codifican otras proteínas de la MEC, como la tenascina X.
- Entre sus características clínicas se cuentan piel hiperextensible frágil, vulnerable a los traumatismos, hipermovilidad articular y roturas que afectan al colon, la córnea o las grandes arterias. La cicatrización de las heridas es deficiente.

Trastornos asociados a defectos en las proteínas receptoras

Hipercolesterolemia familiar

La hipercolesterolemia familiar es una «enfermedad de receptor», porque es consecuencia de una mutación del gen que codifica el receptor para LDL, que está implicada en el transporte y metabolismo del colesterol. Como consecuencia de las alteraciones en el receptor, se pierde el control mediante retroalimentación y aumentan las concentraciones de colesterol, lo que determina ateroesclerosis prematura, con un riesgo muy aumentado de infarto de miocardio.

La hipercolesterolemia familiar es uno de los trastornos mendelianos más frecuentes. Los heterocigotos con un gen mutante representan 1 de cada 500 individuos y presentan desde el nacimiento un incremento al doble o el triple de las concentraciones de colesterol plasmático, lo que se traduce en la formación de xantomas tendinosos y ateroesclerosis prematura en la edad adulta (v. capítulo 11). Los homocigotos, que tienen una dosis doble del gen mutante, se afectan de forma mucho más grave y presentan un aumento en 5-6 veces del colesterol plasmático. Estos pacientes desarrollan xantomas cutáneos y ateroesclerosis coronaria, cerebral y vascular periférica en edades tempranas. Pueden sufrir infartos de miocardio antes de los 20 años. Los estudios a gran escala han demostrado que un 3-6% de los pacientes que sobreviven a un infarto de miocardio presentan una hipercolesterolemia familiar.

Proceso normal del metabolismo y transporte del colesterol

Un 7% aproximadamente del colesterol circula en el plasma, sobre todo en forma de LDL. Como cabría esperar, la cantidad de colesterol plasmático depende de la síntesis y el catabolismo, y el hígado desempeña un papel esencial en ambos procesos (fig. 5-6). El primer paso de esta secuencia compleja es la secreción de las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) del hígado al torrente circulatorio. Las partículas de VLDL son ricas en triglicéridos, pero contienen menos cantidad de ésteres de colesterol. Cuando una partícula de VLDL alcanza los capilares del tejido adiposo o muscular, la lipoproteína lipasa la rompe, un proceso que extrae gran parte de los triglicéridos. La molécula que queda, llamada *lipoproteína de densidad intermedia (IDL)*, tiene menos contenido en triglicéridos y está enriquecida en ésteres de colesterol, pero conserva dos de las tres apoproteínas (B-100 y E) presentes en las partículas de VLDL de las que deriva (v. fig. 5-6). Tras liberarse del endotelio capilar, las partículas de IDL pueden tener dos destinos distintos. Un 50% de la IDL recién formada es captada por el hígado mediante un transporte mediado por receptor. El receptor responsable de la unión de IDL a la membrana del hepatocito reconoce tanto la apoproteína B-100 como la E, y se llama *receptor de LDL,* porque participa también en la eliminación de LDL por parte del hígado, como se comenta más adelante. En los hepatocitos, la IDL se recicla para generar VLDL. Las partículas de IDL no captadas por el hígado son sometidas a un procesamiento metabólico adicional que elimina la mayoría de los triglicéridos que quedan y la apoproteína E, dando lugar a las partículas de LDL ricas en colesterol. *La IDL es la fuente inmediata y principal de LDL plasmático.* Parece que existen dos mecanismos para la extracción de LDL del plasma, uno mediado por el receptor para LDL y el otro por un receptor para LDL oxidada (receptor barredor), que se describe más adelante.

Aunque muchos tipos de células, incluidos fibroblastos, linfocitos, células musculares lisas, hepatocitos y células corticosuprarrenales, presentan receptores de LDL de alta afinidad, un 70% del LDL plasmático se elimina en el hígado, mediante un proceso de transporte bastante sofisticado (fig. 5-7). El primer paso consiste en la unión de LDL a los receptores de superficie celular, que se acumulan en regiones especializadas de la membrana plasmática llamadas *fositas revestidas* (v. capítulo 1). Tras la unión, estas fositas revestidas que contienen la LDL ligada al receptor se internalizan mediante invaginación y dan lugar a las vesículas revestidas, tras lo cual migran dentro de la célula y se fusionan con los lisosomas. En ellos, la LDL se separa de su receptor, que se recicla hacia la superficie. En los lisosomas, la molécula de LDL sufre una degradación enzimática; la parte apoproteína se hidroliza a aminoácidos, mientras que los ésteres de colesterol se degradan a colesterol libre. Este colesterol libre atraviesa a su vez la membrana lisosómica y entra en el citoplasma, donde se emplea para la síntesis de membrana y como regulador de la homeostasia del colesterol. La salida del colesterol del lisosoma necesita de la acción de dos proteínas, llamadas NPC1 y NPC2 (v. «Enfermedad de Niemann-Pick de tipo C»). El colesterol liberado intracelularmente afecta a tres procesos distintos:

- El colesterol *suprime* la síntesis de colesterol dentro de la célula por inhibición de la enzima 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) reductasa, que es la enzima limitante de la velocidad en la vía de síntesis.
- El colesterol *activa* la enzima acil-coenzima A: colesterol aciltransferasa, que favorece la esterificación y el depósito del exceso de colesterol.

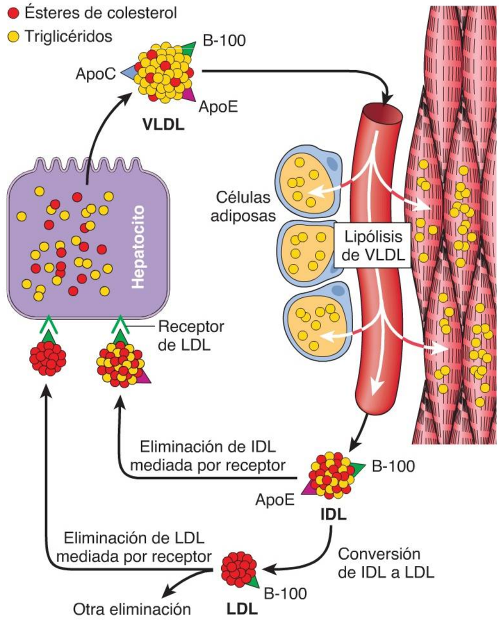


Figura 5-6 Metabolismo de la lipoproteína de baja densidad (LDL) y papel del hígado en su síntesis y eliminación. La lipólisis de la lipoproteína de muy baja densidad (VLDL) por la lipoproteína lipasa en los capilares libera triglicéridos, que se depositan posteriormente en las células adiposas y se utilizan como fuente energética para los músculos esqueléticos. Véanse las explicaciones de las siglas empleadas en el texto. IDL, lipoproteína de densidad intermedia.

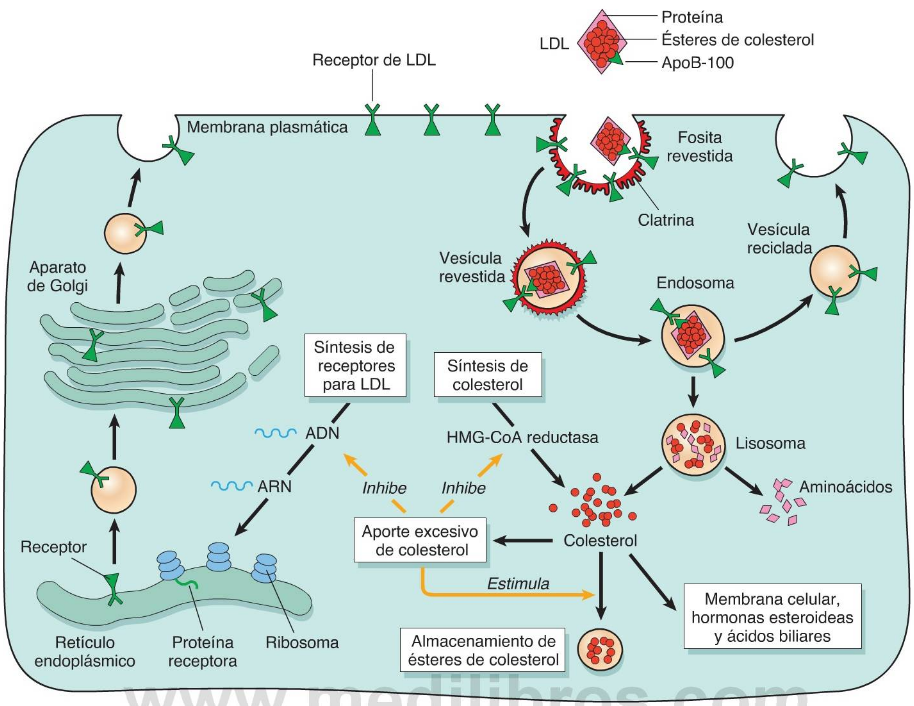


Figura 5-7 Vía del receptor para LDL y regulación del metabolismo del colesterol.

- El colesterol *suprime* la síntesis de receptores de LDL, lo que protege a las células de una acumulación excesiva de este.

Como ya se ha comentado, la hipercolesterolemia familiar se debe a mutaciones en el gen que codifica el receptor para LDL. Los heterocigotos con hipercolesterolemia familiar solo tienen un 50% del número normal de receptores de alta afinidad para LDL, porque solo tienen un gen normal. Como consecuencia de este defecto del transporte, se producen alteraciones del catabolismo de LDL por vías dependientes del receptor y se produce un incremento aproximadamente al doble de las concentraciones plasmáticas de LDL. Los homocigotos casi no presentan receptores normales para LDL en sus células y tienen unas concentraciones de LDL circulantes muy superiores. Además del defecto en la eliminación de LDL, tanto los homocigotos como los heterocigotos sintetizan más LDL. El mecanismo de aumento de la síntesis que contribuye a la hipercolesterolemia se debe también a la falta de receptores para LDL (v. fig. 5-6). La IDL, el precursor inmediato de la LDL plasmática, también emplea los receptores para LDL hepáticos (receptores para la apoproteína B-100 y E) para ser transportado dentro del hígado. Las alteraciones del transporte de IDL hacia el interior del hígado en la hipercolesterolemia familiar derivan de forma secundaria una mayor cantidad porcentual de IDL plasmática hacia el depósito de precursores para la LDL plasmática.

El transporte de LDL a través del receptor barredor parece producirse al menos en parte en las células del sistema mononuclear fagocítico. Los monocitos y los macrófagos tienen receptores para el LDL con alteraciones químicas (p. ej., acetilado u oxidado). Normalmente, la cantidad de LDL que se transporta por esta vía del receptor barredor es menor que la que se transporta por mecanismos dependientes del receptor de LDL. Sin embargo, cuando existe una hipercolesterolemia, se produce un aumento importante del desplazamiento de colesterol LDL mediado por receptores barredores al interior de las células del sistema mononuclear fagocítico y posiblemente también en las paredes vasculares (v. capítulo 11). Este aumento es responsable de la aparición de xantomas y también participa en la patogenia de la ateroesclerosis prematura.

La genética molecular de la hipercolesterolemia familiar es muy compleja. Se han descrito más de 900 mutaciones, incluidas inserciones, deleciones y mutaciones sin sentido o de sentido erróneo en el gen del receptor para LDL. Estas se pueden clasificar en cinco grupos (fig. 5-8): *las mutaciones de clase I* son relativamente frecuentes y determinan una falta completa de síntesis de la proteína receptora (alelo nulo). *Las mutaciones de clase II* son bastante frecuentes y codifican proteínas receptoras que se acumulan dentro del retículo endoplásmico, porque los defectos de plegamiento que sufren impiden que se transporten al complejo de Golgi. *Las mutaciones de clase III* afectan al dominio de unión al LDL del receptor; las proteínas que codifican llegan a la superficie celular, pero no consiguen unirse con LDL o lo hacen mal. *Las mutaciones de clase IV* codifican proteínas que se sintetizan y transportan hacia la membrana celular de forma eficiente. Se unen a LDL con normalidad, pero no se localizan dentro de las fositas revestidas y por esto no se consigue internalizar el LDL unido. *Las mutaciones de clase V* codifican proteínas que se expresan en la superficie

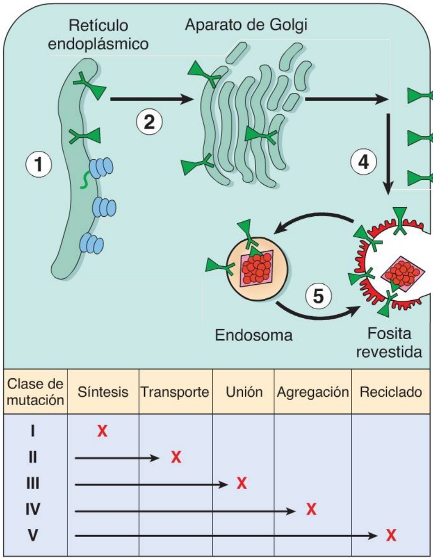


Figura 5-8 Clasificación de las mutaciones del receptor para LDL según la función anormal de la proteína mutante. Estas mutaciones alteran la síntesis del receptor en el retículo endoplásmico, su transporte al complejo de Golgi, la unión de los ligandos de apoproteína, la agregación en las fositas revestidas y el reciclado en los endosomas. Cada clase es heterogénea en el ADN. (Modificado con autorización de Hobbs HH, et al: The LDL receptor locus in familial hypercholesterolemia: mutational analysis of a membrane protein. Annu Rev Genet 24:133-170, 1990. © 1990 by Annual Reviews.)

celular, que se pueden ligar al LDL y que se pueden internalizar; sin embargo, la disociación dependiente de pH del receptor y la LDL ligada no se produce. Estos receptores quedan atrapados dentro del endosoma, donde se degradan, y por eso no se reciclan hacia la superficie celular.

El descubrimiento del importante papel de los receptores de LDL en la homeostasia del colesterol ha permitido diseñar de forma racional fármacos que reducen las concentraciones plasmáticas de colesterol, aumentando el número de receptores para LDL. Una estrategia se basa en la capacidad de algunos fármacos (estatinas) de suprimir la síntesis de colesterol intracelular mediante la inhibición de la enzima HMG-CoA reductasa, lo que a su vez permite una mayor síntesis de receptores para LDL (v. fig. 5-8). Las estatinas, empleadas, con profusión y resultado satisfactorio en la prevención secundaria de la cardiopatía isquémica, son un ejemplo de diseño racional de fármacos basado en el conocimiento de la fisiopatología.

CONCEPTOS CLAVE

Hipercolesterolemia familiar

- La hipercolesterolemia familiar es un trastorno autosómico dominante causado por mutaciones en el gen que codifica el receptor para LDL.
- Los pacientes desarrollan hipercolesterolemia por alteración del transporte de LDL al interior de las células.
- En los pacientes heterocigotos, el colesterol sérico elevado aumenta el riesgo de ateroesclerosis y de la consiguiente enfermedad arterial coronaria. Los homocigotos muestran un aumento todavía más importante del colesterol y registran mayor frecuencia de cardiopatía isquémica. El colesterol se deposita también a lo largo de las vainas tendinosas, produciendo xantomas.

Trastornos asociados a defectos en las enzimas

Enfermedades por depósito lisosómico

Los lisosomas son componentes claves del «aparato digestivo intracelular». Contienen una batería de enzimas hidrolíticas con dos propiedades especiales. En primer lugar, funcionan en el entorno ácido del lisosoma. En segundo lugar, estas enzimas son una categoría especial de proteínas secretoras destinadas no para los líquidos extracelulares, sino para los orgánulos intracelulares. Esta última característica necesita un procesamiento especial dentro del aparato de Golgi, que se revisa de forma breve.

Igual que todas las proteínas secretoras, las enzimas lisosómicas (o *hidrolasas ácidas,* como se las llama a veces) se sintetizan en el retículo endoplásmico y se transportan al aparato de Golgi. Dentro de este sufren una serie de modificaciones tras la traducción, como la unión de grupos manosa-6-fosfato terminales a algunas de las cadenas laterales de oligosacáridos. Los residuos de manosa fosforilados sirven como «etiqueta de dirección» reconocida por receptores específicos de la superficie interna de la membrana del Golgi. Las enzimas lisosómicas se ligan a restos receptores y de este modo se separan de las numerosas proteínas secretoras adicionales existentes en el Golgi. En consecuencia, se produce la separación de pequeñas vesículas de transporte que contienen las enzimas ligadas al receptor del Golgi y se fusionan con los lisosomas. Por tanto, las enzimas están marcadas para llegar a su destino intracelular y las vesículas se recuperan de nuevo hacia el Golgi (fig. 5-9). Como ya se ha comentado, los errores de origen genético de este interesante mecanismo de selección dan lugar a un tipo de enfermedad de depósito lisosómico.

Las enzimas lisosómicas catalizan la degradación de diversas macromoléculas complejas. Estas grandes moléculas pueden proceder del recambio metabólico de los orgánulos intracelulares (autofagia) o se pueden adquirir del exterior celular mediante fagocitosis (heterofagia). La carencia hereditaria de una enzima lisosómica funcional tiene dos consecuencias patológicas (fig. 5-10):

- El catabolismo del sustrato de la enzima ausente permanece incompleto, lo que determina la acumulación de metabolito insoluble parcialmente degradado en los lisosomas. Esta es la llamada «acumulación primaria». Llenos de macromoléculas no completamente digeridas, el número y el tamaño de los lisosomas aumentan, en muchos casos lo suficiente como para interferir con las funciones celulares normales.
- Dado que la función lisosómica también es esencial para la autofagia, su deterioro determina una «acumulación secundaria» de sustratos autofágicos, como las proteínas poliubicuitinadas, y las mitocondrias viejas y en degeneración. La ausencia de este mecanismo de control de calidad produce la acumulación de mitocondrias disfuncionales, con escasa capacidad de amortiguación de calcio y potenciales de membrana alterados. Ello puede desencadenar generación de radicales libres y apoptosis. Aunque aún se carece de detalles sobre este proceso, está claro que las anomalías de la autofagia son frecuentes en las enfermedades

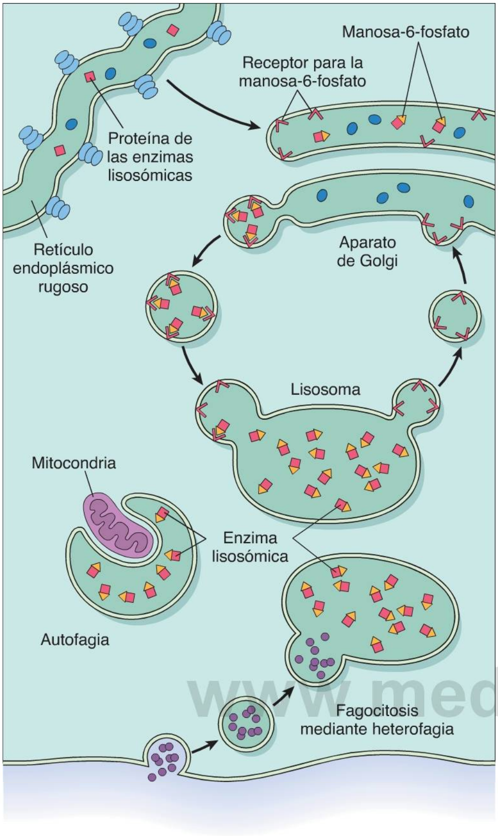


Figura 5-9 Síntesis y transporte intracelular de las enzimas lisosómicas.

Dentro de las enfermedades por depósito lisosómico se incluyen varios procesos distintos separados (tabla 5-6). En general, la distribución del material depositado y los órganos que se afectan viene determinada por dos factores interrelacionados: 1) el tejido en el que se encuentra la mayor parte del material degradado, y 2) la localización en la que suele tener lugar la mayor parte de la degradación. Por ejemplo, el encéfalo es rico en gangliósidos y por eso una hidrólisis defectuosa de gangliósidos, como se produce en las gangliosidosis G_{M1} y G_{M2}, determina la acumulación principalmente dentro de las neuronas, lo que condiciona los síntomas neurológicos correspondientes. Los defectos en la degradación de los mucopolisacáridos afectan prácticamente a todos los órganos, dada la amplia distribución de estas sustancias por el organismo. Como las células del sistema mononuclear fagocítico son especialmente ricas en lisosomas y están implicadas en la por depósito lisosómico y desempeñan un papel importante en la lesión tisular.

El tratamiento de las enfermedades por depósito lisosómico se puede hacer mediante tres abordajes generales. El más evidente es la sustitución de las enzimas, que actualmente se aplica en varias de estas enfermedades. Otra opción es «reducir el sustrato», y esta aproximación se basa en la idea de que, si se puede reducir la cantidad de sustrato que se tiene que degradar por la enzima lisosómica, la actividad residual de la enzima podría ser suficiente para catabolizarlo y evitar la acumulación. Una estrategia más reciente se basa en el conocimiento de la base molecular de la deficiencia enzimática. En muchos trastornos, como, por ejemplo, la enfermedad de Gaucher, la actividad enzimática es baja, porque las proteínas mutantes son inestables y muestran tendencia a plegarse mal, de forma que se degradan dentro del retículo endoplásmico. En estos procesos, un inhibidor competitivo exógeno de la enzima podría, de forma paradójica, ligarse a la enzima mutante y actuar como un «modelo para el plegamiento», que ayude a conseguir un plegamiento adecuado de la enzima, evitando así su degradación. Este *tratamiento con chaperonas moleculares* se está investigando de forma activa.

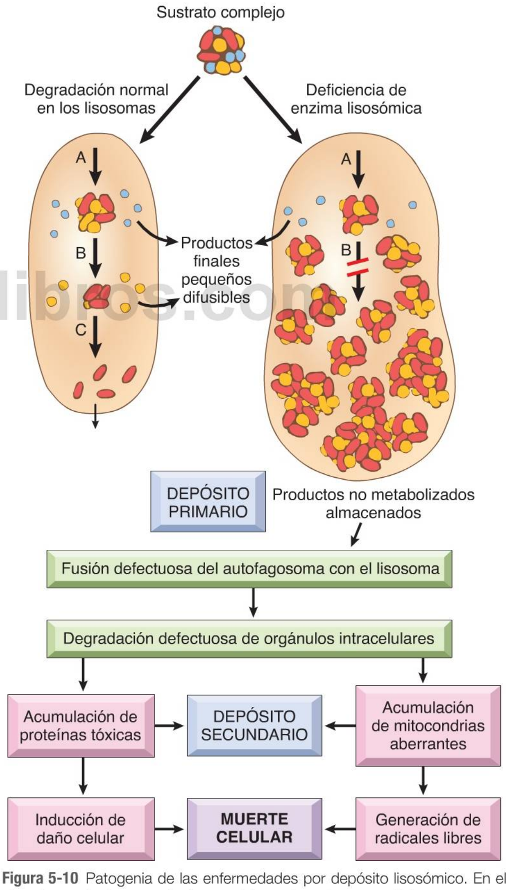


Figura 5-10 Patogenia de las enfermedades por depósito lisosómico. En el ejemplo mostrado, un sustrato complejo se degrada en condiciones normales mediante una serie de enzimas lisosómicas (A, B y C) hasta llegar a unos productos finales solubles. Si se produce una deficiencia o mala función de alguna de las enzimas (p. ej., B), el catabolismo es incompleto y se produce la acumulación de productos intermedios insolubles en los lisosomas. Además de este depósito primario, la autofagia defectuosa induce depósito secundario y efectos tóxicos.

Tabla 5-6 Enfermedades por depósito lisosómico

Enfermedad	Carencia enzimática	Principales metabolitos acumulados
Glucogenosis	Tipo 2: enfermedad de Pompe α-1,4-glucosidasa (glucosidasa lisosómica)	Glucógeno
Esfingolipidosis		
Gangliosidosis G_{M1} Tipo 1: de lactantes, generalizada Tipo 2: juvenil	G_{M1}-gangliósido β-galactosidasa	G_{M1}-gangliósido, oligosacáridos que contienen galactosa
Gangliosidosis G_{M2}		
Enfermedad de Tay-Sachs	Hexosaminidasa, subunidad α	G_{M2}-gangliósido
Enfermedad de Sandhoff	Hexosaminidasa, subunidad β	G_{M2}-gangliósido, globósido
Gangliosidosis G_{M2} variante AB	Proteína activadora de gangliósido	G_{M2}-gangliósido
Sulfatidosis		
Leucodistrofia metacromática	Arilsulfatasa A	Sulfátido
Deficiencia de múltiples sulfatasas	Arilsulfatasas A, B y C; sulfatasa de esteroides; iduronato sulfatasa; heparano *N*-sulfatasa	Sulfátido, sulfato de esteroides, sulfato de heparano, sulfato de dermatano
Enfermedad de Krabbe	Galactosilceramidasa	Galactocerebrósido
Enfermedad de Fabry	α-galactosidasa A	Ceramida trihexósido
Enfermedad de Gaucher	Glucocerebrosidasa	Glucocerebrósido
Enfermedad de Niemann-Pick: tipos A y B	Esfingomielinasa	Esfingomielina
Mucopolisacaridosis (MPS)		
MPS I (Hurler)	α-L-iduronidasa	Sulfato de dermatano, sulfato de heparano
MPS II (Hunter)	L-iduronosulfato sulfatasa	
Mucolipidosis (ML)		
Enfermedad de células I (ML II) y polidistrofia seudo-Hurler	Deficiencia de enzimas fosforilantes esenciales para la formación del marcador de reconocimiento de manosa-6-fosfato; las hidrolasas ácidas que carecen del marcador de reconocimiento no se pueden dirigir hacia los lisosomas y se secretan a nivel extracelular	Mucopolisacáridos, glucolípidos
Otras enfermedades de hidratos de carbono complejos		
Fucosidosis	α-fucosidasa	Esfingolípidos que contienen fucosa y fragmentos de glucoproteínas
Manosidosis	α-manosidasa	Oligosacáridos que contienen manosa
Aspartilglucosaminuria	Aspartilglucosamina amida hidrolasa	Aspartil-2-desoxi-2-acetamido-glucosilamina
Otras enfermedades de depósito lisosómico		
Enfermedad de Wolman	Lipasa ácida	Ésteres de colesterol, triglicéridos
Deficiencia de fosfatasa ácida	Fosfatasa ácida lisosómica	Ésteres de fosfato

degradación de diversos sustratos, los órganos ricos en células fagocíticas, como el bazo o el hígado, suelen estar aumentados de tamaño en distintos tipos de enfermedades por depósito lisosómico. El número cada vez mayor de enfermedades por depósito lisosómico se puede clasificar en grupos racionales según la naturaleza bioquímica del metabolito acumulado, de forma que se pueden establecer subgrupos de *glucogenosis, esfingolipidosis (lipidosis), mucopolisacaridosis (MPS)* y *mucolipidosis* (v. tabla 5-6). En este capítulo solo se comentarán los trastornos más frecuentes.

Enfermedad de Tay-Sachs (gangliosidosis G_{M2}: deficiencia de la subunidad α de la hexosaminidasa)

Las gangliosidosis G_{M2} son un grupo de tres trastornos por depósito lisosómico causadas por la incapacidad de catabolizar los gangliósidos G_{M2}. La degradación de los gangliósidos G_{M2} necesita tres polipéptidos, codificados en tres genes distintos. Los efectos fenotípicos de las mutaciones que afectan a estos genes son bastante parecidos, porque se deben a la acumulación de los gangliósidos G_{M2}. Sin embargo, el defecto enzimático de base es distinto en cada caso. La enfermedad de Tay-Sachs, que es la forma más frecuente de gangliosidosis G_{M2}, se debe a mutaciones en el *locus* de la subunidad α en el cromosoma 15 y produce una deficiencia grave de hexosaminidasa A. Esta enfermedad resulta especialmente prevalente entre los judíos, sobre todo los procedentes de Europa del este (askenazíes), en los que se describe una frecuencia de portadores de 1 de cada 30.

MORFOLOGÍA

La hexosaminidasa A falta de todos los tejidos, de forma que se acumula gangliósido G_{M2} en muchos de ellos (p. ej., corazón, hígado, bazo, sistema nervioso), pero **la afectación neuronal en los sistemas nerviosos central y autónomo y en la retina marca el cuadro clínico.** El estudio histológico muestra neuronas balonizadas con vacuolas citoplásmicas, cada una de las cuales corresponde a un lisosoma muy distendido repleto de gangliósidos (fig. 5-11*A*). Las tinciones para grasa, como el aceite rojo O y el Sudán negro B, son positivas. El estudio con microscopia electrónica permite visualizar varios tipos de **inclusiones citoplásmicas,** de las que las más llamativas son arremolinadas, dentro de los lisosomas, y corresponden a capas a modo de hojas de cebolla de membrana (fig. 5-11*B*). Con el tiempo se produce una destrucción progresiva de las neuronas, proliferación de la microglía y acumulación de lípidos complejos en los fagocitos de la sustancia cerebral. Se produce un proceso parecido en el cerebelo y también en las neuronas de los ganglios basales, el tronco del encéfalo, la médula espinal y los ganglios de la raíz dorsal, así como en las neuronas del sistema nervioso autónomo. Las células ganglionares de la retina también aparecen tumefactas por la acumulación de gangliósido G_{M2}, especialmente en los márgenes de la mácula. Esto determina la **aparición de una mancha de color rojo cereza en la mácula,** que se debe a la acentuación del color normal de la coroides macular, que contrasta con la palidez provocada por las células ganglionares tumefactas en el resto de la retina (v. capítulo 29). Este hallazgo es típico de la enfermedad de Tay-Sachs y de otras enfermedades de depósito que afectan a las neuronas.

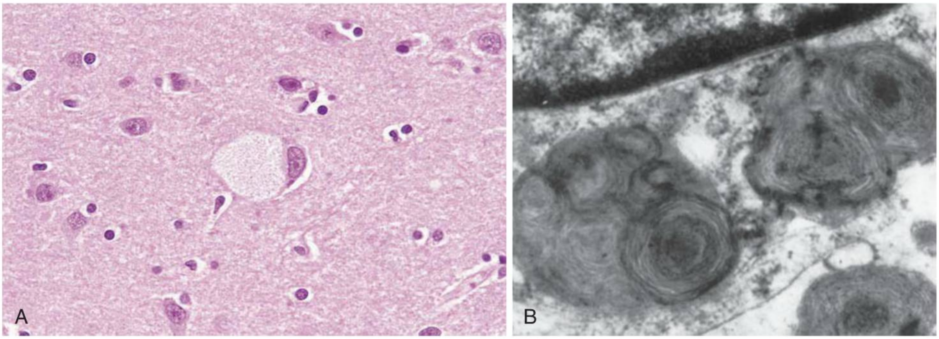


Figura 5-11 Células ganglionares en la enfermedad de Tay-Sachs. **A.** Con el microscopio óptico, una neurona grande muestra una evidente vacuolización grasa. **B.** Una parte de la neurona vista con microscopio electrónico muestra prominentes lisosomas de formas arremolinadas. Parte del núcleo se muestra arriba. (**A,** por cortesía del Dr. Arthur Weinberg, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, TX. **B,** microfotografía electrónica por cortesía del Dr. Joe Rutledge, University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, TX.)

Características clínicas. Los lactantes afectados pueden parecer normales al nacer, pero hacia los 6 meses de edad manifiestan ya síntomas y signos de la enfermedad. Se produce un deterioro motor y mental imparable, que comienza con incoordinación motora, retraso mental que culmina en flacidez muscular, ceguera y demencia progresiva. En algún momento de la evolución de la enfermedad, casi todos los pacientes presentan la mancha ocular de color rojo cereza característica, aunque no patognomónica de la enfermedad. En 1-2 años, estos pacientes quedan en estado vegetativo completo y fallecen a los 2-3 años de edad. Se han descrito más de 100 mutaciones en el gen de la subunidad α, la mayoría de las cuales afectan al plegamiento de las proteínas. Estas proteínas mal plegadas activan la respuesta frente a la «proteína no plegada» (v. capítulo 1), que culmina en la apoptosis. Estos hallazgos han planteado la posibilidad de emplear tratamientos con chaperonas en la enfermedad de Tay-Sachs.

Es posible establecer el diagnóstico antenatal y detectar portadores mediante estudios enzimáticos y análisis del ADN. Las características clínicas de los otros dos tipos de gangliosidosis G_{M2}, la enfermedad de Sandhoff, que se asocia a una deficiencia de la subunidad β, y la deficiencia del activador de G_{M2}, se parecen a las descritas en la enfermedad de Tay-Sachs.

Enfermedad de Niemann-Pick de tipos A y B

La enfermedad de Niemann-Pick de tipos A y B son dos trastornos relacionados, que se caracterizan por la acumulación en los lisosomas de esfingomielina debida a una deficiencia hereditaria de esfingomielinasa. La enfermedad de tipo A es una forma grave de lactantes, con extensa afectación neurológica, importantes acumulaciones viscerales de esfingomielina y atrofia progresiva con muerte precoz en los 3 primeros años de vida. Por el contrario, la enfermedad de tipo B se asocia a organomegalia, pero en general no se afecta el sistema nervioso central y estos enfermos llegan a adultos. Igual que sucede con la enfermedad de Tay-Sachs, la enfermedad de Niemann-Pick de tipos A y B es frecuente en los judíos askenazíes. El gen de la esfingomielinasa ácida se localiza en el cromosoma 11p15.4 y es uno de los genes que se improntan y que se expresan de forma preferente en el cromosoma materno por el silenciamiento epigenético del gen paterno (se comenta más adelante). Aunque es característico que esta enfermedad se herede según un patrón autosómico recesivo, los heterocigotos que heredan el alelo mutante de la madre pueden desarrollar la enfermedad de Niemann-Pick. Se han descrito más de 100 mutaciones del gen de la esfingomielina ácida y parece existir una correlación entre el tipo de mutación, la gravedad de la deficiencia enzimática y el fenotipo.

MORFOLOGÍA

En la variante clásica de lactantes de tipo A, una mutación de sentido erróneo produce una deficiencia casi completa de esfingomielina. La esfingomielina es un componente ubicuo de las membranas celulares (incluidos los orgánulos) y la deficiencia de enzima bloquea la degradación de este lípido y ocasiona su acumulación progresiva dentro de los lisosomas, sobre todo en células del sistema mononuclear fagocítico. **Las células afectadas aumentan de tamaño y llegan a alcanzar 90 μm de diámetro debido a la distensión de los lisosomas por esfingomielina y colesterol.** Se crean innumerables vacuolas pequeñas de tamaño relativamente uniforme, lo que da un aspecto espumoso al citoplasma (fig. 5-12). En los cortes congelados de tejidos frescos, las vacuolas se tiñen con grasa. La microscopia electrónica confirma que las vacuolas son lisosomas secundarios ingurgitados que, con frecuencia, contienen cuerpos citoplásmicos membranosos, que recuerdan a las figuras de mielina con láminas concéntricas, llamadas en ocasiones cuerpos de «cebra».

Las células espumosas fagocíticas repletas de lípidos se distribuyen de forma amplia por el bazo, el hígado, los ganglios linfáticos, la médula ósea, las amígdalas, el aparato digestivo y los pulmones. **La afectación esplénica suele producir una esplenomegalia masiva,** de forma que el bazo alcanza hasta 10 veces su peso normal, pero la hepatomegalia no suele resultar tan llamativa. Los ganglios linfáticos muestran, en general, un aumento de tamaño moderado o importante en todo el cuerpo.

La afectación encefálica y ocular merece un comentario especial. Las circunvoluciones encefálicas están hundidas y se observa un ensanchamiento de los surcos. La afectación neuronal es difusa e implica a todas las regiones del sistema nervioso. El principal cambio histológico es la **vacuolización con balonización de las neuronas,** que con el tiempo provoca la muerte celular con pérdida de la sustancia cerebral. Se reconoce una **mancha de color rojo cereza en la retina** parecida a la descrita en la enfermedad de Tay-Sachs en un tercio a la mitad de estos enfermos.

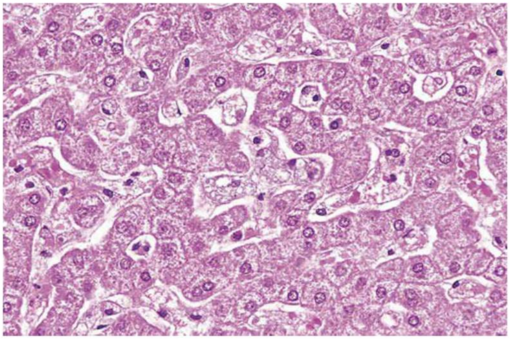


Figura 5-12 Enfermedad de Niemann-Pick hepática. Los hepatocitos y las células de Kupffer muestran un aspecto espumoso vacuolado por depósito de lípidos. (Por cortesía del Dr. Arthur Weinberg, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, TX.)

Las manifestaciones clínicas de la enfermedad de tipo A pueden aparecer desde el nacimiento y casi siempre son evidentes a los seis meses de vida. Los lactantes presentan un abdomen protuberante, porque tienen hepatoesplenomegalia. Cuando aparecen manifestaciones, el proceso evoluciona con retraso del crecimiento progresivo, fiebre, vómitos y adenopatías generalizadas, además de deterioro progresivo de la función psicomotora. La muerte se produce en general a los 1-2 años de vida.

El diagnóstico se establece con estudios bioquímicos que miden la actividad de la esfingomielinasa en la biopsia hepática y de médula ósea. Los individuos con la enfermedad de tipos A y B y los portadores se pueden detectar con análisis del ADN.

Enfermedad de Niemann-Pick de tipo C

Aunque antes se consideraba relacionada con las enfermedades de tipos A y B, actualmente se cree que la enfermedad de Niemann-Pick de tipo C (NPC) es distinta a nivel genético y bioquímico y es más frecuente que las otras dos juntas. Las mutaciones de dos genes relacionados, *NPC1* y *NPC2*, son responsables de este cuadro, pero *NPC1* es la causa del 95% de los casos. A diferencia de la mayoría de las demás enfermedades por depósito, la NPC se debe a un defecto primario del transporte de los lípidos no enzimático. NPC1 está unida a membrana, mientras que NPC2 es soluble. Tanto NPC1 como NPC2 participan en el transporte del colesterol libre desde los lisosomas al citoplasma. NPC es heterogénea a nivel clínico. Puede comenzar con una hidropesía fetal o con muerte neonatal, pero también es causa de hepatitis neonatal o, más frecuentemente, puede adoptar un curso crónico caracterizado por lesiones neurológicas progresivas. Esta última comienza en la infancia con ataxia, parálisis de la mirada vertical supranuclear, distonía, disartria y regresión psicomotora.

Enfermedad de Gaucher

La enfermedad de Gaucher son un conjunto de trastornos autosómicos recesivos secundarios a mutaciones en los genes que codifican la glucocerebrosidasa. La enfermedad es la forma más frecuente de trastorno por depósito lisosómico. El gen afectado codifica la glucocerebrosidasa, una enzima que normalmente separa el residuo de glucosa de la ceramida. Como consecuencia del defecto enzimático, se acumula glucocerebrósido, principalmente en los fagocitos, pero en algunos subtipos también en el sistema nervioso central. Los glucocerebrósidos se forman de manera continua por catabolismo de los glucolípidos, derivados principalmente de las membranas celulares de los leucocitos y eritrocitos envejecidos. Ahora está claro que los cambios patológicos de la enfermedad de Gaucher no se deben solo a la carga que genera el material de depósito, sino también a la activación de los macrófagos y la secreción de citocinas, como IL-1, IL-6 y factor de necrosis tumoral (TNF).

Se distinguen tres subtipos clínicos de enfermedad de Gaucher.

- El más frecuente, que supone el 99% de los casos, se llama *tipo I* o forma crónica no neuronopática. En este tipo, la acumulación de glucocerebrósidos se limita a los fagocitos mononucleares de todo el cuerpo, pero no se afecta el encéfalo. La afectación esplénica y esquelética es la predominante en este tipo de enfermedad. Afecta sobre todo a judíos de origen europeo. Los pacientes con este cuadro muestran un grado reducido, aunque detectable, de actividad de glucocerebrosidasa. La longevidad se acorta, aunque no demasiado.
- La enfermedad de tipo II, o enfermedad de Gaucher aguda neuronopática, es la forma cerebral aguda del lactante. Esta forma no afecta preferentemente a los judíos. En estos pacientes no se detecta ninguna actividad glucocerebrosidasa en los tejidos. En esta forma de la enfermedad, también se reconoce hepatoesplenomegalia, pero la clínica viene dominada por una afectación progresiva del sistema nervioso central, que culmina con la muerte a temprana edad.
- Se describe un tercer patrón, la enfermedad de tipo III, intermedio entre los tipos I y II. Estos pacientes muestran una afectación sistémica propia del tipo I, pero también sufren una afectación progresiva del sistema nervioso central, aunque comienza en la adolescencia o los primeros años de la edad adulta.

MORFOLOGÍA

Los glucocerebrósidos se acumulan en cantidades masivas dentro de las células fagocíticas de todo el cuerpo en las tres formas de enfermedad de Gaucher. **Las células fagocíticas distendidas, que se llaman células de Gaucher, se reconocen en el hígado, bazo, médula ósea, ganglios linfáticos, amígdalas, timo y placas de Peyer.** Se pueden encontrar células parecidas en los tabiques alveolares y los espacios aéreos pulmonares. A diferencia de otras enfermedades por depósito de lípidos, las células de Gaucher no suelen aparecer vacuoladas, porque tienen un tipo de citoplasma fibrilar, parecido a un papel arrugado (fig. 5-13). Las células de Gaucher suele ser grandes, con diámetros que llegan a las 100 μm, y muestran uno o más núcleos oscuros excéntricos. La tinción con ácido peryódico de Schiff suele ser intensamente positiva. El microscopio electrónico permite ver que el **citoplasma fibrilar se debe a lisosomas distendidos elongados,** que contienen los lípidos almacenados en pilas de bicapas.

En la enfermedad de tipo I, el **bazo está aumentado de tamaño, llegando a pesar 10 kg** en algunos casos. Las adenopatías son leves a moderadas y se distribuyen por todo el cuerpo. La acumulación medular de células de Gaucher se describe en el 70-100% de los enfermos de tipo I. Provoca áreas de **erosión ósea,** que en ocasiones son pequeñas, pero otras veces adquieren una extensión suficiente para ocasionar fracturas patológicas. La destrucción ósea se produce por la secreción de citocinas en los macrófagos activados. En pacientes con afectación cerebral se reconocen células de Gaucher en los espacios de Virchow-Robin, y las arteriolas se rodean

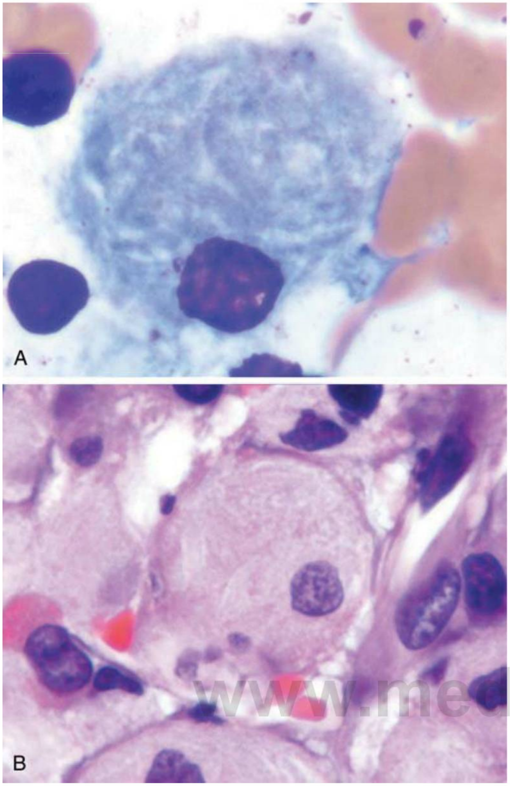


Figura 5-13 Enfermedad de Gaucher que afecta a la médula ósea. Las células de Gaucher (**A,** tinción de Wright; **B,** hematoxilina y eosina) corresponden a macrófagos rechonchos que muestran un aspecto típico del citoplasma que recuerda al papel arrugado por la acumulación de glucocerebrósido. (Por cortesía del Dr. John Anastasi, Department of Pathology, University of Chicago, Chicago, IL.)

de células de la adventicia edematosas. No se produce almacenamiento de lípidos en las neuronas, pero estas aparecen alteradas y se destruyen de forma progresiva. Se sospecha que los lípidos que se acumulan en las células fagocíticas que rodean los vasos determinan la secreción de citocinas, que lesionan a las neuronas cercanas.

Características clínicas. La evolución clínica de la enfermedad de Gaucher depende del tipo clínico. En el tipo I, los síntomas y signos aparecen en la edad adulta y se relacionan con la esplenomegalia o la afectación ósea. Es frecuente encontrar pancitopenia o trombocitopenia debidas al hiperesplenismo. Se describe dolor óseo y fracturas patológicas cuando se expande el espacio medular de forma masiva. Aunque la enfermedad es progresiva en el adulto, es compatible con una vida larga. En las variantes de tipos II y III, predominan la disfunción del sistema nervioso central, las convulsiones y un deterioro mental progresivo, aunque también se afectan el hígado, el bazo y los ganglios. Es posible diagnosticar a los homocigotos mediante la determinación de la actividad glucocerebrosidasa en los leucocitos de sangre periférica o en los extractos de fibroblastos de la piel en cultivo. En principio, los heterocigotos se identifican mediante la detección de mutaciones. Sin embargo, dado que más de 150 mutaciones del gen de la glucocerebrosidasa pueden causar esta enfermedad, actualmente no es posible aplicar una sola prueba genética. Sin embargo, con los rápidos avances en la secuenciación de próxima generación (analizados más adelante), es probable que pronto se desarrolle una prueba diagnóstica molecular general para portadores.

El tratamiento de sustitución con enzimas recombinantes es la base del tratamiento de la enfermedad de Gaucher; es eficaz y los pacientes de tipo I con este tratamiento tienen una esperanza de vida normal. Sin embargo, se trata de un tratamiento extremadamente caro. Dado que el defecto fundamental se localiza en las células mononucleares fagocíticas originadas a partir de células madre medulares, se ha planteado que el trasplante de células madre hematopoyéticas alogénicas puede resultar curativo. Otros trabajos tratan de corregir el déficit enzimático, transfiriendo el gen de la glucocerebrosidasa normal a las células madre hematopoyéticas del paciente. También se está valorando el tratamiento de reducción de sustrato mediante inhibidores de la glucosilceramida sintetasa.

Mucopolisacaridosis (MPS)

Las MPS son un grupo de síndromes muy relacionados que se deben a deficiencias de origen genético en las enzimas implicadas en la degradación de los mucopolisacáridos (glucosaminoglucanos). A nivel químico, estos mucopolisacáridos son hidratos de carbono complejos de cadena larga, que se unen a las proteínas para formar proteoglucanos. Son abundantes en la sustancia fundamental del tejido conjuntivo. Los glucosaminoglucanos que se acumulan en las MPS incluyen sulfato de dermatano, sulfato de heparano, sulfato de queratano y sulfato de condroitina. Las enzimas implicadas en la degradación de estas moléculas separan los azúcares terminales de las cadenas de polisacáridos dispuestas a lo largo de una proteína central o polipéptido. Cuando no existen estas enzimas, estas cadenas se acumulan dentro de los lisosomas de distintos tejidos y órganos del organismo.

Se describen varias variantes clínicas de MPS, que se clasifican numéricamente de MPS I a VII, y cada una de ellas se debe a una deficiencia de una enzima específica. Todas las MPS, salvo una, se heredan de forma autosómica recesiva; la excepción es el *síndrome de Hunter,* que es un rasgo ligado al cromosoma X. Dentro de un grupo determinado (p. ej., MPS I, caracterizada por una deficiencia de α-1-iduronidasa), existen subgrupos debidos a alelos mutantes en el mismo *locus* genético. Por tanto, la gravedad de la deficiencia enzimática y de la clínica suelen ser distintas, incluso dentro de los subgrupos.

En general, las MPS son procesos progresivos, caracterizados por *rasgos faciales toscos, opacidad corneal, rigidez articular* y *retraso mental.* La excreción urinaria de los mucopolisacáridos acumulados suele estar aumentada.

MORFOLOGÍA

Los **mucopolisacáridos** acumulados **se suelen localizar dentro de las células mononucleares fagocíticas, las células endoteliales, las células del músculo liso intimal y los fibroblastos** de todo el cuerpo. Los lugares de afectación más frecuentes son el bazo, el hígado, la médula ósea, los ganglios linfáticos, los vasos y el corazón.

Microscópicamente, las células afectadas aparecen distendidas y presentan un aparente aclaramiento del citoplasma, que determina el

denominado aspecto balonizado. Con el microscopio electrónico se puede ver que el citoplasma claro se corresponde con múltiples vacuolas diminutas, que son lisosomas edematosos que contienen un material finamente granular positivo con el ácido peryódico de Schiff, y que a nivel bioquímico se identifica como mucopolisacáridos. Se encuentran cambios similares en los lisosomas de las neuronas de los síndromes caracterizados por afectación del sistema nervioso central. Sin embargo, además, algunos de los lisosomas de las neuronas se sustituyen por cuerpos laminados en cebra parecidos a los descritos en la enfermedad de Niemann-Pick. **Todas las MPS se caracterizan por hepatoesplenomegalia, deformidades esqueléticas, lesiones valvulares y depósitos a nivel subendotelial arterial, especialmente en las arterias coronarias, además de por lesiones cerebrales.** En muchos de los síndromes de evolución más prolongada, las lesiones subendoteliales miocárdicas acaban provocando isquemia miocárdica y por eso el infarto de miocardio y la descompensación cardíaca son importantes causas de muerte.

Características clínicas. De las siete variantes reconocidas, solo se describen de forma breve dos síndromes bien definidos. El *síndrome de Hurler,* llamado también MPS I-H, se debe a una deficiencia de α-1-iduronidasa. Es una de las variantes más graves de las MPS. Los niños afectados parecen normales al nacer, pero sufren hepatoesplenomegalia a los 6-24 meses. El crecimiento se retrasa y, como sucede en otros tipos de MPS, adquieren rasgos faciales toscos y desarrollan deformidades esqueléticas. Los pacientes mueren hacia los 6-10 años de edad por complicaciones cardiovasculares. El *síndrome de Hunter,* que se llama MPS II, se distingue del síndrome de Hurler en el tipo de herencia (ligada al cromosoma X), la ausencia de opacificación corneal y por una evolución clínica más leve.

CONCEPTOS CLAVE

Enfermedades por depósito lisosómico

Las mutaciones hereditarias que producen funciones defectuosas de las enzimas lisosómicas dan lugar a la acumulación y el depósito de sustratos complejos en los lisosomas y a defectos de la autofagia, causantes de lesión celular.

- La **enfermedad de Tay-Sachs** se debe a la incapacidad de metabolizar los gangliósidos G_{M2} por falta de la subunidad α de la hexosaminidasa lisosómica. Los gangliósidos G_{M2} se acumulan en el sistema nervioso central y provocan retraso mental grave, ceguera, debilidad motora y muerte a los 2 o 3 años de edad.
- La **enfermedad de Niemann-Pick de tipos A y B** es causada por una deficiencia de esfingomielinasa. En la variante de tipo A, más grave, la acumulación de esfingomielina en el sistema nervioso produce lesión neuronal. Los lípidos también se acumulan en los fagocitos en el hígado, el bazo, la médula ósea y los ganglios linfáticos, induciendo aumento de su tamaño. En el tipo B no hay lesión neuronal.
- La **enfermedad de Niemann-Pick de tipo C** es causada por una anomalía en el transporte de colesterol y la consiguiente acumulación de este y de gangliósidos en el sistema nervioso. Los niños afectados suelen presentar ataxia, disartria y regresión psicomotora.
- La **enfermedad de Gaucher** es debida a falta de la enzima lisosómica glucocerebrosidasa y a acumulación de glucocerebrósido en células fagocíticas mononucleares. En la variante más común, la de tipo I, los fagocitos afectados (células de Gaucher) aumentan de tamaño y se acumulan en el hígado, bazo y médula ósea, generando hepatoesplenomegalia y erosión ósea. Los tipos II y III se caracterizan por una afectación neuronal variable.
- Las **mucopolisacaridosis** provocan acumulación de mucopolisacáridos en numerosos tejidos, incluidos los del hígado, bazo, corazón, vasos sanguíneos, cerebro, córnea y articulaciones. Los pacientes afectados por cualquiera de sus formas presentan rasgos faciales toscos. Entre las manifestaciones del síndrome de Hurler se cuentan opacidad corneal, depósitos en válvulas y arterias coronarias, y muerte en la infancia. La evolución clínica del síndrome de Hunter es menos grave.

Enfermedades por depósito de glucógeno (glucogenosis)

Las enfermedades por depósito de glucógeno se deben a una deficiencia hereditaria de una de las enzimas implicadas en la síntesis o degradación secuencial del glucógeno. Según la distribución tisular u orgánica de la enzima específica en las personas normales, el depósito de glucógeno en estos trastornos puede limitarse a unos pocos tejidos, ser difuso, aunque no afectar a todos los tejidos, o tener una distribución sistémica.

La importancia de una deficiencia enzimática concreta se puede comprender mejor si se conoce el metabolismo normal del glucógeno (fig. 5-14). El glucógeno es la forma de depósito de la glucosa. La síntesis de glucógeno comienza con la conversión de glucosa a glucosa-6-fosfato por acción de una hexocinasa (glucocinasa). Posteriormente, una fosgoglucomutasa transforma la glucosa-6-fosfato en glucosa-1-fosfato, que se convierte en uridina difosfoglucosa. Después, se elabora un polímero extenso y muy ramificado (que llega a 100 millones de peso molecular), que contiene hasta 10.000 moléculas de glucosa unidas mediante enlaces α-1,4-glucósido. La cadena de glucógeno y sus ramas se siguen elongando por adición de moléculas de glucosa, gracias a las glucógeno sintetasas. Durante la degradación, distintas fosforilasas hepáticas y musculares separan la glucosa-1-fosfato del glucógeno hasta que solo quedan unos cuatro residuos de glucosa en cada rama, lo que genera un oligosacárido ramificado llamado *dextrina límite.* Este solo se puede degradar más mediante la enzima desramificante. Además de estas vías fundamentales, el glucógeno se puede degradar en los lisosomas por la maltasa ácida. Si los lisosomas no tienen esta enzima, el glucógeno que contienen no resulta accesible a la degradación por las enzimas citoplásmicas de tipo fosforilasa.

Según la deficiencia de enzima específica y la clínica consiguiente, las glucogenosis se han clasificado clásicamente en una docena de síndromes que se designan con un número romano, y la lista sigue creciendo. Según la fisiopatología, es posible clasificar las glucogenosis en tres grandes subgrupos (tabla 5-7):

- *Formas hepáticas.* El hígado es parte clave del metabolismo del glucógeno. Contiene enzimas que sintetizan glucógeno para almacenamiento y que al final lo degradan para generar glucosa libre, que se libera hacia la sangre. Una deficiencia hereditaria de las enzimas hepáticas implicadas en la degradación del glucógeno no solo determina un almacenamiento de glucógeno a nivel hepático, sino también una reducción de las concentraciones de glucosa en sangre (hipoglucemia) (fig. 5-15). La deficiencia de la enzima glucosa-6-fosfatasa (enfermedad de von Gierke o glucogenosis de tipo I) es un ejemplo clásico de la forma hepática-hipoglucémica de glucogenosis (v. tabla 5-7). Otros ejemplos

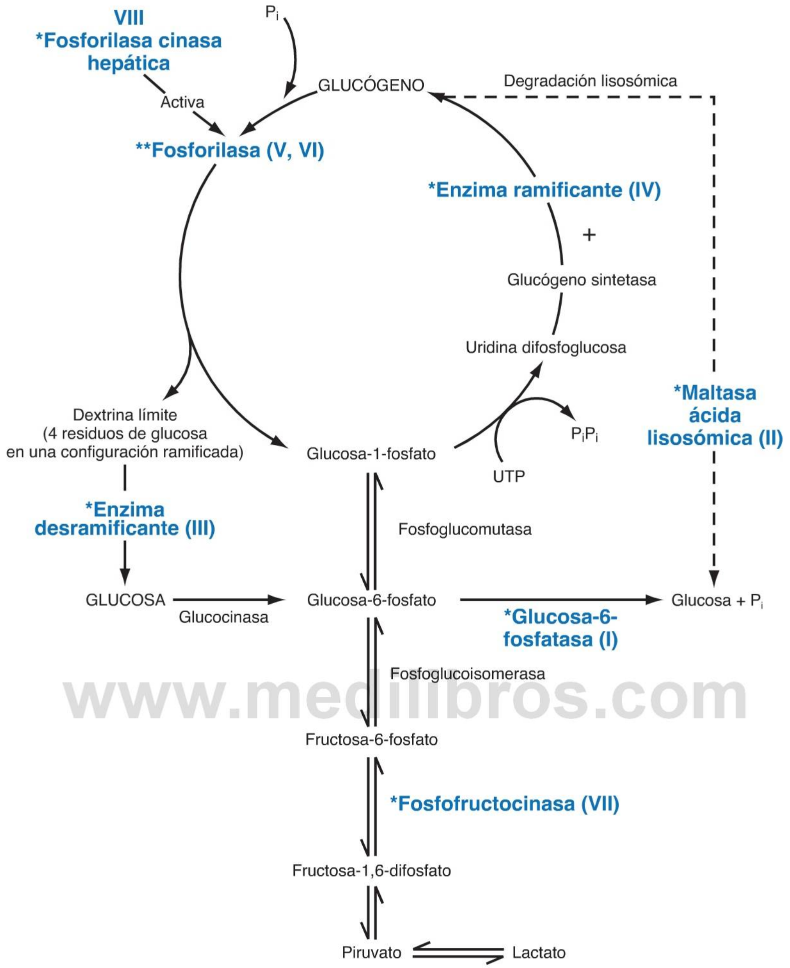


Figura 5-14 Vías de metabolismo del glucógeno. Los asteriscos marcan las deficiencias enzimáticas asociadas a las enfermedades por depósito de glucógeno. Los números romanos indican el tipo de enfermedad del glucógeno asociado a cada deficiencia enzimática concreta. Los tipos V y VI se deben a deficiencias en las fosforilasas muscular y hepática, respectivamente. (Modificado de Hers H, et al: Glycogen storage diseases. In Scriver CR, et al [eds]: The Metabolic Basis of Inherited Disease, 6th ed. New York, McGraw-Hill, 1989, p 425.)

son las deficiencias de fosforilasa hepática y enzima desramificante, implicadas ambas en la degradación del glucógeno (v. fig. 5-15). En todos estos procesos se produce acumulación de glucógeno en muchos órganos, pero *la clínica viene dominada por la hepatomegalia y la hipoglucemia*.

- *Formas miopáticas*. En los músculos esqueléticos, a diferencia de lo que sucede en el hígado, el glucógeno se utiliza principalmente como fuente de energía para la actividad física. El ATP se genera mediante glucólisis, lo que culmina en la formación de lactato (fig. 5-16). Si las enzimas que alimentan la vía glucolítica son defectuosas, se produce depósito de glucógeno en los músculos, lo que se asocia a debilidad muscular por alteraciones en la producción de energía. Dentro de este grupo se incluyen deficiencias de la fosforilasa muscular (enfermedad de McArdle o glucogenosis de tipo V), de la fosfofructocinasa muscular (glucogenosis de tipo VII) y muchos otros. *Es típico que los pacientes con formas miopáticas de la enfermedad presenten calambres musculares tras el ejercicio y que no se produzca el aumento de las concentraciones de lactato en sangre tras el ejercicio por el bloqueo de la glucólisis*.
- *Las glucogenosis asociadas a: 1) deficiencia de α-glucosidasa (maltasa ácida), y 2) ausencia de la enzima ramificante* no se incluyen dentro de las formas miopáticas o hepáticas. Se asocian a depósitos de glucógeno en muchos órganos y muerte precoz. La maltasa ácida es una enzima lisosómica y su deficiencia condiciona el depósito de glucógeno en los lisosomas de todos los órganos (glucogenosis de tipo II o enfermedad de Pompe), pero *la característica más llamativa es la cardiomegalia* (v. fig. 5-16).

Tabla 5-7 Principales subgrupos de glucogenosis

Categoría clínico-patológica	Tipo específico	Deficiencia enzimática	Cambios morfológicos	Características clínicas
Tipo hepático	Hepatorrenal: enfermedad de von Gierke (tipo I)	Glucosa-6-fosfatasa	Hepatomegalia: acumulación intracitoplásmica de glucógeno y pequeñas cantidades de lípidos; glucógeno intranuclear Nefromegalia: acumulación intracitoplásmica de glucógeno en las células epiteliales corticales tubulares	En los pacientes no tratados: retraso del crecimiento, baja estatura, hepatomegalia y nefromegalia Hipoglucemia por fallo en la movilización de la glucosa, que con frecuencia produce convulsiones Hiperlipidemia e hiperuricemia secundarias a las alteraciones del metabolismo de la glucosa; muchos pacientes desarrollan gota y xantomas cutáneos Tendencia a hemorragias por disfunción plaquetaria Con tratamiento: la mayoría sobreviven y sufren complicaciones (adenomas hepáticos)
Tipo miopático	Síndrome de McArdle (tipo V)	Fosforilasa muscular	Exclusivamente músculo esquelético: acumulaciones de glucógeno de predominio subsarcolémicas	Calambres dolorosos con el ejercicio agotador; se produce mioglobinuria en el 50% de los casos; aparición en adultos ($>$ 20 años); el ejercicio muscular no consigue aumentar las concentraciones de lactato en sangre venosa; la creatina cinasa sérica siempre está elevada; compatible con longevidad normal
Otros tipos	Glucogenosis generalizada: enfermedad de Pompe (tipo II)	Glucosidasa lisosómica (maltasa ácida)	Hepatomegalia leve: balonización de los lisosomas con glucógeno, que genera un patrón en enrejado en el citoplasma Cardiomegalia: glucógeno dentro del sarcoplasma y también rodeado de membrana Músculo esquelético: parecidos a los cambios cardíacos	Cardiomegalia masiva, hipotonía muscular y fracaso cardiorrespiratorio en 2 años; una forma más leve en adultos comienza con afectación exclusiva del músculo esquelético, que cursa con miopatía crónica; tratamiento de reposición enzimática disponible

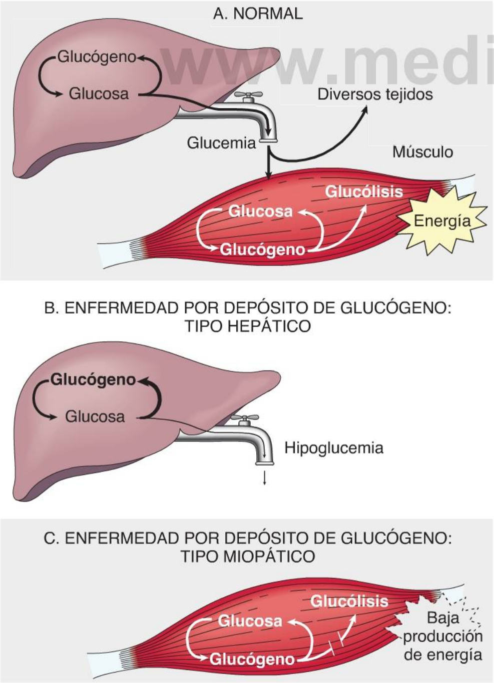


Figura 5-15 **A.** Metabolismo normal del glucógeno en el hígado y los músculos esqueléticos. **B.** Efectos de la deficiencia hereditaria de enzimas hepáticas implicadas en el metabolismo del glucógeno. **C.** Consecuencias de una deficiencia genética de las enzimas implicadas en el metabolismo del glucógeno en los músculos esqueléticos.

CONCEPTOS CLAVE

Enfermedades por depósito de glucógeno (glucogenosis)

- La deficiencia hereditaria de enzimas implicadas en el metabolismo del glucógeno da lugar al depósito de formas normales o anómalas de glucógeno, predominantemente en el hígado y los músculos, aunque también en otros tejidos.
- En la **forma hepática** (enfermedad de von Gierke), los hepatocitos acumulan glucógeno por deficiencia de glucosa-6-fosfatasa hepática. Existen varias **formas miopáticas**, como la enfermedad de McArdle, en la que la deficiencia de fosforilasa muscular da lugar al depósito en los músculos esqueléticos y calambres después del ejercicio. En la **enfermedad de Pompe** hay carencia de maltasa ácida lisosómica y todos los órganos se ven implicados, aunque predomina la afectación cardíaca.

Trastornos asociados a defectos en las proteínas que regulan el crecimiento celular

El crecimiento y la diferenciación normal de las células se regulan por dos clases de genes: protooncogenes y genes supresores de tumores, cuyos productos limitan o inducen el crecimiento celular (v. capítulo 7). En la actualidad se sabe que las mutaciones de estas dos clases de genes son importantes para la patogenia de los tumores. En la mayoría de los casos, las mutaciones causantes de tumores afectan a las células somáticas y no se transmiten a la línea germinal. Sin embargo, en aproximadamente un 5% de los cánceres, las mutaciones transmitidas por la línea germinal contribuyen al desarrollo de los tumores. La mayoría de los cánceres familiares se heredan de un modo autosómico dominante, pero se han descrito unos pocos trastornos autosómicos recesivos. Este tema se comenta en el capítulo 7. En varios capítulos se describen formas específicas de tumores familiares.

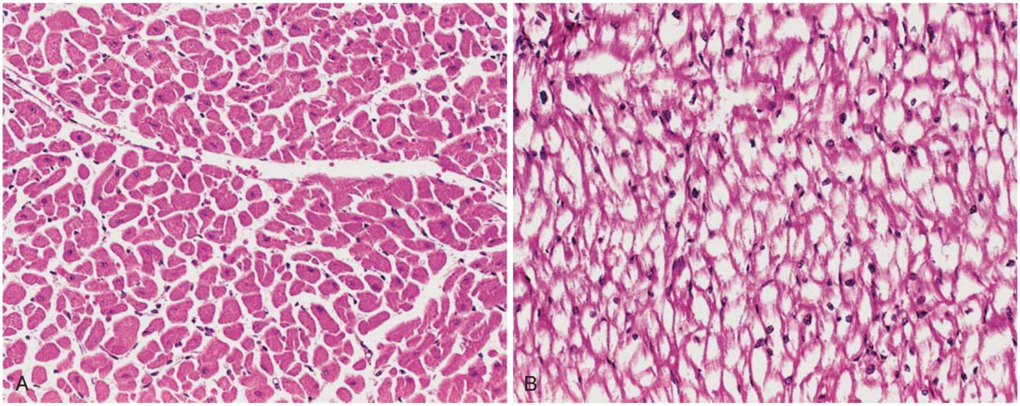


Figura 5-16 Enfermedad de Pompe (glucogenosis de tipo II). **A.** Miocardio normal con abundante citoplasma eosinófilo. **B.** Paciente con enfermedad de Pompe (mismo aumento), en el que se observan las fibras miocárdicas llenas de glucógeno que determinan espacios claros. (Por cortesía del Dr. Trace Worrell, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, TX.)

Trastornos multigénicos complejos

Como ya se ha comentado, estos trastornos se deben a interacciones entre las variantes de genes y los factores ambientales. Un gen que presenta al menos dos alelos, cada uno de los cuales se registra con una frecuencia de al menos el 1% en la población, es polimorfo, y cada variante alélica se designa como polimorfismo. Según la hipótesis variante frecuente/enfermedad frecuente, los trastornos genéticos complejos se producen cuando se heredan muchos polimorfismos, cada uno de ellos con un efecto modesto y de baja penetrancia. A partir de estudios sobre trastornos complejos frecuentes, como la diabetes de tipo 1, se han obtenido dos datos adicionales:

- Aunque los trastornos complejos se deben a la herencia colectiva de muchos polimorfismos, el significado de los distintos polimorfismos es diferente. Por ejemplo, de los 20-30 genes implicados en la diabetes de tipo 1, 6-7 son los más importantes y unos pocos alelos HLA aportan más del 50% del riesgo (v. capítulo 24).
- Algunos polimorfismos son comunes a múltiples enfermedades del mismo tipo, mientras que otros son específicos. Esto se ilustra mejor a través de las enfermedades inflamatorias de mecanismo inmunitario (v. capítulo 6).

Varias características normales del fenotipo dependen de la herencia multifactorial, como el color del cabello, los ojos o la piel, la talla o la inteligencia. Estas características muestran una variación continua en los grupos de población y dan lugar a una curva de distribución en forma de campana convencional. Sin embargo, las influencias ambientales modifican de forma significativa la expresión fenotípica de los rasgos complejos. Por ejemplo, la diabetes mellitus de tipo 2 muestra muchas de las características de un trastorno multifactorial. Se sabe que los individuos suelen presentar por primera vez esta enfermedad cuando aumentan de peso. Por tanto, la obesidad, además de otros factores ambientales, desenmascara el rasgo genético de la diabetes. Las influencias nutricionales pueden incluso condicionar que los gemelos monocigóticos tengan estaturas distintas. Los niños privados de formación cultural no consiguen desarrollar toda su capacidad intelectual.

La asignación de una enfermedad a este tipo de herencia se debe realizar con precaución. Depende de muchos factores, pero, en primer lugar, se debe confirmar la agregación familiar y descartar una herencia de tipo mendeliano o cromosómico. La existencia de grados variables de gravedad de la enfermedad sugiere un trastorno multigénico complejo, pero, como ya se ha comentado, los genes de expresividad variable y la penetrancia reducida de genes mutantes aislados pueden explicar también este fenómeno. Dados estos problemas, a veces resulta difícil distinguir las enfermedades mendelianas y multifactoriales.

Trastornos cromosómicos

Cariotipo normal

Como bien se sabe, las células somáticas humanas contienen 46 cromosomas, que corresponden a 22 pares de autosomas homólogos y dos cromosomas sexuales, que son XX en las mujeres y XY en los hombres. El estudio de los cromosomas *(cariotipado)* es la herramienta básica del citogenetista. La técnica habitual para analizar los cromosomas consiste en parar a las células en división en la metafase con inhibidores del huso mitótico (p. ej., *N*-diacetil-*N*-metilcolchicina) y posteriormente teñir los cromosomas. En una extensión de metafases, el cromosoma individual adopta la forma de dos cromátidas conectadas a nivel del centrómero. Se obtiene el cariotipo organizando cada par de autosomas según su longitud, para después ordenar los cromosomas sexuales.

Se han desarrollado diversos métodos de tinción que permiten la identificación de los cromosomas individuales según un patrón definido y fiable de bandas claras y oscuras alternantes. La técnica más empleada es la tinción de Giemsa, y por eso se habla de *bandas G.* La figura 5-17 muestra un cariotipo de hombre normal con bandas G. Con el bandeo G convencional se pueden detectar unas 400-800 bandas por conjunto haploide. La resolución obtenida mediante este bandeo se puede mejorar de forma notable obteniendo células en profase. Los cromosomas individuales aparecen muy elongados y

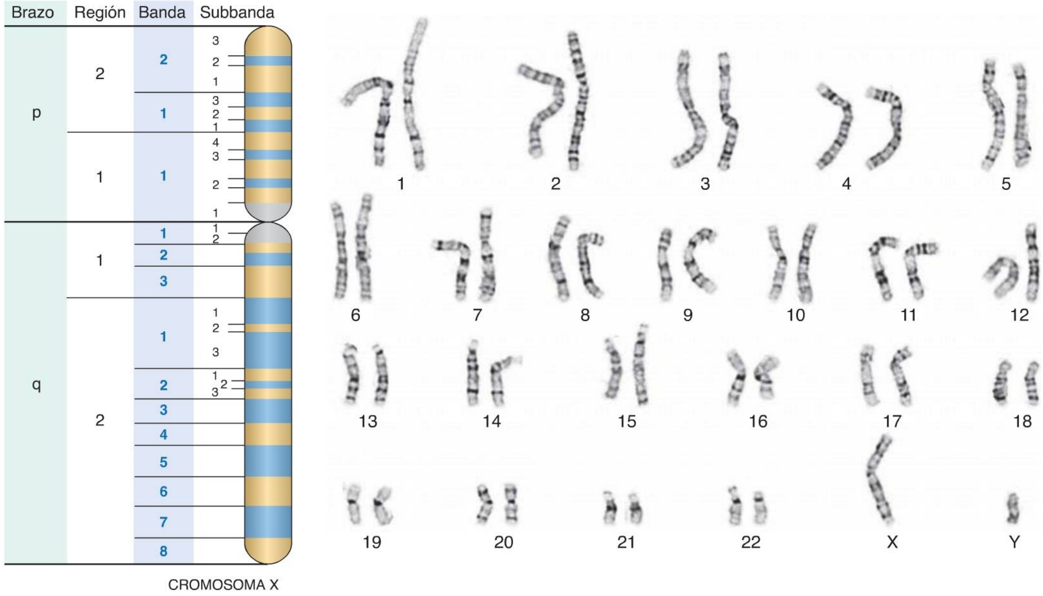


Figura 5-17 Cariotipo de bandas G de un hombre normal (46,XY). Se muestra también el patrón de bandas del cromosoma X con los nombres para los brazos, las regiones, las bandas y las subbandas. (Por cortesía del Dr. Stuart Schwartz, Department of Pathology, University of Chicago, Chicago, IL.)

permiten reconocer hasta 1.500 bandas por cariotipo. El uso de estas técnicas de bandeo permite la identificación certera de cada cromosoma y define de forma grosera los puntos de rotura y otras alteraciones macroscópicas (comentadas más adelante).

Terminología que se suele emplear en citogenética

Los cariotipos se suelen describir con un sistema de notaciones en el siguiente orden: en primer lugar se describe el número total de cromosomas, seguido del tipo de cromosomas sexuales, y por último se describen las alteraciones en orden numérico creciente. Por ejemplo, un hombre con una trisomía 21 se designa *47,XY,*+21. Las notaciones que indican alteraciones cromosómicas y sus correspondientes anomalías se describen más adelante.

El brazo corto de un cromosoma se llama *p* (de *petit*) y el brazo largo se llama *q* (que es la siguiente letra del alfabeto). En un cariotipo de bandas, cada brazo del cromosoma se divide en dos o más regiones limitadas por bandas prominentes. Las regiones se numeran (p. ej., 1, 2, 3) desde el centrómero hacia fuera. Cada región se subdivide en bandas y subbandas, y estas también se ordenan de forma numérica (v. fig. 5-17). Por tanto, la notación *Xp21.2* alude a un segmento cromosómico localizado en el brazo corto del cromosoma X, en la región 2, banda 1 y subbanda 2.

Alteraciones estructurales de los cromosomas

Las aberraciones asociadas a los trastornos citogenéticos pueden adoptar la forma de una alteración en el número de cromosomas o alteraciones en la estructura de uno o más cromosomas. El complemento cromosómico normal se expresa como 46,XX para una mujer y 46,XY para un hombre. Cualquier múltiplo exacto del número haploide de cromosomas (23) se llama *euploide*. Si se produce un fallo en la meiosis o la mitosis y la célula adquiere un complemento cromosómico que no sea múltiplo exacto de 23, se hablará de *aneuploidía*. Las causas habituales de aneuploidía son la *falta de separación* y el *retraso de la anafase*. Cuando se produce una falta de separación durante la gametogenia, los gametos que se forman tendrán un cromosoma extra (n + 1) o un cromosoma menos (n – 1). La fecundación de estos gametos por un gameto normal dará lugar a dos tipos de cigotos: trisómicos (2n + 1) o monosómicos (2n – 1). En el retraso de la anafase, un cromosoma homólogo en meiosis o una cromátida en la mitosis se retrasan y quedan fuera del núcleo celular. El resultado es una célula normal y otra con monosomía. Como se comenta más adelante, las monosomías o trisomías que afectan a los cromosomas sexuales e incluso aberraciones más extrañas aún son compatibles con la vida y se pueden asociar a grados variables de alteración fenotípica. **La monosomía que afecta a un autosoma suele provocar la pérdida de una cantidad demasiado importante de información genética para permitir el nacimiento con vida e incluso la embriogenia, pero varias trisomías autosómicas permiten la supervivencia.** Salvo la trisomía 21, todas ellas generan niños con graves discapacidades, que casi siempre mueren a edades tempranas.

En ocasiones, *los errores mitóticos en las fases precoces del desarrollo dan lugar a dos o más poblaciones de células con distintos complementos cromosómicos dentro del mismo individuo,* situación que se llama mosaicismo. El mosaicismo se puede deber a errores mitóticos durante la separación del óvulo fecundado o en las células somáticas. El mosaicismo que afecta a los cromosomas sexuales es relativamente frecuente. Durante la división del óvulo fecundado, un error puede condicionar que una de las células hijas reciba tres cromosomas sexuales y la otra solo una, lo que podría generar, por ejemplo, un mosaico 45,X/47,XXX. Todas las células descendientes deri-

vadas de cada uno de estos precursores tendrían, por lo tanto, una dotación de 47,XXX o 45,X. Este paciente es un mosaico de síndrome de Turner y la gravedad de la expresión fenotípica dependerá del número y la distribución de las células 45,X.

Los mosaicismos autosómicos parecen mucho menos frecuentes que los que afectan a los cromosomas sexuales. Un error en una división mitótica precoz que afecte a los autosomas suele generar un mosaico no viable por una monosomía en un autosoma. En raras ocasiones, la población de células no viables se pierde durante la embriogenia, permitiendo un mosaico viable (p. ej., 46,XY/47,XY,+21). Este paciente sería un mosaico para la trisomía 21 con una expresión variable del síndrome de Down, en función del porcentaje de células que contengan la trisomía.

Un segundo grupo de aberraciones cromosómicas se asocian a cambios en la estructura de los cromosomas. Para poder visualizarlos con las técnicas de bandeo convencionales, deben afectar a una cantidad bastante importante de ADN (aproximadamente 2-4 millones de pares de bases), que contenga muchos genes. La resolución es muy superior con la técnica de hibridación *in situ* fluorescente (FISH), que permite la detección de cambios de solo kilobases. Los cambios estructurales de los cromosomas suelen deberse a roturas de cromosomas seguidas de una pérdida o reordenamiento del material. En el siguiente apartado se revisan las formas más frecuentes de alteración de la estructura de los cromosomas y la notación que se emplea para representarlas.

Deleción es la pérdida de una parte de un cromosoma (fig. 5-18). La mayoría de las deleciones son intersticiales, pero en raras ocasiones son terminales. Las deleciones intersticiales se producen cuando aparecen dos roturas en un brazo de un cromosoma seguidas de la pérdida del material cromosómico situado entre ambas con fusión de los extremos rotos. Se puede especificar en qué regiones y a nivel de qué bandas se han producido las roturas. Por ejemplo, *46,X,Y,del(16)(p11.2p13.1)* describe puntos de rotura en el brazo corto del cromosoma 16 a nivel de 16p11.2 y 16p13.1, con pérdida del material entre las roturas. Las deleciones terminales se deben a una rotura única en el brazo de un cromosoma, lo que produce un fragmento sin centrómero, que se pierde en la siguiente división celular, y un cromosoma con la deleción. El extremo de los cromosomas se protege mediante la adquisición de secuencias teloméricas.

Un *cromosoma en anillo* es una forma especial de deleción. Se produce en presencia de una rotura en los dos extremos del cromosoma con fusión de los extremos dañados (v. fig. 5-18). Cuando se pierde una cantidad significativa de material, se producen alteraciones fenotípicas. Esta alteración se puede expresar como *46,XY,r(14)*. Los cromosomas en anillo no tienen un comportamiento normal durante la meiosis o la mitosis, lo cual suele tener consecuencias graves.

La *inversión* es un reordenamiento que implica dos roturas dentro de un solo cromosoma, con reincorporación del segmento intermedio invertido (v. fig. 5-18). La inversión que afecta solo a un brazo del cromosoma se llama *paracéntrica.* Cuando las roturas se sitúan en extremos opuestos del centrómero, se habla de *pericéntrica.* Las inversiones suelen ser compatibles con un desarrollo totalmente normal.

Se forma *isocromosoma* cuando un brazo de un cromosoma se pierde y el otro se duplica, lo que genera un cromosoma constituido solo por dos brazos cortos o por dos brazos largos (v. fig. 5-18). Un isocromosoma tiene una información genética idéntica en los dos brazos. El isocromosoma más frecuente en nacidos vivos afecta al brazo largo del cromosoma X y se llama *i(X)(q10).* El isocromosoma Xq se asocia a monosomía de los genes en el brazo corto de X y trisomía de los genes del brazo largo.

En la *translocación,* un segmento de un cromosoma se transfiere a otro (v. fig. 5-18). En uno de los tipos, llamado *translocación equilibrada recíproca,* se producen roturas aisladas en cada uno de los dos cromosomas y se intercambia el material.

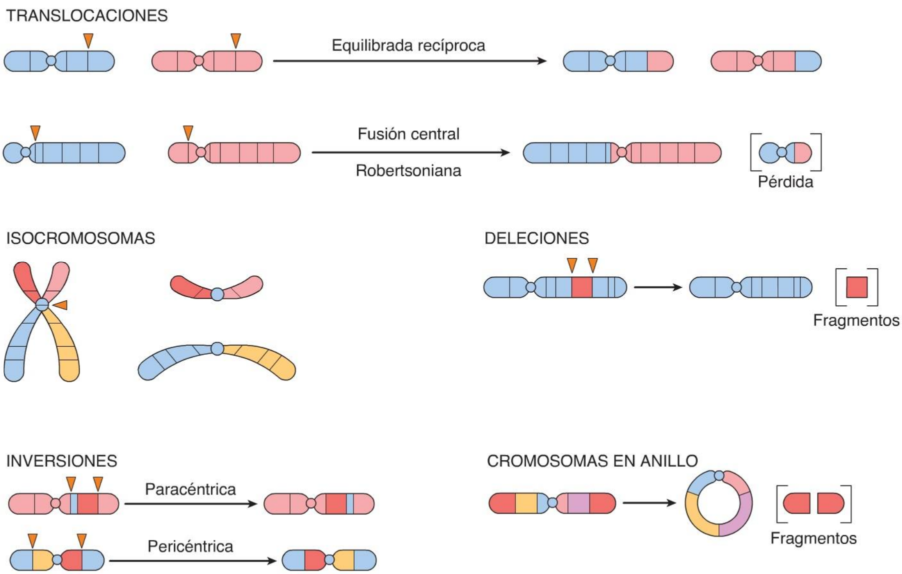


Figura 5-18 Tipos de reordenamientos cromosómicos.

Una translocación equilibrada recíproca entre el brazo largo del cromosoma 2 y el brazo corto del cromosoma 5 se describiría *46,XX,t(2;5)(q31;p14)*. Este individuo tiene 46 cromosomas con morfología alterada de uno de los cromosomas 2 y otro de los cromosomas 5. Dado que no se pierde material genético, es probable que este individuo tenga un fenotipo normal. Sin embargo, el portador de una translocación equilibrada tiene riesgo aumentado de producir gametos anormales. Por ejemplo, en el caso anterior, se puede formar un gameto que contenga un cromosoma 2 normal y uno 5 translocado. Este gameto ya no estaría equilibrado, dado que no contendría el complemento normal de material genético. La posterior fecundación por un gameto normal determinaría la formación de un cigoto anormal (no equilibrado), lo que podría condicionar un aborto o el nacimiento de un niño malformado. El otro patrón importante de translocación es la llamada *translocación robertsoniana* (o fusión céntrica), que es una translocación entre dos cromosomas acrocéntricos. Es típico que las roturas se produzcan cerca de los centrómeros de cada cromosoma. La transferencia de estos segmentos determina un cromosoma muy grande y otro extremadamente pequeño. En general, el producto pequeño se pierde (v. fig. 5-18); sin embargo, dado que solo comprende genes redundantes (p. ej., genes del ARN ribosómico), esta pérdida es compatible con un fenotipo normal. Se encuentran translocaciones robertsonianas entre dos cromosomas aproximadamente en 1 de cada 1.000 individuos con apariencia normal. El significado de este tipo de translocación también es el riesgo de tener una descendencia anormal, como se comenta más adelante en el síndrome de Down.

En textos especializados se describen muchas más aberraciones cromosómicas numéricas y estructurales, y cada vez se describen más cariotipos anormales relacionados con enfermedades. Como se ha dicho antes, las alteraciones cromosómicas diagnosticadas clínicamente representan solo la «punta del iceberg». Se estima que un 7,5% de todas las concepciones presentan una alteración cromosómica, la mayoría de las cuales no son compatibles con la supervivencia. Incluso entre los recién nacidos vivos la frecuencia aproximada es del 0,5-1%. Queda fuera del ámbito de esta obra comentar la mayoría de las alteraciones cromosómicas con repercusión clínica. Nos vamos a centrar en las pocas más frecuentes.

Trastornos citogenéticos que afectan a los autosomas

Trisomía 21 (síndrome de Down)

El síndrome de Down es la alteración cromosómica más frecuente y una de las principales causas de retraso mental. La incidencia en recién nacidos es 1 de cada 700 en EE. UU. Un 95% de los individuos afectados presentan una trisomía 21, de forma que el recuento de cromosomas es 47. La FISH con sondas específicas para el cromosoma 21 muestra la copia adicional del cromosoma 21 en estos casos (fig. 5-19). La mayoría de los demás casos tienen un número normal de cromosomas, pero existe material cromosómico extra, como una translocación. Como se ha comentado antes, la causa más frecuente de trisomía y, por tanto, del síndrome de Down es la falta de separación meiótica. Los padres de estos niños tienen un cariotipo normal y son absolutamente normales en todos sus aspectos.

La edad materna influye mucho sobre la incidencia de trisomía 21. Este proceso aparece en 1 de cada 1.550 nacidos vivos en mujeres menores de 20 años frente a 1 de cada 25 en mayores de 45 años. La correlación con la edad materna sugiere que en la mayoría de los casos la falta de separación meiótica en el cromosoma 21 afecta al óvulo. De hecho, se han realizado estudios que emplearon los polimorfismos del ADN para determinar el origen parental del cromosoma 21, observando que en el 95% de los casos de trisomía del mismo el cromosoma extra era de origen materno. Aunque se han planteado muchas hipótesis, no se conoce todavía el motivo de este aumento de la susceptibilidad del óvulo a la falta de separación.

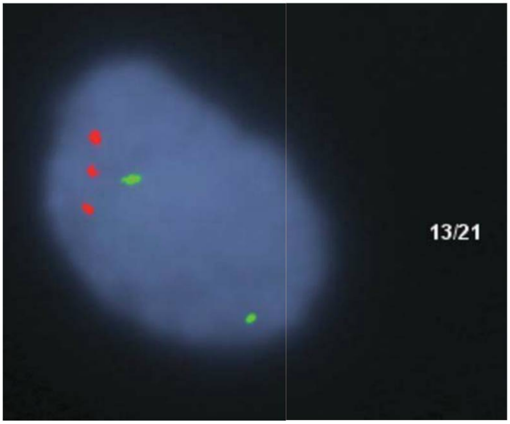
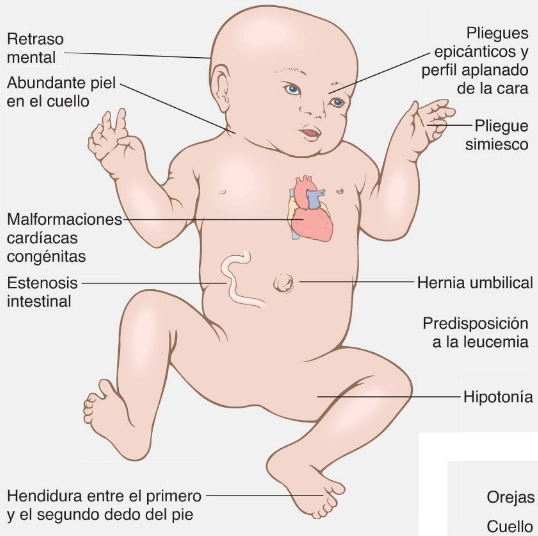


Figura 5-19 Análisis con técnica de hibridación *in situ* fluorescente de un núcleo en interfase, empleando sondas específicas para *loci* frente al cromosoma 13 (verde) y el cromosoma 21 (rojo), en el que se muestran tres señales rojas compatibles con una trisomía 21. (Por cortesía del Dr. Stuart Schwartz, Department of Pathology, University of Chicago, Chicago, IL.)

En un 4% aproximadamente de los casos de síndrome de Down, el material cromosómico extra se debe a la existencia de una translocación robertsoniana del brazo largo del cromosoma 21 en otro cromosoma acrocéntrico (p. ej., 22 o 14). Dado que el óvulo fecundado muestra dos autosomas 21 normales, el material translocado aporta la misma triple dosis de genes que la trisomía 21. Estos casos son con frecuencia (aunque no siempre) familiares, y el cromosoma translocado se hereda de uno de los padres (en general la madre), que es portador de una translocación robertsoniana, por ejemplo una madre con un cariotipo 45,XX,der(14;21)(q10;q10). En células con translocaciones robertsonianas, el material genético que normalmente se halla en dos pares cromosómicos se distribuye solo en tres cromosomas. Ello afecta al emparejamiento de cromosomas durante la meiosis y, por consiguiente, los gametos presentan una alta probabilidad de ser aneuploides.

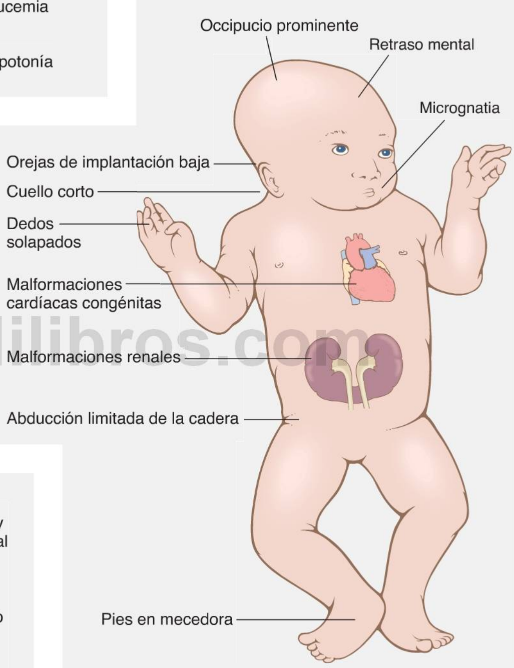
Un 1% aproximadamente de los síndromes de Down son mosaicos, que tienen una mezcla de cromosomas 46 o 47. Este mosaicismo se debe a la falta de separación mitótica del cromosoma 21 durante una fase precoz de la embriogenia. Los síntomas en estos casos son más leves y variables, en función del porcentaje de células anormales. Es evidente que la edad materna no influye en absoluto en los casos de síndrome de Down por translocación o mosaico.

Las características clínicas diagnósticas de este cuadro (perfil aplanado de la cara, fisuras palpebrales oblicuas y pliegues epicánticos; fig. 5-20) se reconocen en general con facilidad, incluso desde el nacimiento. El síndrome de Down es una causa importante de retraso mental grave y un 80% de los afectados tienen un CI de 25-50. Aunque con menor capa-



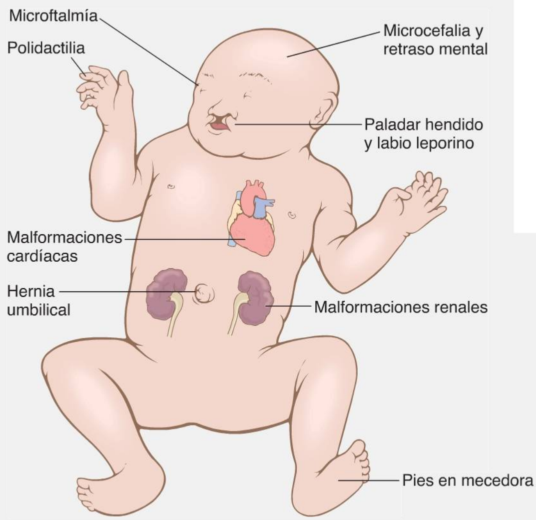
TRISOMÍA 21: SÍNDROME DE DOWN

Incidencia: 1 de cada 700 nacimientos
Cariotipos:
Tipo trisomía 21: 47,XX, +21
Tipo translocación: 46,XX,der(14;21)(q10;q10),+21
Tipo mosaico: 46,XX/47,XX, +21



TRISOMÍA 18: SÍNDROME DE EDWARDS

Incidencia: 1 de cada 8.000 nacimientos
Cariotipos:
Tipo trisomía 18: 47,XX, +18
Tipo mosaico: 46,XX/47,XX, +18



TRISOMÍA 13: SÍNDROME DE PATAU

Incidencia: 1 de cada 15.000 nacimientos
Cariotipos:
Tipo trisomía 13: 47,XX, +13
Tipo translocación: 46,XX,+13,der(13;14)(q10;q10)
Tipo mosaico: 46,XX/47,XX, +13

Figura 5-20 Características clínicas y cariotipos de algunas trisomías autosómicas.

cidad intelectual, es característico que estos niños presenten una actitud afable y dócil, y que, a menudo, parezcan más satisfechos con su vida que sus hermanos normales. Se debe destacar que algunos mosaicos con síndrome de Down sufren alteraciones fenotípicas leves y, con frecuencia, tienen una inteligencia normal o casi normal. Además de las alteraciones del fenotipo y el retraso mental ya comentados, estos pacientes presentan otras características destacadas:

- *Un 40% de los pacientes sufren malformaciones congénitas cardíacas,* sobre todo defectos del cojinete endocárdico, que incluye *ostium primum,* comunicación interauricular, malformaciones de las válvulas auriculoventriculares y comunicación interventricular. Los problemas cardíacos son responsables de la mayoría de las muertes durante la lactancia y primera infancia. Son frecuentes también varias malformaciones congénitas más, como atresias esofágicas y del intestino delgado.
- *Los niños con trisomía 21 muestran un riesgo 10-20 veces mayor de sufrir una leucemia aguda.* Se describen tanto leucemias linfoblásticas agudas como leucemias mieloides agudas. Estas últimas suelen ser leucemias megacarioblásticas agudas.
- Todos los pacientes con trisomía 21 mayores de 40 años sufren *cambios neuropatológicos* característicos de enfermedad de Alzheimer, un trastorno degenerativo cerebral.
- Los pacientes con síndrome de Down presentan *respuestas inmunitarias anormales que les predisponen a sufrir infecciones graves,* sobre todo pulmonares, y también al desarrollo de procesos autoinmunitarios tiroideos. Aunque se han descrito diversas alteraciones que afectan sobre todo a la función de los linfocitos T, la base de estos trastornos inmunológicos no está clara.

A pesar de todos estos problemas, las mejoras de la asistencia médica han prolongado la supervivencia de los pacientes con trisomía 21. En este momento, media de edad de la muerte es de 47 años (no superaba 25 años en 1983).

Aunque el cariotipo y las características clínicas de la trisomía 21 se conocen desde hace décadas, se sabe poco sobre la base molecular del síndrome de Down. A través del estudio de humanos con trisomía parcial del cromosoma 21 y de modelos murinos de trisomía, se ha identificado la región crítica del cromosoma 21 humano implicada en la patogenia. En estos estudios se ha establecido que están implicados varios complejos génicos, cada uno de los cuales es previsible que participe en la misma vía biológica. Por ejemplo, existen 16 genes implicados en la vía energética mitocondrial, varios que parecen influir en el desarrollo del sistema nervioso central y un grupo implicado en el metabolismo del folato. No se sabe cómo se relaciona cada uno de estos grupos de genes con el síndrome de Down. La hipótesis de la dosis de genes asume que las características fenotípicas de la trisomía 21 se relacionan con la sobreexpresión de genes. En realidad, solo un 37% de los genes del cromosoma 21 se sobreexpresan un 150%, mientras que otros muestran grados variables de expresión. La complejidad para conseguir definir los genes concretos implicados en la patogenia del síndrome de Down aumenta por la existencia de varios genes para el ARNmi en el cromosoma 21, que podrían interrumpir la traducción de genes localizados a otros niveles del genoma. Por tanto, a pesar de la disponibilidad del mapa de genes del cromosoma 21, los avances en la comprensión de la base molecular del síndrome de Down siguen siendo lentos.

Se han realizado notables progresos en el diagnóstico molecular prenatal del síndrome de Down. Alrededor del 5-10% del ADN de células libres total en la sangre materna deriva del feto y puede ser identificado mediante marcadores genéticos polimórficos. Utilizando técnicas de secuenciación de última generación, es posible determinar con gran precisión en el ADN fetal la dosis génica de genes del cromosoma 21. Este método se está consolidando como eficaz sistema de diagnóstico prenatal no invasivo de la trisomía 21, así como de otras trisomías.

Otras trisomías

Se han descrito varias trisomías más, como las que afectan a los cromosomas 8, 9, 13, 18 y 22. Solo las trisomías 18 (síndrome de Edwards) y 13 (síndrome de Patau) se producen con suficiente frecuencia para mencionarlas aquí. Como se muestra en la figura 5-20, estos dos procesos comparten varias características cariotípicas y clínicas con la trisomía 21. Por tanto, la mayoría de los casos se producen por una falta de separación en meiosis y se asocian a una copia extra completa de los cromosomas 13 o 18. Al igual que en el síndrome de Down, se describe una asociación con la mayor edad materna, pero a diferencia de lo que sucede en la trisomía 21, las malformaciones son mucho más graves y diversas. En consecuencia, es muy raro que estos lactantes sobrevivan hasta llegar al año de vida. La mayoría fallecen en semanas o meses.

Síndrome por deleción del cromosoma 22q11.2

El síndrome por deleción del cromosoma 22q11.2 incluye un espectro de trastornos secundarios a una pequeña deleción de la banda q11.2 en el brazo largo del cromosoma 22. Este síndrome es bastante frecuente, y afecta a 1 de cada 4.000 nacimientos, pero con frecuencia no se diagnostica porque sus efectos clínicos son variables. Entre ellos destacan *malformaciones cardíacas congénitas, alteraciones del paladar, dismorfias faciales, retraso del desarrollo y diversos grados de inmunodeficiencia de linfocitos T e hipocalcemia.* Previamente se pensaba que estas características clínicas se correspondían con dos trastornos distintos: *síndrome DiGeorge* y *síndrome velocardiofacial.*

Los pacientes con síndrome DiGeorge muestran una hipoplasia del timo, con la consiguiente inmunodeficiencia de linfocitos T (v. capítulo 6), una hipoplasia de paratiroides que produce hipocalcemia, diversas malformaciones cardíacas que afectan al tracto de salida y malformaciones faciales leves. Las características clínicas del llamado «síndrome velocardiofacial» incluyen dismorfia facial (nariz prominente, retrognatia), paladar hendido, malformaciones cardiovasculares y discapacidad para el aprendizaje. Es menos frecuente que estos pacientes presenten también una inmunodeficiencia.

Hasta hace poco no se han apreciado las características clínicas solapadas de estos dos cuadros (p. ej., malformaciones cardíacas y dismorfia facial), ya que esto ocurrió solo cuando se vio que estos dos síndromes en apariencia no relacionados se asociaban a una alteración citogenética parecida. Estudios recientes indican que, además de numerosas malformaciones estructurales, los individuos con el síndrome de deleción 22q11.2 tienen un riesgo especialmente elevado de enfermedades psicóticas, como *esquizofrenia y trastorno bipolar. De hecho, se estima que un 25% de los pacientes adultos con este síndrome desarrollan una esquizofrenia.* Por el contrario, se detectan deleciones de esta región en un 2-3% de los individuos con esquizofrenia de inicio adulto. Además, un 30-35% de los niños afectados presentan un trastorno por déficit de atención e hiperactividad.

El diagnóstico de este proceso se puede sospechar por la clínica, pero solo se puede confirmar mediante la identifica-

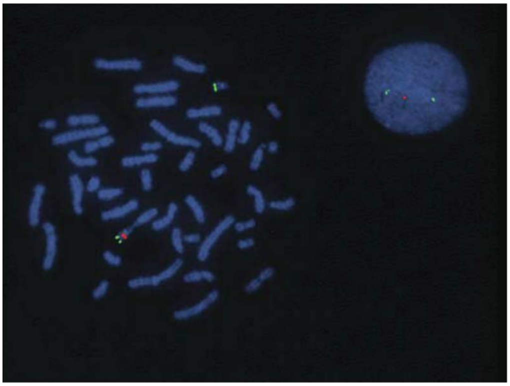


Figura 5-21 Hibridación *in situ* fluorescente de cromosomas en metafase y de una célula en interfase de un paciente con síndrome de DiGeorge que muestra deleción de una sonda situada en el cromosoma 22q11.2. La sonda en 22q11.2 aparece en rojo y la sonda control, localizada en 22q, aparece en verde. La difusión de la metafase muestra un cromosoma 22 con señal verde (sonda control) y señal roja (sonda de 22q11.2). El otro cromosoma 22 muestra hibridación con la sonda control (verde), pero no la señal roja de 22q11.2, puesto que en este cromosoma hay una deleción. Las células en interfase también presentan un patrón de hibridación compatible con la deleción del cromosoma 22q11.2. (Por cortesía del Dr. Stuart Schwartz, Department of Pathology, University of Chicago, Chicago, IL.)

ción de la deleción con FISH (fig. 5-21). Un 90% de los casos diagnosticados de síndrome de DiGeorge y un 80% de los que tienen un síndrome velocardiofacial presentan esta deleción de 22q11.2 cuando se realiza este estudio. Un 30% de los pacientes con malformaciones cardíacas a nivel del troncocono tienen deleciones de esta misma región cromosómica, aunque no presenten las demás características de este síndrome.

La base molecular de este síndrome no se comprende del todo. La región delecionada es amplia (unas 1,5 megabases) e incluye muchos genes. La heterogeneidad clínica con predominio en algunos casos de la inmunodeficiencia (síndrome de DiGeorge) y en otros de la dismorfia y las malformaciones cardíacas posiblemente refleje la posición variable y el tamaño del segmento delecionado en esta región genética. En esta región delecionada se han localizado unos 30 genes candidatos. De ellos, *TBX1*, un factor de transcripción de la caja T, es el que se asocia de forma más estrecha a las características fenotípicas de este síndrome. Este gen se expresa en el mesénquima faríngeo y el fondo de saco endodérmico de los cuales derivan las estructuras faciales, el timo y las paratiroides. Las dianas de *TBX1* incluyen *PAX9*, un gen que controla el desarrollo del paladar, las paratiroides y el timo. Es evidente que existen otros genes que contribuyen a los trastornos conductuales y psiquiátricos que todavía se tienen que identificar.

CONCEPTOS CLAVE

Trastornos citogenéticos que afectan a los autosomas

- El **síndrome de Down** se asocia a una copia adicional de genes en el cromosoma 21, habitualmente por trisomía 21 y, con menor frecuencia, por translocación de material cromosómico extra del cromosoma 21 a otros o por mosaicismo.
- Los pacientes con síndrome de Down presentan retraso mental grave, perfil aplanado de la cara, pliegues epicánticos, malformaciones cardíacas, y elevado riesgo de leucemia e infecciones y de desarrollo prematuro de enfermedad de Alzheimer.
- La deleción de genes en el *locus* cromosómico 22q11.2 da lugar a malformaciones que afectan a la cara, corazón, timo y paratiroides. Los trastornos que provoca son los siguientes:
  - **Síndrome de DiGeorge** (hipoplasia tímica con disminución de la inmunidad mediada por linfocitos T e hipoplasia paratiroidea con hipocalcemia) y
  - Síndrome **velocardiofacial** (cardiopatía congénita que afecta a los infundíbulos, dismorfia facial y retraso del desarrollo).

Trastornos citogenéticos que afectan a los cromosomas sexuales

Las enfermedades genéticas asociadas a cambios de los cromosomas sexuales son mucho más frecuentes que las relacionadas con aberraciones de autosomas. Además, los desequilibrios (exceso o pérdida) de los cromosomas sexuales se toleran mucho mejor que desequilibrios parecidos en los autosomas. En gran medida, esta diferencia se relaciona con dos factores propios de los cromosomas sexuales: 1) la lionización o inactivación de todos los cromosomas X, salvo uno, y 2) la modesta cantidad de material genético que comprende el cromosoma Y. Estas características se comentarán de forma breve en relación con los trastornos ligados a los cromosomas sexuales.

En 1961, Lyon planteó la hipótesis de la inactivación de un cromosoma X, conocida como «hipótesis de Lyon». Se afirma en ella que: *1) solo uno de los cromosomas X está activo a nivel genético; 2) el otro cromosoma X de origen paterno o materno sufre una heteropicnosis y se vuelve inactivo; 3) la inactivación del cromosoma X materno o paterno se produce de forma aleatoria entre todas las células del blastocisto el día 5,5 de vida embrionaria, aproximadamente, y 4) la inactivación del mismo cromosoma X persiste en todas las células derivadas de cada célula precursora.* Por tanto, la inmensa mayoría de mujeres normales son en realidad mosaicos y tienen dos poblaciones de células, una con un cromosoma X materno inactivado y la otra con un cromosoma Y paterno inactivado. Este fenómeno explica por qué las mujeres tienen la misma dosis de genes activos ligados al cromosoma X que los hombres. El X inactivo se puede ver en el núcleo en interfaz como una pequeña masa de coloración oscura en contacto con la membrana nuclear y que se llama corpúsculo de Barr o cromatina X. La base molecular de la inactivación del X depende de un gen único, llamado *XIST*, cuyo producto es un ARN no codificante largo (v. capítulo 1) que se conserva en el núcleo donde «recubre» al cromosoma X a partir del cual se transcribe y que inicia un proceso de silenciamiento de genes mediante la modificación de la cromatina y la metilación del ADN. El alelo *XIST* está apagado en el X activo.

Aunque inicialmente se pensaba que todos los genes del X inactivo estaban «apagados», estudios más recientes demuestran que muchos genes escapan a esta inactivación del X. Los estudios moleculares indican que un 21% de los genes de Xp y un número menor (3%) en Xq escapan de la inactivación del X. Al menos algunos de los genes que se expresan de ambos cromosomas X son importantes para el crecimiento y desarrollo normales. Este concepto viene confirmado por el hecho de que los pacientes con una monosomía del cromosoma X (síndrome de Turner, cromosoma 45,X) presentan alteraciones somáticas y gonadales graves. Si fuera suficiente con una

sola dosis de los genes ligados al cromosoma X, no cabría esperar efecto pernicioso alguno en estos casos. Además, aunque un cromosoma X se inactiva en todas las células durante la embriogenia, se reactiva de forma selectiva en las ovogonias antes de la primera división meiótica. Por tanto, parece que la ovogenia normal necesita ambos cromosomas X.

En relación con el cromosoma Y, se sabe que este cromosoma es suficiente y necesario para el desarrollo de un hombre. **Independientemente del número de cromosomas X, la existencia de un solo Y condiciona el sexo masculino.** El gen que condiciona el desarrollo testicular (*SRY*, región determinante del sexo de Y) está localizado en el brazo corto distal. Durante mucho tiempo se pensó que este era el único gen importante del cromosoma Y. No obstante, estudios recientes sobre el cromosoma Y han identificado una amplia diversidad de familias génicas en la región llamada «específica masculina del cromosoma Y», o MSY, que codifica al menos 75 genes codificantes de proteínas. Se cree que todos ellos son específicos de los testículos y están implicados en la espermatogenia. En relación con ello, todas las deleciones del cromosoma Y están asociadas a azoospermia. Las siguientes características son comunes a todos los trastornos de los cromosomas sexuales.

- En general, los trastornos de los cromosomas sexuales producen problemas crónicos sutiles relacionados con el desarrollo sexual y la fertilidad.
- Los trastornos de los cromosomas sexuales son a menudo de difícil diagnóstico al nacer y muchos se diagnostican en la pubertad.
- En general, cuantos más cromosomas X haya, tanto en hombres como en mujeres, mayor riesgo de retraso mental.

A continuación se resumen los dos trastornos más importantes por aberraciones de los cromosomas sexuales.

Síndrome de Klinefelter

El síndrome de Klinefelter se define como un hipogonadismo masculino que se produce cuando existen dos cromosomas X o más y un cromosoma Y o más. Se trata de uno de los tipos más frecuentes de enfermedad genética que afectan a los cromosomas sexuales y es una de las causas más habituales de hipogonadismo en hombres. La incidencia aproximada de este trastorno es de 1 por cada 660 hombres nacidos vivos.

Es raro que el síndrome de Klinefelter se diagnostique antes de la pubertad, sobre todo porque la alteración testicular no se desarrolla hasta los primeros años de la pubertad. La mayoría de los pacientes muestran una constitución corporal típica que se caracteriza por aumento de la longitud entre las plantas y el hueso púbico, que condiciona un aspecto elongado del cuerpo. Otro rasgo típico es el aspecto eunucoide, con piernas anormalmente largas; testículos pequeños atróficos asociados a menudo a un pene pequeño; y ausencia de características sexuales masculinas secundarias, como voz ronca, barba o distribución masculina del vello púbico. Puede aparecer ginecomastia. El CI medio es algo inferior al normal, pero el retraso mental es infrecuente. Se observa una mayor incidencia de diabetes de tipo 2 y síndrome metabólico, que, a su vez, genera un incremento de la resistencia a la insulina. Curiosamente, se describe prolapso de la válvula mitral en alrededor del 50% de los adultos con síndrome de Klinefelter. Asimismo, se aprecia mayor incidencia de osteoporosis y fracturas, por desequilibrio de las hormonas sexuales.

Debería ser evidente que los rasgos clínicos de este cuadro son variables y el único rasgo constante es el hipogonadismo. Las concentraciones plasmáticas de gonadotropinas, sobre todo de la hormona estimuladora de los folículos, están elevadas de forma constante, mientras que las de testosterona muestran una disminución de gravedad variable. Las concentraciones medias de estradiol plasmático están elevadas por un mecanismo todavía desconocido. La relación entre estrógenos y testosterona determina el grado de feminización en cada caso concreto.

El síndrome de Klinefelter es una causa genética importante de reducción de la espermatogenia e infertilidad masculina. En algunos pacientes se observa una atrofia completa de los túbulos seminíferos, que se sustituyen por sombras colágenas hialinas rosadas. En otros casos se observan túbulos normales mezclados con otros atróficos. En algunos pacientes, todos los túbulos son primitivos y muestran un aspecto embrionario, porque están constituidos por cordones de células que nunca desarrollan una luz central ni consiguen una espermatogenia madura. Las células de Leydig aparecen muy prominentes, por la atrofia y apilamiento de los túbulos y el aumento de las concentraciones de gonadotropinas.

Los pacientes con síndrome de Klinefelter muestran un riesgo aumentado de cáncer de mama (20 veces más frecuente que en hombres normales), tumores de células germinales extragonadales y enfermedades autoinmunitarias, como el lupus eritematoso sistémico.

Este patrón clásico de síndrome de Klinefelter se asocia a un cariotipo 47,XXY (el 90% de los casos). El complemento de cromosomas se debe a la falta de separación durante las divisiones meióticas en las células germinales de uno de los progenitores. La falta de separación materna y paterna en la primera división meiótica se ven implicadas de forma similar. No se encuentran diferencias fenotípicas entre los pacientes que reciben el cromosoma X extra del padre o de la madre. La edad materna está aumentada en los casos asociados a fallos en la ovogenia. Además de este cariotipo clásico, aproximadamente un 15% de los pacientes con síndrome de Klinefelter muestran diversos patrones de mosaico, de los que la mayoría son 46,XY/47,XXY. Otros patrones incluyen 47,XXY/48,XXXY y variaciones de estas combinaciones.

Al igual que sucede en las mujeres normales, todos los cromosomas X menos uno se inactivan en los pacientes con síndrome de Klinefelter. Si esto es así, ¿por qué presentan los pacientes con este trastorno hipogonadismo y las alteraciones asociadas? La explicación estriba en los genes del cromosoma X que escapan a la lionización, y en el patrón de inactivación de dicho cromosoma.

- Un mecanismo patógeno se relaciona con la compensación de dosis no uniforme durante la inactivación del X. En ciertos casos, alrededor del 15% de los genes ligados al cromosoma X eluden la inactivación. Así pues, hay una cantidad adicional de estos genes, en comparación con la de los hombres normales, en los que solo una copia de X es activa y, según parece, la «sobreexpresión» de uno o más de estos genes provoca hipogonadismo.
- Un segundo mecanismo implica al gen que codifica el receptor de andrógenos, a través del cual la testosterona media sus efectos. El gen del receptor de andrógenos se localiza en el cromosoma X y contiene repeticiones CAG (trinucleótidos) altamente polimorfas. La respuesta funcional del receptor ante cualquier cantidad de andrógenos es determinada, en parte, por el número de repeticiones CAG, ya que los receptores con repeticiones CAG más cortas son más sensibles a los andrógenos que los que presentan repeticiones CAG largas. En los pacientes con síndrome de Klinefelter se produce una inactivación preferencial del cro-

mosoma X que es portador del alelo del receptor de andrógenos con la repetición CAG más corta. En hombres XXY con bajas concentraciones de testosterona, la expresión de receptores de andrógenos con repeticiones CAG largas exacerba el hipogonadismo y parece responsable de ciertos aspectos del fenotipo, como el pequeño tamaño del pene.

Síndrome de Turner

El síndrome de Turner se debe a una monosomía completa o parcial del cromosoma X y se caracteriza principalmente por el hipogonadismo en pacientes con fenotipo femenino. Es la alteración de los cromosomas sexuales más frecuente en las mujeres y afecta aproximadamente a una de cada 2.500 recién nacidas vivas.

Con los métodos citogenéticos convencionales, se describen tres tipos de alteraciones del cariotipo en individuos con síndrome de Turner:

- *Aproximadamente un 57% muestran la ausencia de todo el cromosoma X, lo que genera un cariotipo 45,X.* Del 43% restante, un tercio (aproximadamente 14%) presentan alteraciones estructurales de los cromosomas X y dos tercios (29%) son mosaicos.
- *La característica común de las alteraciones estructurales es que producen una monosomía parcial del cromosoma X.* En orden de frecuencia, las alteraciones estructurales del cromosoma X incluyen: 1) un isocromosoma del brazo largo 46,X,i(X)(q10), que determina la pérdida del brazo corto; 2) deleción de porciones de los dos brazos, el corto y el largo, que determina la formación de un cromosoma en anillo, 46,X,r(X), y 3) deleción de porciones del brazo corto o largo, 46X,del(Xq) o 46,X,del(Xp).
- *Los pacientes con mosaicos muestran una población de células 45,X junto con uno o dos tipos más de células de cariotipo normal o anormal.* Ejemplos de cariotipos de las mujeres con un Turner de tipo mosaico son los siguientes: 1) 45,X/46,XX; 2) 45,X/46,XY; 3) 45,X/47,XXX, o 4) 45,X/46,X,i(X)(q10). Los estudios indican que la prevalencia de mosaicismos en el síndrome de Turner puede ser muy superior al 30% detectado con estudios citogenéticos convencionales. El uso de técnicas más sensibles, hace que la prevalencia de síndrome de Turner por mosaico aumente hasta un 75%. Dado que el 99% de los fetos con un cariotipo aparente 45,X no son viables, muchos autores consideran que realmente no existen síndromes de Turner no mosaicos. Aunque este tema se discute, es importante darse cuenta de la heterogeneidad cariotípica ligada al síndrome de Turner, porque es responsable de notables variaciones en el fenotipo. En los pacientes en los que existe una elevada proporción de células 45,X, los cambios fenotípicos son más graves que en los pacientes que tienen un mosaicismo detectable. Estos últimos pueden mostrar un fenotipo caso normal y cursar solo con amenorrea primaria.

Entre el 5 y el 10% de los pacientes con síndrome de Turner presentan secuencias del cromosoma Y, bien como cromosoma completo (p. ej., cariotipo 45,X/46,XY) o como fragmentos de cromosomas Y translocados en otros cromosomas. Estos pacientes están expuestos a mayor riesgo de sufrir un tumor gonadal (gonadoblastoma).

Los pacientes afectados de forma más grave suelen consultar durante la lactancia por edema del dorso de las manos y pies secundario a estasis venosa y en ocasiones por *edema de la nuca.* Este último se explica por la existencia de linfáticos muy distendidos, que dan lugar al denominado higroma quístico (v. capítulo 10). Conforme estos lactantes se van desarrollando, el edema desaparece, pero suele determinar un *cuello alado* bilateral con laxitud persistente de la piel de la nuca. También son frecuentes las *malformaciones cardíacas congénitas,* que se describen en un 25-50% de los casos. Las malformaciones cardiovasculares izquierdas, sobre todo coartación preductal de la aorta y válvula aórtica bicúspide, son las alteraciones más frecuentes. *Las malformaciones cardiovasculares son la causa más frecuente de mortalidad aumentada en los niños* con síndrome de Turner.

Las características clínicas más importantes en el adolescente y adulto se muestran en la figura 5-22. En la pubertad *no se desarrollan las características sexuales secundarias normales.* Los genitales externos siguen siendo infantiles, el desarrollo mamario resulta inadecuado y el paciente tiene poco vello púbico. La situación mental de estos pacientes suele ser normal, pero se han descrito defectos sutiles del procesamiento de información no verbal de tipo visual y espacial. Para establecer el diagnóstico en adultos, resulta especialmente importante la talla baja (no suele superar 150 cm de altura) y la amenorrea. *El síndrome de Turner es la causa más importante de amenorrea primaria*, siendo responsable de un tercio de todos los casos. Por motivos no aclarados, un 50% de los pacientes desarrollan autoanticuerpos que reaccionan frente al tiroides, y hasta la mitad sufren un hipotiroidismo clínico. También resulta misteriosa la existencia de intolerancia a la glucosa, obesidad y resistencia a la insulina en una minoría de los pacientes. Esto último resulta de importancia, porque la resistencia a la insulina empeora con la hormona del crecimiento, usada con frecuencia dentro del tratamiento de estos enfermos.

La patogenia molecular del síndrome de Turner no se comprende del todo, pero los estudios han empezado a aclararla. En alrededor del 75% de los casos, el cromosoma X es de origen materno, lo que indica que hay una anomalía en la gametogenia paterna. Como se comentó antes, los dos cromosomas X se encuentran activos durante la ovogenia y resultan esenciales para el desarrollo ovárico normal. Durante el desarrollo fetal normal, los ovarios llegan a contener hasta 7 millones de ovocitos. Los ovocitos desaparecen de forma gradual y en el momento de la menarquia solo quedan unos 400.000, y en la menopausia menos de 10.000. En el síndrome de Turner, los ovarios fetales se desarrollan con normalidad al principio de la embriogenia, pero la ausencia del segundo cromosoma X condiciona una pérdida acelerada de ovocitos, que llega a ser completa a los 2 años de edad. En cierto sentido, «la menopausia se produce antes de la menarquia», y los ovarios quedan convertidos en unas hebras fibrosas atróficas sin óvulos ni folículos *(cintillas ováricas).* Dado que los pacientes con síndrome de Turner también sufren otras alteraciones (no gonadales), se supone que algunos genes implicados en el desarrollo y crecimiento normales de los tejidos somáticos se deben localizar también en el cromosoma X. Entre los genes implicados en el fenotipo Turner se encuentra el gen homeocaja *(homeobox)* de la talla baja *(SHOX)* situado en Xp22.33. Este es uno de los genes que sigue activo en ambos cromosomas X y tiene un homólogo activo en el brazo corto del cromosoma Y. Por tanto, los hombres y mujeres normales tienen dos copias de este gen. La haploinsuficiencia de *SHOX* da lugar a talla baja. De hecho, las deleciones del gen *SHOX* se describen en un 2-5% de los niños normales de talla baja. De acuerdo con su papel como regulador crítico del crecimiento, el gen *SHOX* se expresa durante la vida fetal en las placas de crecimiento de varios huesos largos, como el radio, el cúbito, la tibia y el peroné. También se expresa en el primer y segundo arcos faríngeos.

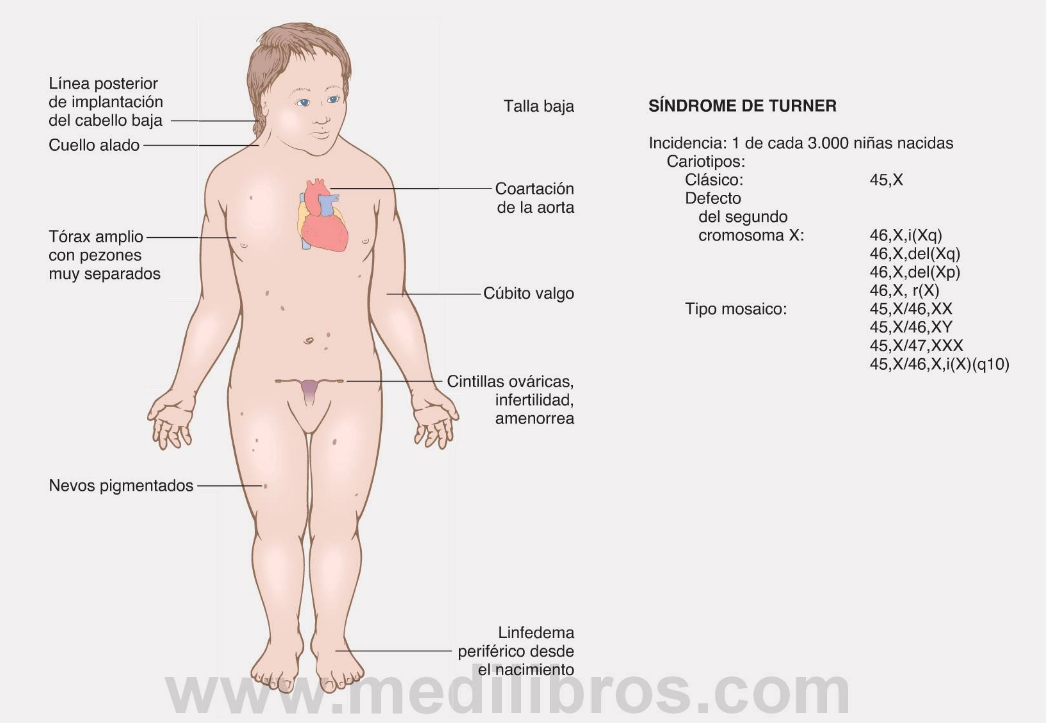


Figura 5-22 Características clínicas y cariotipos del síndrome de Turner.

Igual que la pérdida de *SHOX* se asocia siempre a talla baja, el exceso de copias de este gen se asocia a talla alta. Aunque la haploinsuficiencia de *SHOX* puede explicar la falta de crecimiento en el síndrome de Turner, no puede explicar otras características clínicas, como las malformaciones cardíacas y los trastornos endocrinos. Es evidente que también deben estar implicados otros genes localizados en el cromosoma X.

Hermafroditismo y seudohermafroditismo

El problema de la ambigüedad sexual resulta extremadamente complejo y solo es posible realizar aquí algunas observaciones limitadas; si se desean más detalles, consulten fuentes especializadas. El estudiante de medicina no se sorprenderá de la afirmación de que el sexo de un individuo se puede definir a varios niveles. El *sexo genético* viene determinado por la presencia o ausencia del cromosoma Y. Independientemente del número de cromosomas X de un individuo, un cromosoma Y único determina el desarrollo testicular y el sexo genético masculino. Las gónadas inicialmente indiferentes de los embriones femeninos y masculinos tienen una tendencia inherente a la feminización, salvo que se vean influidas por factores masculinizantes dependientes del cromosoma Y. El *sexo gonadal* depende de las características histológicas de las gónadas. El *sexo ductal* depende de la existencia de derivados de los conductos de Müller o Wolff. El *sexo genital* o *fenotípico* se basa en el aspecto de los genitales externos. Se dice que existe ambigüedad sexual cuando existe discrepancia entre estos distintos criterios de determinación del sexo.

El término hermafrodita verdadero alude a la existencia de tejido testicular y ovárico. Por el contrario, el seudohermafrodita es un desacuerdo entre el sexo fenotípico y gonadal (es decir, un seudohermafrodita femenino tiene ovarios y genitales externos masculinos y uno masculino tiene tejido testicular con genitales de tipo femenino). Las bases genéticas de estos trastornos son muy variables y trascienden el ámbito de este análisis.

CONCEPTOS CLAVE

Trastornos citogenéticos que afectan a los cromosomas sexuales

- En las mujeres, un cromosoma X, materno o paterno, se inactiva aleatoriamente durante el desarrollo (hipótesis de Lyon).
- En el **síndrome de Klinefelter,** hay dos o más cromosomas X con un cromosoma Y por falta de separación de los cromosomas sexuales. Los pacientes presentan atrofia testicular, esterilidad, reducción del vello corporal, ginecomastia y constitución eunucoide. Es la causa más común de esterilidad masculina.
- En el **síndrome de Turner,** hay monosomía parcial o completa de los genes del brazo corto del cromosoma X, generalmente por ausencia de un cromosoma X (45,X) y, con menor frecuencia, por mosaicismo o deleciones que afectan al brazo corto del cromosoma X. Los rasgos clínicos característicos son talla baja, cuello alado, cúbito valgo, malformaciones cardiovasculares, amenorrea, ausencia de características sexuales secundarias y ovarios fibróticos.

Trastornos monogénicos de herencia no clásica

Cada vez resulta más evidente que la transmisión de algunos trastornos monogénicos no sigue los principios mendelianos clásicos. Este grupo de cuadros se pueden clasificar en cuatro tipos:

- Enfermedades causadas por mutaciones en repeticiones de trinucleótidos.
- Trastornos causados por mutaciones en los genes mitocondriales.
- Trastornos asociados a la impronta genómica.
- Trastornos asociados a mosaicismo gonadal.

A continuación, se describen las características clínicas y moleculares de los trastornos monogénicos, que representan ejemplos de estos patrones de herencia no clásicos.

Enfermedades causadas por mutaciones en secuencias repetidas de trinucleótidos

La expansión de las repeticiones de trinucleótidos es una importante causa genética de enfermedad humana, particularmente de trastornos neurodegenerativos. El descubrimiento en 1991 de las repeticiones de trinucleótidos en expansión como causa del síndrome del cromosoma X frágil marcó un hito en la genética humana. Desde aquel momento, se ha conseguido determinar que el origen de unas 40 enfermedades humanas (tabla 5-8) se relaciona con repeticiones de nucleótidos inestables, y este número sigue aumentando. Algunos principios generales que se aplican a este tipo de enfermedades son:

- Las mutaciones causantes se asocian a la expansión de una serie de trinucleótidos que suelen compartir los nucleótidos G y C. En todos los casos, el ADN es inestable y la expansión de estas repeticiones por encima de un determinado umbral altera la función del gen en distintos aspectos, según se comenta más adelante. En los últimos años, se han observado enfermedades asociadas a tetra-, penta- y hexanucleótidos inestables, estableciéndose como mecanismos fundamentales de los trastornos neuromusculares.
- La tendencia a expandirse depende en gran medida del sexo del padre transmisor. En el síndrome del cromosoma X frágil, las expansiones se producen durante la ovogenia, mientras que en la enfermedad de Huntington la enfermedad se produce en la espermatogenia.
- Hay tres mecanismos clave a través de los cuales las repeticiones inestables provocan enfermedad: 1) *Pérdida de función* del gen afectado, típicamente por silenciamiento de la transcripción, como en el síndrome del cromosoma X frágil. En estos casos, las repeticiones se localizan, en general, en regiones no codificantes. 2) *Ganancia de función tóxica,* por alteraciones de estructura de las proteínas, como en la enfermedad de Huntington y las ataxias espinocerebelosas. En esos casos, las expansiones se encuentran en regiones codificantes de los genes. 3) *Ganancia de función tóxica mediada por ARNm,* como la que se observa en el síndrome de temblor y ataxia asociado al cromosoma X frágil. Al igual que en el síndrome del cromosoma X frágil, se ven afectadas las partes no codificantes del gen (fig. 5-23).

Los mecanismos patogénicos de los trastornos causados por mutaciones que afectan a las regiones codificantes parecen distintos de los asociados a las expansiones de regiones no codificantes. En las primeras se suelen implicar tripletes CAG repetidos que codifican tractos de poliglutamina en las proteínas correspondientes. Estas «enfermedades de poliglutaminas» se caracterizan por una degeneración neurológica progresiva, que aparece de forma sorprendente en edades medias de la vida. Las expansiones de poliglutamina determinan una ganancia de función tóxica, de forma que la proteína anormal puede interferir con la función de la proteína normal (una actividad negativa dominante) o adquirir una nueva actividad tóxica fisiopatológica. No se comprende del todo el mecanismo mediante el cual las proteínas con expansión de poliglutamina producen la enfermedad. En la mayor

Tabla 5-8 Ejemplos de trastornos por repeticiones de trinucleótidos

					Número de repeticiones	
Enfermedad	Gen	*Locus*	Proteína	Repetición	Normal	Enfermedad
Expansiones que afectan a regiones no codificantes						
Síndrome del cromosoma X frágil	*FMRI (FRAXA)*	Xq27.3	Proteína FMR-1 (FMRP)	CGG	6-55	55-200 (pre); > 230 (completa)
Ataxia de Friedreich	*FXN*	9q21.1	Frataxina	GAA	7-34	34-80 (pre); > 100 (completa)
Distrofia miotónica	*DMPK*	19q13.3	Proteína cinasa de la distrofia miotónica (DMPK)	CTG	5-37	34-80 (pre); > 100 (completa)
Expansiones que afectan a regiones codificantes						
Atrofia espinobulbar muscular (enfermedad de Kennedy)	*AR*	Xq12	Receptor de andrógenos (AR)	CAG	9-36	38-62
Enfermedad de Huntington	*HTT*	4p16.3	Huntingtina	CAG	6-35	36-121
Atrofia dentadorrubral palidoluisina (síndrome Haw River)	*ATNL*	12p13.31	Atrofina 1	CAG	6-35	49-88
Ataxia espinocerebelosa de tipo 1	*ATXN1*	6p23	Ataxina 1	CAG	6-44	39-82
Ataxia espinocerebelosa de tipo 2	*ATXN2*	12q24.1	Ataxina 2	CAG	15-31	36-63
Ataxia espinocerebelosa de tipo 3 (enfermedad de Machado-Joseph)	*ATXN3*	14q21	Ataxina 3	CAG	12-40	55-84
Ataxia espinocerebelosa de tipo 6	*CACNA2A*	19p13.3	Subunidad α_{1A} de los canales del calcio dependientes de voltaje	CAG	4-18	21-33
Ataxia espinocerebelosa de tipo 7	*ATXN7*	3p14.1	Ataxina 7	CAG	4-35	37-306

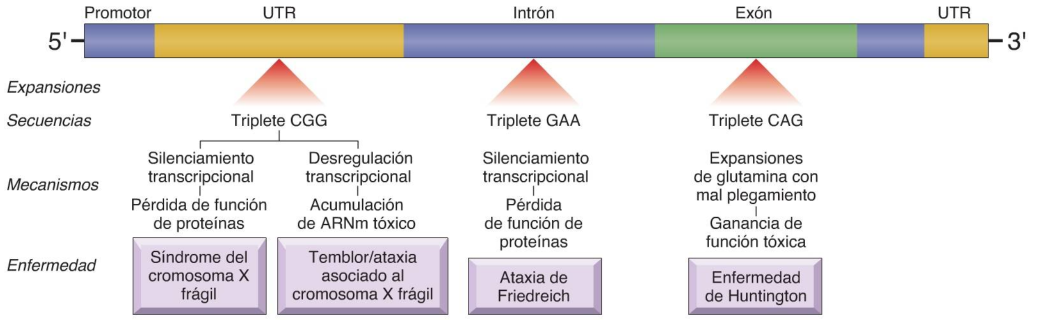


Figura 5-23 Lugares de expansión y secuencia afectada en algunas enfermedades seleccionadas debidas a mutaciones por repetición de nucleótidos. UTR, región no traducida.

parte de los casos, las proteínas están mal plegadas y tienden a agregarse; los agregados pueden suprimir la transcripción de otros genes, provocando disfunción mitocondrial o activar la respuesta de estrés ante proteínas no plegadas, con la consiguiente apoptosis (v. capítulo 1). *Una característica morfológica de estas enfermedades es la acumulación de proteínas mutantes agregadas en grandes inclusiones intranucleares.* Mientras que la formación de agregados es común a numerosas «enfermedades de la poliglutamina», la evidencia de la función tóxica directa de los agregados no es generalizada. De hecho, algunos observadores consideran que la agregación puede resultar protectora por secuestro de las proteínas mal plegadas. Otros modelos de patogenia implican efectos anterógrados mediados por fragmentos proteolíticos del fragmento de poliglutamina. Aún es necesario saber mucho más antes de poder desarrollar estrategias terapéuticas.

Síndrome del cromosoma X frágil y síndrome de temblor/ataxia asociado al cromosoma X frágil

El síndrome del cromosoma X frágil es el prototipo de enfermedad en la que la mutación se caracteriza por una secuencia repetida larga de tres nucleótidos. Aunque la secuencia de nucleótidos específica que sufre la amplificación es distinta en los 20 trastornos que se incluyen dentro de este grupo, en la mayoría de los casos las secuencias afectadas comparten los nucleótidos guanina (G) y citosina (C). A continuación se describen las características clínicas y el patrón de herencia del síndrome del cromosoma X frágil, para después analizar la lesión molecular responsable del proceso. Los demás trastornos de este grupo se tratan en otras partes de esta obra. Aunque diferenciados, el síndrome del cromosoma X frágil y el de temblor/ataxia asociado al cromosoma X frágil comparten rasgos comunes, por lo que se analizan conjuntamente.

El síndrome del cromosoma X frágil es la segunda causa genética más frecuente de retraso mental después del síndrome de Down. Es causado por una mutación trinucleotídica en el gen del retraso mental familiar 1 *(FMR1).* Tiene una frecuencia de 1 por cada 1.550 hombres afectados y 1 por cada 8.000 mujeres, y se caracteriza por una anomalía citogenética inducible del cromosoma X en el área del gen *FMR1.* La alteración citogenética fue descubierta como discontinuidad de la tinción o como constricción en el brazo largo del cromosoma X cuando se cultivan las células en un medio con carencia de folato. Dado que parece que el cromosoma estuviera «roto» en este punto, se le llama *sitio frágil* (fig. 5-24). En el genoma humano se han identificado más de 100 «sitios frágiles» de significado desconocido; muchos de ellos están presentes en personas normales.

En el síndrome del cromosoma X frágil, los hombres afectados muestran *retraso mental* con un CI entre 20 y 60. Expresan un fenotipo característico que incluye *cara larga con mandíbula grande, orejas grandes evertidas* y *testículos grandes (macroorquidia).* Las articulaciones hiperextensibles, el paladar alto ojival y el prolapso de la válvula mitral descrito en algunos pacientes se parece a los trastornos del tejido conjuntivo. Sin embargo, estas alteraciones físicas y otras descritas en este cuadro no se reconocen siempre, y en algunos casos son muy sutiles. *La característica más distintiva es la macroorquidia, que se observa al menos en un 90% de los hombres pospuberales afectados.*

Igual que sucede en todos los trastornos ligados al cromosoma X, el síndrome del cromosoma X frágil afecta a los hombres. Sin embargo, el análisis de varias familias muestra algunos patrones de transmisión que no se asocian típicamente a otros trastornos recesivos ligados al cromosoma X (fig. 5-25). Entre ellos se incluyen:

- *Hombres portadores:* un 20% de los hombres que son portadores conocidos mediante el análisis del árbol genealógico y las pruebas moleculares de la mutación del cromosoma X frágil son normales a nivel clínico y citogenético. Dado que los hombres portadores transmiten este rasgo a través de todas sus hijas (que tienen un fenotipo normal) a los nietos afectados, se llaman *hombres normales transmisores.*
- *Mujeres afectadas:* afecta a un 30-50% de las mujeres portadoras (es decir, tienen retraso mental), un número muy superior al que se encuentra en los demás trastornos recesivos ligados al cromosoma X.
- *Riesgo de efectos fenotípicos:* el riesgo depende de la posición del individuo dentro del árbol genealógico. Por ejemplo, los hermanos varones de un hombre transmisor tienen un

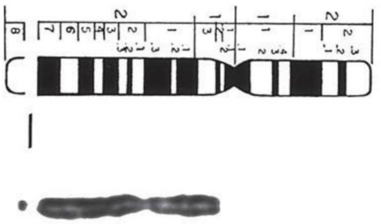


Figura 5-24 Cromosoma X frágil, que se reconoce como una solución de continuidad en la tinción. (Por cortesía de la Dra. Patricia Howard-Peebles, University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, TX.)

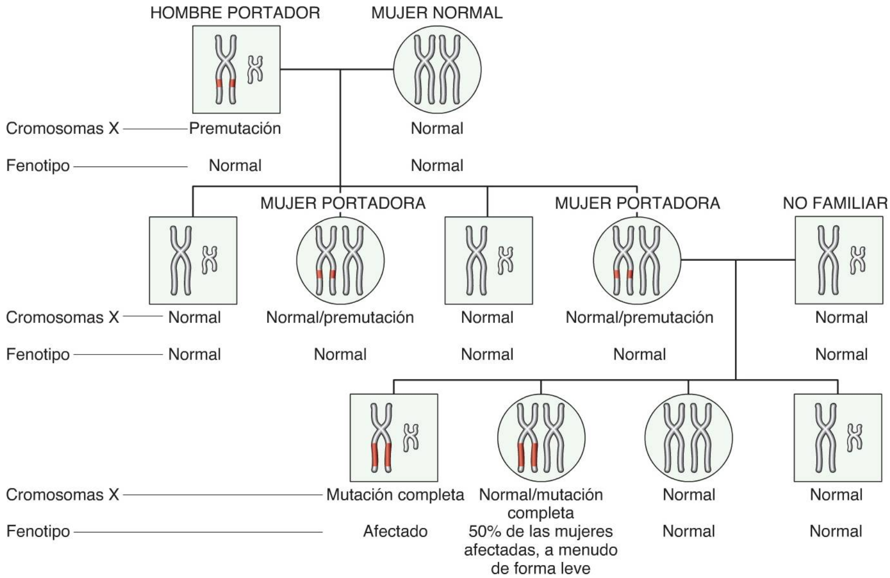


Figura 5-25 Árbol genealógico de síndrome del cromosoma X frágil. Obsérvese que en la primera generación todos los hijos varones son normales y todas las mujeres son portadoras. Durante la ovogenia, en la mujer portadora se produce una expansión de la premutación a una mutación completa; por tanto, en la generación siguiente todos los hombres que heredan el cromosoma X con la mutación completa se afectan. Sin embargo, solo el 50% de las mujeres que heredan la mutación completa se afectan y de forma leve. (Por cortesía de la Dra. Nancy Schneider, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, TX.)

riesgo de sufrir retraso mental del 9%, mientras que los nietos de los hombres transmisores tienen un riesgo del 40%.

- *Anticipación:* este fenómeno consiste en que las características clínicas del síndrome del cromosoma X frágil empeoran con cada generación sucesiva, como si la mutación fuera cada vez más grave cuando se transmite de un hombre a sus nietos y bisnietos varones.

El primer avance en la resolución de estos fenómenos poco frecuentes fueron los estudios de ligamiento, que localizaron la mutación responsable de esta enfermedad en el Xq27.3, dentro de una región alterada a nivel citogenético. En esta región se encuentra el gen *FMR1,* caracterizado por múltiples secuencias CGG repetidas en la región 5′, que no se traduce. En la población normal, el número de repeticiones CGG es pequeño, entre 6 y 55 (media, 29). La existencia de síntomas clínicos y un sitio frágil identificable con técnicas citogenéticas se debe a la amplificación de estas repeticiones CGG. Por tanto, los valores transmisores normales y las mujeres portadoras tienen entre 55 y 200 repeticiones CGG. Las expansiones de este tamaño se llaman *premutaciones.* Por el contrario, los individuos afectados muestran una expansión muy grande de esta región (200-4.000 repeticiones, o *mutaciones completas*). Se cree que las mutaciones completas se deben a una mayor amplificación de las repeticiones CGG observadas en la premutación. El desarrollo de este proceso es bastante peculiar. Los hombres portadores transmiten estas repeticiones a sus descendientes con pequeños cambios en el número de estas. Cuando se transmite la premutación por una mujer portadora, se produce una gran probabilidad de una amplificación espectacular de las repeticiones CGG, que es responsable del retraso mental en la mayoría de los descendientes hombres y un 50% de las mujeres. Por tanto, *parece que durante el proceso de la ovogenia, pero no durante la espermatogenia, las premutaciones pueden convertirse en mutaciones por amplificación de las repeticiones de tripletes.* Esto explicaría el patrón extraño de herencia, de forma que existe un riesgo mucho mayor de retraso mental en los nietos de los hombres transmisores que en sus hermanos, porque los nietos tienen riesgo de heredar una premutación de su abuelo que se amplifica a una «mutación completa» en los óvulos de sus madres. En comparación, los hermanos de los hombres transmisores, que ocupan estratos más altos en el árbol genealógico, tienen un riesgo menor de sufrir una mutación completa. Estos detalles moleculares también explican de forma satisfactoria la anticipación, un fenómeno observado por los genetistas clínicos, pero que los genetistas moleculares no se creyeron hasta que descubrieron las mutaciones de repeticiones de tripletes. No está claro por qué solo un 50% de las mujeres con la mutación completa sufren la enfermedad clínica. Parece posible que en las afectadas se observe una lionización desfavorable (es decir, una frecuencia de células con actividad del cromosoma X portador de la mutación más alta).

La base molecular del retraso mental y otros cambios somáticos se relaciona con la pérdida de función de la proteína del retraso mental familiar (FMRP). Como se ha comentado antes, el gen *FMR1* normal contiene hasta 55 repeticiones CGG en su extremo 5′ no traducido. Cuando las repeticiones de trinucleótidos en el gen *FMR1* superan 230, el ADN de toda la región del gen se metila de forma anormal. La metilación se extiende en sentido proximal hasta afectar a la región promotora del gen, y esto se traduce en una supresión de la transcripción de *FMR1.* La ausencia consiguiente de FMRP se considera responsable de los cambios fenotípicos.

FMRP es una proteína citoplásmica expresada de forma amplia, sobre todo en el encéfalo y el testículo, que son los dos

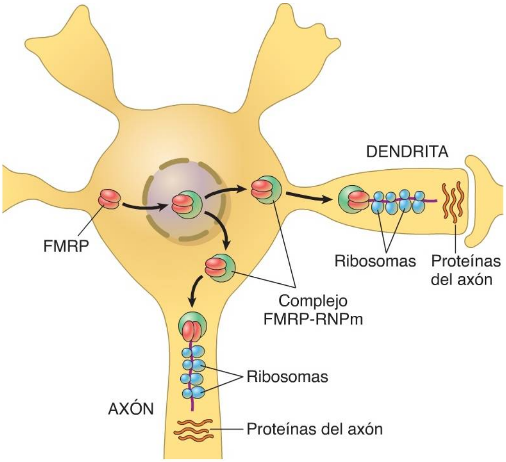


Figura 5-26 Modelo para la acción de la proteína de retraso mental familiar (FMRP) en las neuronas. RNPm, ribonucleoproteína mensajera. (Adaptado de Hin P, Warren ST: New insights into fragile X syndrome: from molecules to neurobehavior. Trends Biochem Sci 28:152, 2003.)

órganos más afectados por este cuadro. Las funciones propuestas para ella son las siguientes:

- *FMRP se une selectivamente al ARNm asociado a polisomas y regula su transporte intracelular a las dendritas*. Se une a aproximadamente el 4% del ARNm encefálico de los mamíferos. A diferencia de lo que sucede en otras células, en las neuronas, la síntesis de proteínas se produce tanto en el citoplasma perinuclear como en las espinas dendríticas. FMRP de nueva formación se transloca al núcleo, donde se ensambla en un complejo que contiene transcritos de ARNm específicos. Los complejos FRMP-ARNm son, a continuación, exportados al citoplasma, desde donde son transportados a las dendritas, cerca de las sinapsis neuronales (fig. 5-26). Como cabía prever, solo los ARNm que codifican las proteínas reguladoras de la función sináptica están sujetos al transporte a cargo de las FMRP.
- *FMRP es un regulador de la traducción*. En las uniones sinápticas, FMRP suprime la síntesis de proteínas a partir de los ARNm ligados en respuesta a la transmisión de señales a través de los receptores del glutamato metabótropos de tipo I (mGlu-R). Así pues, en el síndrome del cromosoma X frágil, una reducción de FMRP da lugar a aumento de la traducción de los ARNm unidos a nivel de las uniones sinápticas. Este desequilibrio produce cambios permanentes de la actividad sináptica y, en último término, retraso mental.

Aunque la constatación de un cariotipo anormal permitió identificar este trastorno, la detección mediante PCR de las repeticiones es actualmente el método de elección para el diagnóstico.

Temblor/ataxia asociado al cromosoma X. **Aunque inicialmente se presumieron inocuas, las premutaciones CGG en el gen *FMR1* pueden causar una enfermedad fenotípicamente diferenciada del síndrome del cromosoma X frágil mediante un mecanismo distinto que implica una «ganancia de función» tóxica.** Una década después del descubrimiento de que las expansiones de las repeticiones de CGG causan el síndrome del cromosoma X frágil, se confirmó que alrededor del 20% de las mujeres portadoras de premutación (mujeres portadoras) padecen insuficiencia ovárica prematura (antes de los 40 años), y más del 50% de los hombres portadores (hombres transmisores) experimentan un síndrome neurodegenerativo progresivo, que comienza en la sexta década de vida. Dicho síndrome, conocido como de *temblor/ataxia asociado al cromosoma X frágil,* se caracteriza por temblores intencionales y ataxia cerebelosa, y puede evolucionar a parkinsonismo.

¿Cómo provocan la enfermedad las premutaciones? En estos pacientes, el gen *FMR1*, en vez de ser metilado y silenciado, se sigue transcribiendo. Los ARNm de *FMR1* que contienen CGG así formados son «tóxicos». Se acumulan en el núcleo y forman inclusiones intranucleares. En este proceso, el ARNm agregado recluta proteínas de unión a ARN. Probablemente, el secuestro de estas proteínas en localizaciones anómalas dé lugar a episodios tóxicos para la célula. En los últimos años, los ARNm con ganancia de función tóxica como mecanismo de lesión tisular se han relacionado también con ciertas distrofias musculares miotónicas.

CONCEPTOS CLAVE

Síndrome del cromosoma X frágil

- La ampliación patológica de las repeticiones de trinucleótidos causa pérdida de función (síndrome del cromosoma X frágil) o mutaciones con ganancia de función (enfermedad de Huntington). La mayoría de ellas provocan trastornos neurodegenerativos.
- El síndrome del cromosoma X frágil se debe a pérdida de función del gen *FMR1* y se caracteriza por retraso mental, macroorquidia y rasgos faciales anómalos.
- En la población normal hay de 29 a 55 repeticiones de CGG en el gen *FMR1*. Los genomas de los hombres y mujeres portadores contienen premutaciones con entre 55 y 200 repeticiones de CGG, que pueden expandirse hasta 4.000 (mutaciones completas) durante la ovogenia. Cuando las mutaciones completas se transmiten a la descendencia, se produce el síndrome del cromosoma X frágil.
- El temblor/ataxia asociado al cromosoma X frágil, debido a la expresión del gen *FMR1* que porta una premutación, se desarrolla en algunos hombres y mujeres. La acumulación del ARNm correspondiente en el núcleo induce unión y secuestro de ciertas proteínas esenciales para la función neuronal normal.

Mutaciones en genes mitocondriales: neuropatía óptica hereditaria de Leber

La mayoría de los genes se localizan dentro de los cromosomas en el núcleo celular y se heredan siguiendo el patrón mendeliano clásico. Sin embargo, existen varios genes mitocondriales, que se heredan mediante un mecanismo bastante distinto. *Un rasgo propio del ADNmt es la herencia materna*. Este rasgo se explica porque los óvulos contienen numerosas mitocondrias dentro de su abundante citoplasma, mientras que los espermatozoides contienen pocas o ninguna. Por eso, el complemento de ADNmt del cigoto deriva por completo del óvulo. Las madres transmiten el ADNmt a todos sus descendientes, tanto hombres como mujeres; sin embargo, solo las hijas, y no los hijos, lo transmiten a su propia descendencia (fig. 5-27). La herencia mitocondrial tiene otras características, entre ellas:

- El ADNmt humano contienen 37 genes, de los que 22 se transcriben en ARN de transferencia y dos en ARN ribosó-

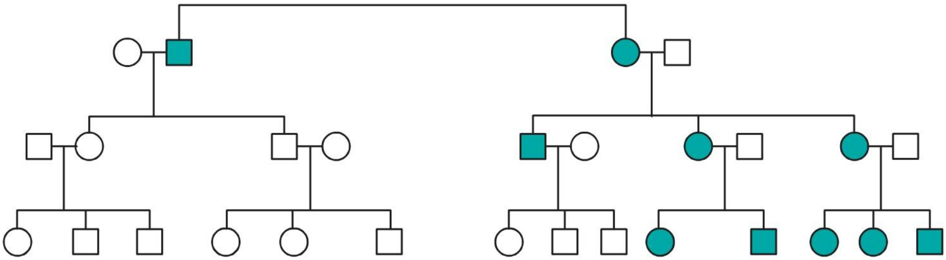


Figura 5-27 Árbol genealógico de la neuropatía hereditaria óptica de Leber, un trastorno asociado a una mutación del ADN mitocondrial. Obsérvese que todos los descendientes del hombre afectado (cuadrados sombreados) son normales, mientras que todos los hijos (hombres y mujeres) de la mujer afectada (círculos sombreados) sufren la enfermedad en un grado variable, como se ha comentado en el texto.

mico. Los otros 13 genes codifican subunidades de enzimas de la cadena respiratoria. Como el ADNmt codifica enzimas implicadas en la fosforilación oxidativa, las mutaciones que afectan a estos genes tienen un efecto negativo, sobre todo en órganos muy dependientes de la fosforilación oxidativa, como el sistema nervioso central, el músculo esquelético, el músculo cardíaco, el hígado y los riñones.

- Cada mitocondria dispone de miles de copias de ADNmt y, de forma típica, las mutaciones perniciosas de ADNmt afectan a algunas de estas copias, pero no a todas. Por tanto, los tejidos y los individuos pueden ser portadores de un ADNmt mutante y de tipo nativo, una situación llamada *heteroplasmia*. Una cantidad mínima de ADNmt mutante en una célula o tejido antes de que la disfunción oxidativa determine una enfermedad. Esto se llama «efecto umbral». No es sorprendente que este umbral se alcance más fácilmente en los tejidos con actividad metabólica mencionados antes.
- Durante la división celular, las mitocondrias y el ADN que contiene se distribuyen de forma aleatoria a las células hijas. Por tanto, cuando una célula que contiene ADNmt normal y mutante se divide, el porcentaje de ADNmt mutante y normal en estas células hijas será muy variable. Por tanto, la expresión de los trastornos asociados a mutaciones del ADNmt es muy variable.

Las enfermedades asociadas a herencia mitocondrial son infrecuentes y, como se ha comentado antes, muchas de ellas afectan al sistema neuromuscular. La *neuropatía óptica hereditaria de Leber* es un prototipo de este tipo de procesos. Se trata de una enfermedad neurodegenerativa que se manifiesta con una pérdida bilateral y progresiva de la visión central. La alteración visual se percibe por vez primera entre los 15 y 35 años y al final produce ceguera. En algunas familias se identifican también defectos de la conducción cardíaca y alteraciones neurológicas menores.

Impronta genómica

Todos heredamos dos copias de cada gen autosómico, que se transportan en los cromosomas paternos y maternos homólogos. Antes se asumía que existían pocas diferencias funcionales entre los alelos de origen materno y paterno, pero los estudios realizados en las dos últimas décadas han aportado pruebas definitivas de que, al menos en algunos genes, existen diferencias funcionales importantes entre el alelo materno y paterno. Estas diferencias se deben a procesos epigenéticos, que se llaman *impronta*. En la mayoría de los casos, la impronta inactiva de forma selectiva el alelo paterno o materno. Por tanto, se llama *impronta materna* al silenciamiento transcripcional del alelo materno e *impronta paterna* a la inactivación del alelo paterno.

La impronta tiene lugar en el óvulo o el espermatozoide antes de la fecundación, y se transmite de forma estable a todas las células somáticas durante la mitosis. Como sucede con otros casos de regulación epigenética, la impronta se asocia a patrones diferenciales de metilación del ADN a nivel de nucleótidos CG. Otros mecanismos incluyen la desacetilación y metilación de la histona H4 (v. capítulo 1). Independientemente del mecanismo, se cree que este marcado de los cromosomas paternos y maternos tiene lugar durante la gametogenia, y parece que desde el momento de la concepción, algunos cromosomas «recuerdan» de dónde proceden. Se ignora el número exacto de genes improntados, pero se estima que existen entre 200 y 600. Aunque los genes improntados pueden aparecer aislados, es más frecuente que aparezcan en grupos que se regulan mediante elementos comunes que actúan en *cis* y que se llaman «regiones de control de la impronta». La impronta genómica se puede comprender mejor analizando dos trastornos genéticos poco frecuentes, los síndromes de Prader-Willi y Angelman, de los que originalmente se pensaba que no guardaban relación, y en los que esta no se confirmó hasta que las lesiones genéticas responsables se ubicaron en la misma localización. Dichos síndromes se describen a continuación.

Síndromes de Prader-Willi y Angelman

El síndrome de Prader-Willi se caracteriza por retraso mental, talla baja, hipotonía, profunda hiperfagia, obesidad, manos y pies pequeños e hipogonadismo. En un 65-70% de los casos, se reconoce una deleción intersticial de la banda q12 en el brazo largo del cromosoma 15, del(15)(q11.2q13). En la mayoría de los casos, la rotura se produce en el mismo lugar y da origen a una deleción de 5 Mb. *Resulta sorprendente que en todos los casos la deleción afecte al cromosoma 15 de origen paterno.* A diferencia de lo que sucede en el síndrome de Prader-Willi, los pacientes que presentan el fenotipo del síndrome de Angelman *nacen con una deleción de la misma región cromosómica, pero de origen materno.* **Los pacientes con síndrome de Angelman sufren también retraso mental, pero, además, desarrollan ataxia, convulsiones y risa inapropiada.** Dadas sus risas y su ataxia, se les suele llamar «payasos felices». La comparación de estos dos síndromes confirma de forma clara los efectos *del progenitor de origen* sobre la función de los genes.

La base molecular de estos dos síndromes es la impronta genómica (fig. 5-28). Están implicados tres mecanismos:

- *Deleciones.* Se sabe que un gen o conjunto de genes del cromosoma materno 15q12 se improntan (y, por tanto, se

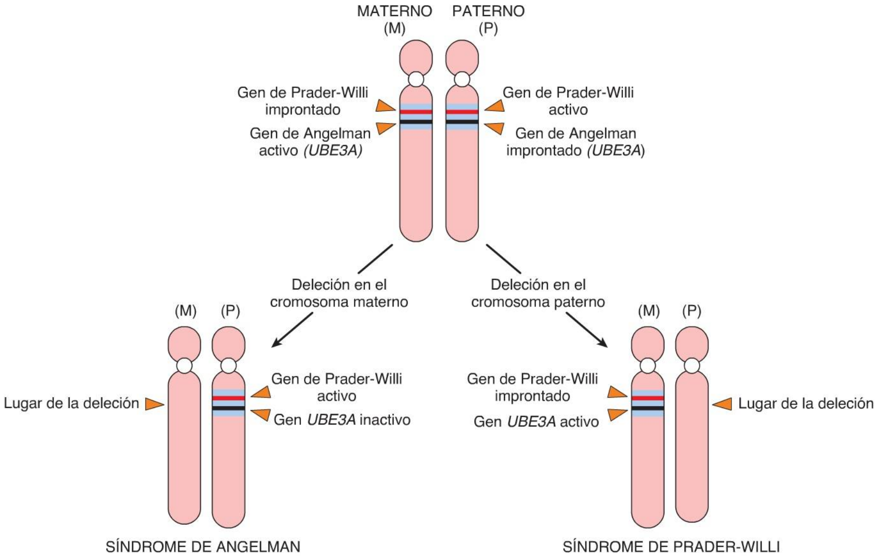


Figura 5-28 Representación esquemática de los síndromes de Prader-Willi y Angelman.

silencian), de forma que el único alelo funcional viene aportado por el cromosoma paterno. Cuando estos se pierden como consecuencia de una deleción, la persona desarrolla el síndrome de Prader-Willi. Por el contrario, un gen distinto que también se localiza en la misma región del cromosoma 15 se impronta en el cromosoma paterno. Solo el alelo de origen materno de este gen está activo en condiciones normales. La deleción de este gen materno del cromosoma 15 da lugar al síndrome de Angelman. Se producen deleciones en el 70% de los casos.

- *Disomía uniparental.* Los estudios moleculares sobre pacientes normales a nivel citogenético con síndrome de Prader-Willi (es decir, los que carecen de deleción) han demostrado que tienen dos copias del cromosoma 15 de origen materno. La herencia de los dos cromosomas de una pareja de un solo progenitor se llama *disomía uniparental.* El efecto neto es el mismo (es decir, el paciente no tiene un conjunto funcional de genes de los cromosomas 15 paternos no improntados). El síndrome de Angelman, como cabía esperar, se puede producir también por una disomía uniparental del cromosoma 15 paterno. Este es el segundo mecanismo más frecuente, responsable del 20-25% de los casos.
- *Impronta defectuosa.* En una reducida minoría de pacientes (del 1 al 4%) hay un defecto de la impronta. En algunos de los afectados por síndrome de Prader-Willi, el cromosoma paterno es portador de la impronta materna, mientras que en el síndrome de Angelman, los cromosomas maternos portan la impronta paterna (por lo que no hay alelos funcionales).

La base genética de estos dos trastornos de la impronta se está empezando a identificar.

- En el síndrome de Angelman, el gen afectado es una ubicuitina ligasa, que participa en el control de la transferencia de una ubicuitina activada a las proteínas diana. El gen, llamado *UBE3A,* se localiza dentro de la región 15q12, se impronta en el cromosoma paterno y se expresa a partir del alelo materno principalmente en regiones específicas del encéfalo. La impronta es específica de cada tejido, de forma que *UBE3A* se expresa a partir de los dos alelos en la mayor parte de los tejidos.
- A diferencia de lo que sucede en el síndrome de Angelman, en el síndrome de Prader-Willi no ha resultado posible implicar un gen concreto. Se cree que participan un conjunto de genes localizados en el intervalo 15q11.2-q13 (improntados en el cromosoma materno y expresados a partir del cromosoma paterno). Entre ellos se cuentan la familia de genes SNORP, que codifican pequeños ARN nucleolares implicados en la modificación de los ARN ribosómicos. Se cree que la pérdida de funciones de SNORP contribuye al desarrollo del síndrome de Prader-Willi.

El diagnóstico molecular de estos síndromes se basa en la valoración del estado de metilación de los genes marcadores y la FISH. La importancia de la impronta no queda limitada a estos infrecuentes trastornos cromosómicos. Los efectos del progenitor de origen se han descrito en diversos procesos hereditarios, como la enfermedad de Huntington o la distrofia miotónica y en la carcinogenia.

CONCEPTOS CLAVE

Impronta genómica

- La impronta implica el silenciamiento transcripcional de copias paternas o maternas de ciertos genes durante la gametogenia. Para esos genes solo existe una copia funcional en la persona. La pérdida del alelo funcional (no improntado) por deleción induce enfermedades.

- En el **síndrome de Prader-Willi,** se produce deleción de la banda q12 en el brazo largo del cromosoma 15 paterno. Los genes de esta región del cromosoma 15 materno están improntados, por lo que se registra pérdida completa de sus funciones. Los pacientes presentan retraso mental, talla baja, hipotonía, hiperfagia, manos y pies pequeños, e hipogonadismo.
- En el **síndrome de Angelman** se encuentra una deleción de la misma región del cromosoma materno. Dado que los genes de la región correspondiente del cromosoma 15 paterno están improntados, los pacientes con este síndrome presentan retraso mental, ataxia, convulsiones y risa inapropiada.

Mosaicismo gonadal

Se ha comentado que algunos pacientes con trastornos autosómicos dominantes tienen padres no afectados. En estos pacientes, la enfermedad se debe a una mutación *de novo* en el óvulo o espermatozoide del cual derivan; como tal, los hermanos no están afectados ni tienen un riesgo mayor de sufrir la enfermedad. Sin embargo, esto no siempre sucede así. *En algunos trastornos autosómicos dominantes, como la osteogenia imperfecta, unos padres de fenotipo normal tienen más de un hijo afectado.* Esto violaría de forma clara las leyes de la herencia de Mendel. Los estudios indican que el mosaicismo gonadal es la base de estos árboles genealógicos peculiares. Este mosaicismo se debe a una mutación que tiene lugar durante el desarrollo embrionario precoz, superada la fase del cigoto. Si la mutación afecta solo a las células destinadas a formar las gónadas, los gametos portan la mutación, pero las células somáticas del individuo serán totalmente normales. Un padre de fenotipo normal que muestra un mosaicismo gonadal puede transmitir la mutación responsable de una enfermedad a su descendencia a través de sus gametos mutantes. Como las células progenitoras de los gametos son portadoras de la mutación, existe un riesgo de que más de un descendiente de este progenitor resulte afectado. Es evidente que el riesgo de que esto suceda dependerá del porcentaje de células germinales que portan la mutación.

Diagnóstico genético molecular

El naciente campo del diagnóstico molecular comenzó a gestarse en la segunda mitad del siglo XX, con la aplicación de métodos de bajo rendimiento, como la determinación convencional del cariotipo para el reconocimiento de los trastornos citogenéticos (p. ej., el síndrome de Down) y las pruebas basadas en el ADN, como la inmunotransferencia de Southern para el diagnóstico de la enfermedad de Huntington. Con el tiempo, una continuada serie de avances tecnológicos hizo que se desarrollasen metodologías de capacidad creciente, como la secuenciación de ADN de Sanger, en 1977, y la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), en 1983. Empleadas conjuntamente, estas dos técnicas permitieron la secuenciación sistemática de cualquier segmento conocido de ADN, acelerando de forma sustancial la investigación y ofreciendo un cauce fiable para el desarrollo de diagnósticos dirigidos.

En la actualidad, con la conclusión del Proyecto Genoma Humano y con el desarrollo de nuevas técnicas, cada vez más potentes, de análisis genético y genómico, los análisis basados en ácidos nucleicos están empezando a adquirir una función cada vez más importante en el diagnóstico y tratamiento de numerosas enfermedades. Las técnicas de diagnóstico molecular han hallado aplicación en virtualmente todas las áreas de la medicina, y su incorporación es cada vez más acelerada.

Aunque un análisis detallado del diagnóstico molecular va más allá del ámbito de cobertura de este libro, en los epígrafes siguientes se recogen muchos de los abordajes mejor conocidos en este contexto. Es importante resaltar que, con independencia de la técnica utilizada, los marcadores genéticos humanos pueden ser constitutivos (p. ej., presentes en todas las células de una persona afectada, como sucede en la mutación de *CFTR* en la fibrosis quística) o somáticos (es decir, restringidos a tipos tisulares o lesiones concretos, como en las mutaciones del gen *KRAS* en diversos cánceres humanos). En casos de sospecha de infección, el objetivo es detectar y cuantificar los ácidos nucleicos específicos del agente infeccioso, que pueden estar confinados en determinadas células o localizaciones corporales. Tales consideraciones determinan la naturaleza de la muestra usada en la prueba (p. ej., células de sangre periférica, tejido tumoral, frotis nasofaríngeo).

Métodos diagnósticos e indicaciones para la realización de las pruebas

El número de técnicas y de indicaciones para realizar pruebas diagnósticas de genética molecular en muestras de pacientes es abrumador, tanto para las anomalías genéticas hereditarias como adquiridas. La elección de las más adecuadas resulta problemática, tanto para los patólogos que diseñan las pruebas como para los médicos que necesitan optar por la prueba óptima para sus pacientes.

Consideraciones analíticas

Desde el punto de vista de las pruebas analíticas, los patólogos se centran en aspectos como la sensibilidad, especificidad, exactitud y reproducibilidad de los métodos, así como en factores prácticos, como coste, mano de obra, fiabilidad y tiempo de obtención de resultados. Para elegir la técnica diagnóstica apropiada, es esencial, en primer lugar, conocer el espectro de las anomalías genéticas responsables de una enfermedad en la población de pacientes en estudio. Las anomalías genéticas causantes de enfermedad pueden variar desde sustituciones de una sola base hasta pérdida o ganancia de cromosomas enteros, siendo también muy variable la frecuencia según los grupos étnicos. El diseño idóneo de pruebas requiere considerar minuciosamente estos factores. Por ejemplo, las pruebas estándar de fibrosis quística para las 23 mutaciones puntuales y pequeñas deleciones ($\leq$ 3 pares de bases) más comunes en el gen *CFTR* tienen una sensibilidad del 94% en judíos askenazíes, pero identifican a menos del 50% de los afectados en poblaciones asiáticas. En casos de resultados negativos de las pruebas convencionales, pero con una alta sospecha clínica, son necesarias otras pruebas, como la secuenciación extensa que cubra los 27 exones del gen *CFTR*. Sin embargo, incluso las técnicas de secuenciación no son capaces de detectar grandes deleciones (escala de kilobases) en uno o más exones, por lo que a veces se necesitan métodos diferentes. Cuestiones como estas se plantean frecuentemente en las pruebas genéticas, por lo que a menudo se requiere una estrecha comunicación entre los médicos de atención primaria, los especialistas en genética y los responsables del diagnóstico, para poder seleccionar la estrategia más adecuada a los distintos casos.

Indicaciones para el análisis de alteraciones genéticas hereditarias

Las pruebas para detectar alteraciones hereditarias pueden ser necesarias a cualquier edad, en función de la presentación clínica, aunque, en general, la mayoría se efectúan en los períodos prenatal o posnatal y en la infancia. Los trastornos mendelianos se han vinculado a miles de genes específicos, y el diagnós-

tico definitivo de la mayoría de ellos resulta posible por secuenciación directa. Algunas alteraciones, sobre todo de herencia recesiva, se asocian a un número limitado de mutaciones recurrentes. Muchas otras, en especial de herencia dominante, son causadas por mutaciones dispersas en el gen responsable y constituyen un considerable desafío diagnóstico.

Las pruebas prenatales han de plantearse en todos los fetos con riesgo de anomalía citogenética. Posibles indicaciones son:

- Edad avanzada de la madre.
- Progenitor portador conocido de un reordenamiento cromosómico equilibrado (ya que ello aumenta sensiblemente la frecuencia de la segregación cromosómica anómala durante la meiosis y el riesgo de aneuploidía en el óvulo fecundado).
- Anomalías fetales observadas en la ecografía.
- Pruebas sanguíneas de rutina maternas que indiquen riesgo aumentado de síndrome de Down u otra trisomía.

Las pruebas prenatales también se han de considerar en niños con riesgo conocido de otros trastornos genéticos (p. ej., fibrosis quística, atrofia muscular espinal), utilizando un análisis dirigido basado en mutaciones o antecedentes familiares. Actualmente se suele realizar en células obtenidas por amniocentesis, biopsia de vellosidades coriónicas o sangre de cordón umbilical. Sin embargo, hasta el 10% del ADN libre en la sangre de una madre gestante es de origen fetal y, en tal contexto, los avances tecnológicos están dando paso a una nueva era de diagnóstico prenatal no invasivo en la que se empleará esta fuente de ADN.

Más allá de las pruebas prenatales, los padres con riesgo conocido de tener un hijo con trastornos genéticos pueden optar por las pruebas genéticas en embriones concebidos *in vitro* antes de la implantación uterina, eliminando la posibilidad de transmisión generacional de una enfermedad familiar.

Tras el nacimiento, las pruebas deben efectuarse en cuanto se plantee el posible diagnóstico de enfermedad genética constitucional. Es habitual realizarlas en ADN de sangre periférica y dirigirlas en virtud de las sospechas clínicas. En recién nacidos o niños, las indicaciones pueden ser las siguientes:

- Malformaciones congénitas múltiples.
- Sospecha de un síndrome metabólico.
- Retraso mental y/o retraso del desarrollo no explicados.
- Sospecha de aneuploidía (p. ej., rasgos de síndrome de Down) u otra anomalía cromosómica sindrómica (p. ej., deleciones, inversiones).
- Sospecha de enfermedad monogénica, previamente descrita o desconocida.

Lógicamente, en pacientes de más edad, las pruebas se orientan hacia las enfermedades genéticas que se manifiestan en épocas tardías de la vida. También en este caso, las posibilidades son muchas, aunque entre las indicaciones más comunes cabe citar las siguientes:

- Síndromes de cáncer hereditario (en función de antecedentes familiares o de una presentación de cáncer inhabitual).
- Enfermedades monogénicas atípicamente leves (p. ej., fibrosis quística atenuada).
- Trastornos neurodegenerativos (enfermedad de Alzheimer familiar, enfermedad de Huntington).

Indicaciones del análisis de alteraciones genéticas adquiridas

En estos tiempos de tratamientos dirigidos de forma molecular, cada vez resulta más importante identificar las secuencias de ácidos nucleicos o las aberraciones que son específicas de trastornos adquiridos (p. ej., cáncer o enfermedad infecciosas). El abordaje técnico es similar al empleado en los trastornos mendelianos en línea germinal, y las indicaciones más frecuentes son:

- Diagnóstico y tratamiento del cáncer (v. también capítulo 7):
  - Detección de mutaciones específicas adquiridas en el tumor y de alteraciones citogenéticas específicas de algunos tumores (p. ej., fusión de genes *BCR-ABL* en la leucemia mieloide crónica [LMC]).
  - Determinación de la clonalidad como indicador de origen neoplásico de una lesión.
  - Identificación de alteraciones genéticas específicas que pueden orientar las decisiones terapéuticas directas (p. ej., amplificación de *HER2* [nombre oficial, *ERBB2*] en el cáncer de mama o mutaciones de *EGFR* [nombre oficial, *ERBB1*] en el carcinoma pulmonar).
  - Determinación de la eficacia del tratamiento (p. ej., aplicación de la PCR para detectar una enfermedad mínima residual en casos de LMC con *BCR-ABL*).
  - Detección de mutaciones secundarias resistentes a fármacos en neoplasias malignas tratadas con tratamientos individualizados genéticamente.
- Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades infecciosas (v. también capítulo 8):
  - Detección de material genético específico de un microorganismo para el diagnóstico definitivo (p. ej., VIH, micobacterias, virus del papiloma humano, virus del herpes en el sistema nervioso central).
  - Identificación de alteraciones genéticas específicas en el genoma de los microbios asociadas a resistencias farmacológicas.
  - Determinación de la eficacia del tratamiento (p. ej., medida de la carga vírica en la infección por el VIH, el virus de Epstein-Barr y el virus de la hepatitis C).

PCR y detección de alteraciones en la secuencia del ADN

El análisis mediante PCR, que implica síntesis de fragmentos de ADN relativamente cortos a partir de una plantilla de ADN, ha constituido la base del diagnóstico molecular en las últimas décadas. Utilizando polimerasas de ADN termoestables adecuadas y ciclado térmico, el ADN diana (habitualmente de menos de 1.000 pares de bases), situado entre dos sitios cebadores designados, se amplifica exponencialmente a partir de una secuencia tan reducida como pueda ser una copia original, simplificando de modo sustancial el análisis de la secuencia secundario. Para dicho análisis posterior existen numerosas opciones, cada una de las cuales tiene diferentes ventajas e inconvenientes.

- *Secuenciación de Sanger.* En este caso, el ADN amplificado se combina con una ADN polimerasa, un cebador de ADN, nucleótidos y cuatro nucleótidos terminales (terminadores didesoxi) (A, T, G y C), señalados con diferentes marcadores fluorescentes. La consiguiente reacción produce una serie de moléculas de ADN de todas las longitudes posibles, de hasta en torno a 1 kb, cada una con un marcador que corresponde a la base en la que la reacción se detiene, por incorporación de uno de los nucleótidos terminadores. Después de la separación de tamaños por electroforesis capilar, la secuencia exacta es «leída» y comparada con la secuencia normal, a fin de detectar la presencia de muta-

ciones. Numerosas aplicaciones de la secuenciación de Sanger (y de otras técnicas basadas en la PCR) comienzan a dar paso a una nueva generación de secuenciaciones (tratadas más adelante), particularmente cuando se requieren análisis de genes largos o múltiples. A los 36 años de su invención por Frederick Sanger, que fue galardonado con el premio Nobel, la secuenciación de Sanger continúa siendo el método de referencia para la determinación de secuencias.

- *Pirosecuenciación.* Esta técnica tiene la ventaja de que libera pirofosfato cuando un nucleótido se incorpora a una cadena de ADN en desarrollo. Como la secuenciación de Sanger, se efectúa en productos de PCR utilizando un único cebador de secuenciación, aunque, en vez de nucleótidos terminadores, en la reacción participan nucleótidos cicladores individuales (A, C, T o G), uno a la vez. Si uno o más nucleótidos se incorporan a la cadena de ADN creciente, se libera pirofosfato, que participa en una reacción secundaria, en la que interviene la luciferasa, productora de luz, medida con un fotodetector. La pirosecuenciación se emplea habitualmente para detectar determinadas variantes de secuencias, para las que es más sensible, llegando incluso a detectar el 5% de los alelos mutados en un contexto de alelos normales. Por ello se utiliza en análisis de ADN obtenido de biopsias de cáncer, en las que las células tumorales están a menudo «contaminadas» con cantidades importantes de células de estroma entremezcladas.
- *Extensión del cebador de una base.* Esta técnica es útil para identificar mutaciones en una posición nucleotídica específica (p. ej., una mutación oncógena en el codón 600 del gen *BRAF*). Un cebador de secuenciación interrogador se añade al producto de PCR, que se une en dirección 5′ a una sola base de la diana. También se incorporan nucleótidos fluorescentes terminadores de diferentes colores (correspondientes a las bases normales y variantes) y se efectúa una extensión de polimerasa de una única base. A continuación se detectan las cantidades relativas de fluorescencia normal y variante (fig. 5-29). Como la pirosecuenciación, esta técnica es muy sensible, detectando hasta el 1 o 2% de los alelos mutados, aunque con la evidente desventaja de producir solamente un par de bases de datos secuenciados.
- *Análisis de longitud de fragmentos de restricción.* Esta sencilla técnica presenta la ventaja de la digestión de ADN con endonucleasas, conocidas como enzimas de restricción, que reconocen y cortan el ADN en secuencias específicas. Si se sabe que la mutación específica afecta a un sitio de restricción, el producto de la PCR amplificado puede ser digerido, y los productos de PCR normal y mutante generarán fragmentos de tamaños diferentes. Estos pueden identificarse como bandas distintas en la electroforesis. Es obvio que la técnica es de aplicación menos amplia que la secuenciación directa, pero es útil para el diagnóstico molecular cuando la mutación causal se registra en una posición nucleotídica invariable.
- *Análisis de longitud del amplicón.* Las mutaciones que afectan a la longitud del ADN (p. ej., deleciones o expansiones) pueden detectarse fácilmente mediante PCR. Como se ha indicado, varias enfermedades, como el síndrome del cromosoma X frágil, se asocian a alteraciones en las repeticiones de trinucleótidos. En la figura 5-30 se muestra la forma de utilizar el análisis de PCR para detectar esta mutación. Dos cebadores que flanquean la región que contiene las repeticiones de trinucleótidos en el extremo 5′ del gen *FMR1* se utilizan para amplificar las secuencias intercaladas. Dado que existen grandes diferencias en el número de repeticiones, el tamaño de los productos de PCR obtenidos del ADN de personas normales, o de los que presentan premutación, es bastante distinto y puede distinguirse fácilmente por electroforesis en gel. Un importante inconveniente es que esta técnica no funciona si la expansión de repeticiones nucleotídicas es tan grande que supera la capacidad de amplificación de la PCR convencional, situación frecuente en trastornos por repeticiones de trinucleótidos. En tal caso, debe efectuarse un análisis de inmunotransferencia de Southern (v. «Inmunotransferencia de Southern»).

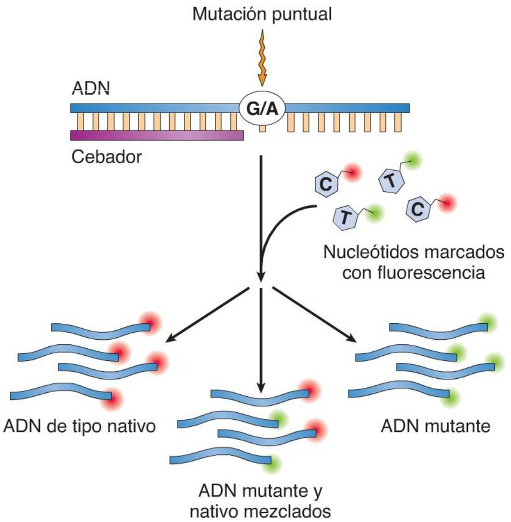


Figura 5-29 Análisis de extensión de una base de un producto de PCR utilizando un cebador para interrogar sobre la posición de una sola base. Los nucleótidos complementarios a las bases mutantes y de tipo nativo en la posición estudiada están marcados con diferentes fluoróforos, de forma que la incorporación dé lugar a señales fluorescentes de intensidad variable en función de la relación entre ADN mutante y de tipo nativo que esté presente.

- *PCR en tiempo real.* Varias técnicas basadas en la PCR que emplean indicadores fluoróforos permiten detectar y cuantificar la presencia de determinadas secuencias de ácidos nucleicos en «tiempo real» (es decir, durante la fase exponencial de la amplificación del ADN y no después de dicha amplificación). Se emplea, sobre todo, para valorar la frecuencia de células cancerosas portadoras de lesiones genéticas características en sangre o tejidos (p. ej., nivel de secuencias génicas de fusión de *BCR-ABL* en pacientes con LMC), o la carga infecciosa de ciertos virus (p. ej., VIH, VEB). También se usa para detectar mutaciones puntuales somáticas en oncogenes como el KRAS o el BRAF, aplicación en la que se cuenta con la ventaja de evitar el análisis tras la PCR.

Análisis molecular de las alteraciones genómicas

Un significativo número de lesiones se asocian a grandes deleciones, duplicaciones o reordenamientos más complejos, que no son fáciles de analizar con los métodos de PCR estándar. Tales alteraciones genómicas son susceptibles de estudio mediante diversas técnicas de hibridación.

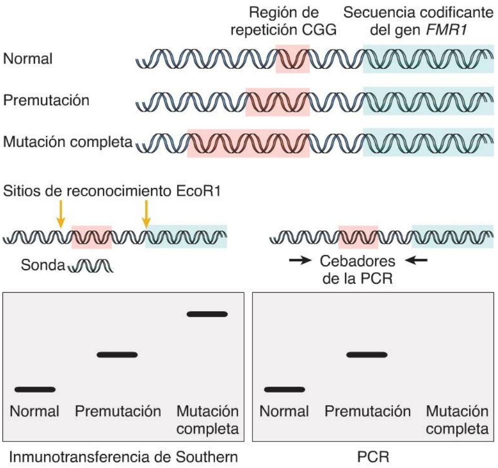


Figura 5-30 Aplicación diagnóstica de los análisis mediante PCR e inmunotransferencia de Southern para el diagnóstico del síndrome del cromosoma X frágil. Con la PCR, las diferencias en el tamaño de las repeticiones de CGG entre la normalidad y la premutación originan productos de distintos tamaños y movilidades. Cuando existe una mutación completa, la región entre los cebadores es demasiado amplia para amplificarla con una PCR convencional. En el análisis de inmunotransferencia de Southern, el ADN se corta mediante enzimas que flanquean la región de la repetición CGG y posteriormente se une a una sonda de ADN complementario, que se liga con la parte del gen afectada. En los hombres normales, se reconoce una sola banda pequeña; en los hombres con una premutación se observa una banda de peso molecular más elevado, y en los que tienen la mutación completa se suele ver una banda muy grande (en general difusa).

Hibridación in situ *fluorescente (FISH)*

La FISH emplea sondas de ADN que reconocen secuencias específicas frente a regiones particulares del cromosoma. Como parte del Proyecto Genoma Humano, se crearon grandes bibliotecas de cromosomas bacterianos artificiales, que incluyen todo el genoma humano. Los insertos de ADN humano en estos clones constan de entre 100.000 y 200.000 pares de bases. Estos clones del ADN se marcan con colorantes fluorescentes y se aplican sobre extensiones de metafases o núcleos en interfase, pretratados para «mezclar» el ADN genómico. La sonda se hibrida con su secuencia genómica homóloga y, de este modo, marca una región cromosómica específica, que se visualiza con un microscopio de fluorescencia. La capacidad de la FISH de evitar la necesidad de dividir las células resulta muy útil cuando se necesita un diagnóstico rápido (p. ej., para decidir si se trata a un paciente con leucemia mieloide aguda con ácido retinoico, que solo resulta eficaz para un subtipo específico de esta leucemia, que tiene una translocación cromosómica que implica al gen del receptor del ácido retinoico [v. capítulo 13]). La FISH se realiza sobre muestras prenatales, en células de sangre periférica, en citologías por impronta de biopsias de cáncer e incluso en tejidos de archivo. Se ha empleado, asimismo, para detectar alteraciones numéricas en los cromosomas (aneuploidía) (v. fig. 5-19), y también para demostrar microdeleciones sutiles (v. fig. 5-20) o translocaciones complejas no detectadas en un cariotipado convencional; también se aplica para el análisis de amplificación génica (p. ej., *HER2* en cáncer de mama o amplificación de *N-MYC* en neuroblastomas). La pintura cromosómica es una ampliación de la FISH, en la que se preparan sondas para cromosomas completos. El número de cromosomas que se detectan simultáneamente con este sistema es limitado por la disponibilidad de colorantes fluorescentes que emitan distintas longitudes de onda de luz visible. Esta limitación se ha superado mediante la introducción del cariotipado espectral (llamado también FISH multicolor). El uso de diferentes combinaciones de cinco fluorocromos en sondas específicas de cada cromosoma permite la visualización de todo el genoma humano. El cariotipado espectral es tan potente que se podría muy bien llamar «cariotipado espectacular».

Amplificación de sondas dependiente de ligandos múltiples (MPLA)

La MPLA combina la hibridación de ADN, el ligamiento de ADN y la amplificación por PCR para detectar deleciones y duplicaciones de cualquier tamaño, incluidas las anomalías excesivamente grandes para ser detectadas por PCR y las demasiado pequeñas para ser identificadas mediante FISH. En términos sucintos, cada reacción de MLPA utiliza un par de sondas que puede hibridar de lado a lado una cadena del ADN diana. Una vez enlazadas, las sondas quedan unidas covalentemente a través de una reacción de ligasa. Además de la secuencia diana, las sondas también contienen secuencias adicionales en sus extremos, utilizadas como secuencias cebadoras en una PCR. Las sondas así ligadas generan una plantilla, que puede ser amplificada mediante PCR. La cuantificación del ADN amplificado aporta información muy precisa sobre la cantidad original de material genético de inicio en una determinada localización de la sonda (p. ej., una sonda en el sitio de una deleción heterocigota genera solamente un 50% de señal). Dado que implica la amplificación de la PCR, la MLPA puede efectuarse con cantidades muy pequeñas de ADN genómico y, teniendo en cuenta que cada conjunto de sondas es diseñado con secuencias cebadoras idénticas, muchos de dichos conjuntos se aplican y amplifican en un tubo de reacción. Volviendo al ejemplo de la fibrosis quística antes presentado, un juego de sondas para MPLA que cubra los coordinados genómicos correspondientes a cada uno de los 27 exones del gen *CFTR* puede detectar fácilmente las deleciones que afectan a uno o más exones, que no serían identificadas por PCR y secuenciación de ADN convencional.

Inmunotransferencia de Southern

Los cambios en la estructura de *loci* específicos se pueden detectar mediante inmunotransferencia de Southern, que consiste en la hibridación de sondas radiomarcadas específicas para una secuencia con el ADN genómico que se digiere previamente con enzimas de restricción y se separa mediante electroforesis en gel. La sonda suele detectar una banda de línea germinal en individuos sanos y una banda de tamaño diferente dependiendo de la anomalía genética. Con la introducción de la FISH, la MPLA y la tecnología de micromatrices, actualmente la inmunotransferencia de Southern se utiliza con menor frecuencia, aunque sigue siendo útil para la detección de enfermedades por expansión de trinucleótidos amplios, incluido el síndrome del cromosoma X frágil (v. fig. 5-30).

Tecnología de matrices citogenómicas

La FISH requiere un conocimiento previo de la región o (pocas) regiones cromosómicas de las que se sospecha que están alteradas en la muestra de prueba. Sin embargo, **las anomalías genéticas también pueden detectarse sin conocerlas previamente, utilizando la tecnología de micromatrices para proceder a un examen genómico global.** Las plataformas de primera generación fueron diseñadas para la hibridación genómica comparada (CGH), en tanto que las

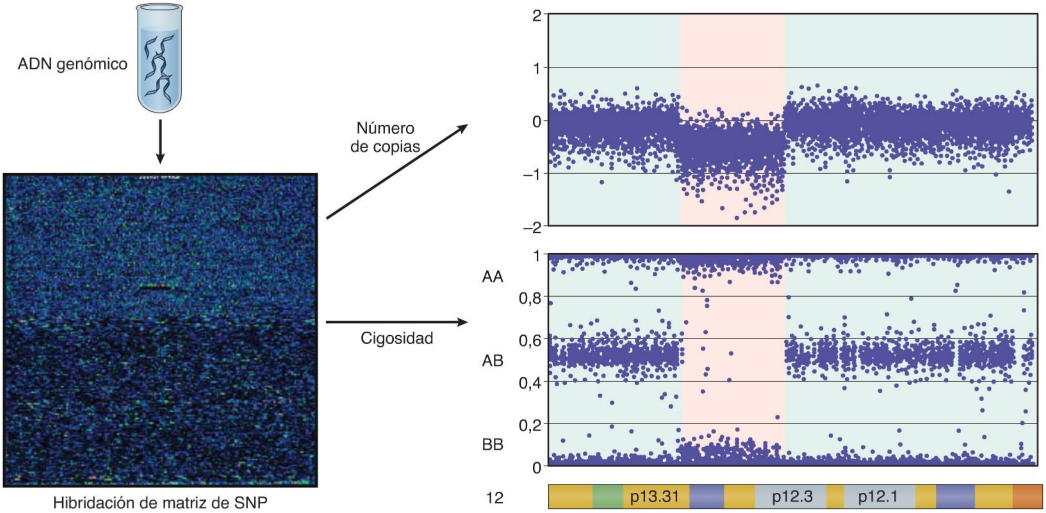


Figura 5-31 Análisis de la variación del número de copias mediante matriz citogenómica de SNP. El ADN genómico es marcado e hibridado en una matriz que puede contener miles de manchas de sondas. El número de copias es determinado por la intensidad global y el genotipo es definido por la relación alélica. El ejemplo mostrado corresponde al brazo p del cromosoma 12 en una leucemia pediátrica. Las áreas normales (verdes) muestran contenido de ADN neutro (diploide), y el gráfico de cigosidad muestra el cociente esperado de genotipos de SNP AA, AB y BB. El área anómala (roja) muestra intensidad global disminuida, y en el gráfico de cigosidad se aprecia ausencia de genotipo AB mixto, lo que indica una deleción heterocigota completa. (Modificado de Paulsson K, et al: Genetic landscape of high hyperdiploid childhood acute lymphoblastic leukemia. PNAS 107(50):21719-24, 2010.)

más recientes incorporan abordajes de genotipado de SNP, que ofrecen numerosas ventajas.

Hibridación genómica comparada basada en matrices (CGH de matrices). En la CGH de matrices, el ADN de prueba y un ADN de referencia (normal) se marcan con dos colorantes fluorescentes distintos. A continuación se cohibridan las muestran marcadas diferencialmente en un portaobjetos que contiene las sondas de ADN que cubren todo el genoma humano a intervalos regulares y que suelen cubrir los 22 autosomas y los cromosomas sexuales. En cada localización de sondas cromosómicas se compara el grado de unión del ADN marcado en ambas muestras. Si las contribuciones de las dos muestras son iguales (es decir, si la muestra de estudio es diploide), todos los puntos de la matriz mostrarán fluorescencia amarilla (resultado de una mezcla igual de colorante verde y rojo). Por el contrario, cuando la muestra en estudio presenta una deleción o duplicación focal, las correspondientes manchas en las sondas muestran tendencia a colorearse de rojo o verde (dependiendo de la ganancia o pérdida de material), lo que permite determinaciones muy precisas de las variantes del número de copias en el genoma.

Matrices de genotipado de SNP. Algunos de los nuevos tipos de matrices genómicas se basan en un concepto similar, si bien algunas o todas las sondas están diseñadas para identificar sitios de polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) en todo el genoma, lo que supone varias ventajas. Como se indicó en el capítulo 1, los SNP son el tipo de polimorfismo más frecuente en el ADN, ya que se registran aproximadamente cada 1.000 nucleótidos en el genoma (p. ej., en exones, intrones y secuencias reguladoras). Sirven como punto de referencia físico dentro del genoma y como marcador genético cuya transmisión de padres a hijos se puede seguir.

Hay varias plataformas de pruebas que emplean diferentes metodologías y que permiten analizar los SNP a lo largo del genoma sobre matrices. Los detalles referidos a estos métodos transcienden el ámbito de cobertura del presente análisis. Como las sondas de CGH, estos métodos relacionados con los SNP se usan para optar por las variaciones del número de copias (CNV), aunque, al discriminar entre los alelos de SNP en cada localización particular, también aportan datos sobre cigosidad (fig. 5-31). La actual generación de matrices de SNP es ciertamente extensa; la mayor de ellas contiene más de 4 millones de sondas de SNP. Por ello, esta tecnología constituye la base de los estudios de asociación pangenómicos (GWAS, descritos más adelante).

En el laboratorio clínico, las matrices de SNP se suelen utilizar para detectar anomalías en el número de copias en pacientes pediátricos cuando el cariotipo es normal, pero se sospecha alguna anomalía cromosómica estructural. Entre las indicaciones habituales se cuentan las malformaciones congénitas, los rasgos dismórficos, el retraso del desarrollo y el autismo. En este caso, los datos de SNP también son útiles. Es característico que, en áreas con número de copias diploides normal, los resultados de SNP se dividan de modo uniforme entre homocigotos y heterocigotos. Sin embargo, en anomalías como la disomía uniparental (p. ej., en ciertos casos de síndromes de Prader-Willi y Angelman), a pesar del número de copias diploides, todos los SNP en el área afectada corresponden a homocigotos. Los datos de SNP ayudan, asimismo, a detectar otras anomalías, como el mosaicismo, que produce distribuciones de cigosidad complejas, pero diferenciadas.

Marcadores de polimorfismos y diagnóstico molecular

La detección clínica de mutaciones específicas de enfermedad solo es posible si el gen responsable del trastorno es conocido y se ha identificado su secuencia. Cuando la naturaleza exacta de la aberración genética no se conoce, o la prueba para

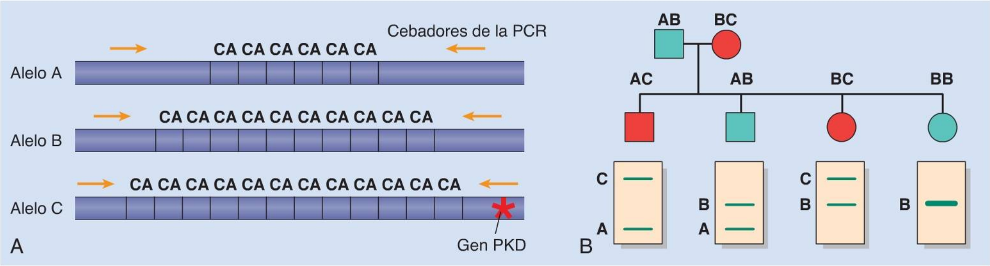


Figura 5-32 Polimorfismos del ADN secundarios a un número variable de repeticiones CA. Los tres alelos producen productos de distintos tamaños en la PCR, lo que permite identificar los orígenes a partir de cromosomas específicos. En el ejemplo que se muestra, el alelo C está relacionado con una mutación responsable de la poliquistosis renal autosómica dominante (PQRAD). Se muestra la teórica aplicación de esta para detectar qué descendientes son portadores del gen relacionado con la enfermedad (símbolos rojos) en un árbol genealógico simulado. Hombres (cuadrados); mujeres (círculos).

hallar el defecto primario es problemática o inviable, las pruebas diagnósticas aprovechan el fenómeno del *ligamiento.* En humanos, dos *loci* de ADN separados por 100.000 pares de bases en el mismo cromosoma están casi seguramente cosegregados durante la meiosis, dada la mínima posibilidad de que haya entrecruzamiento entre ellos. Por consiguiente, cuanto más cerca estén los dos *loci,* mayor es la probabilidad de que evolucionen juntos en el árbol genealógico. Cuando hay un alelo patógeno problemático o desconocido, las pruebas diagnósticas pueden centrarse simplemente en examinar los *loci* marcadores próximos en el árbol, como opción secundaria. **Los dos tipos de polimorfismos genéticos más útiles en el análisis de ligamiento son los SNP (ya descritos) y los polimorfismos de longitud repetida, conocidos como repeticiones de minisatélite y microsatélite.**

El ADN humano contiene secuencias repetitivas cortas de ADN que generan los llamados *polimorfismos de longitud repetida.* Estos polimorfismos se suelen subdividir en función de su longitud en repeticiones microsatélites y minisatélites. Los microsatélites suelen medir menos de 1 kb y se caracterizan por un tamaño del segmento repetido de 2-6 pares de bases. Las repeticiones de tipo minisatélites son en comparación más grandes (1-3 kb) y el motivo repetido suele ser de 15-70 pares de bases. Es importante destacar que el número de repeticiones es muy variable tanto en los microsatélites como en los minisatélites dentro de una población determinada, y por esto estas tiras de ADN se pueden emplear con bastante eficacia para el análisis de ligamiento genético. Los microsatélites y los minisatélites de menor tamaño se distinguen con facilidad empleando cebadores de PCR que flanqueen la región repetida. La figura 5-32 ilustra la aplicación del análisis de ligamiento de repeticiones minisatélite al gen *PKD1* (históricamente muy difícil de secuenciar) para el diagnóstico familiar de poliquistosis renal del adulto. Se observa que el alelo microsatélite más largo se vincula en la familia al alelo de la enfermedad y puede emplearse para seguir la transmisión.

Las pruebas para detección de polimorfismos genéticos también resultan importantes en muchos otros ámbitos de la medicina, incluida la determinación de la familiaridad y la identidad en el trasplante, la genética del cáncer, las pruebas de paternidad y los estudios forenses. Dado que los marcadores microsatélites aparecen dispersos por todo el genoma humano y muestran un alto grado de polimorfismo, resultan ideales para distinguir entre dos individuos y para seguir la transmisión de un marcador de un progenitor a un hijo. Se han validado muchos paneles de estudios de PCR con marcadores de microsatélites, que actualmente se emplean de forma rutinaria en las pruebas de paternidad o los estudios de criminalística. Dado que la PCR se puede realizar incluso sobre muestras biológicas muy degradadas, la tecnología del ADN resulta fundamental para las identificaciones forenses. Las mismas pruebas se aplican regularmente en la detección y cuantificación de quimerismos del trasplante en los pacientes sometidos a trasplantes alogénicos de células madre hematopoyéticas, buscando las cantidades relativas de marcadores de microsatélites específicos del donante y el anfitrión en la sangre y en subgrupos de células sanguíneas del anfitrión.

Polimorfismos y análisis pangenómico (GWAS)

Más allá de los aspectos clínicos, el análisis de ligamiento cuenta con un extenso y significativo historial como medio de detección en las pruebas analíticas. Numerosas enfermedades mendelianas (como la fibrosis quística) se ubicaron originalmente en las localizaciones cromosómicas candidatas mediante los árboles genealógicos familiares, probando diversos *loci* marcadores candidatos en busca de desequilibrio de ligamiento, con ulterior ajuste y pruebas de nuevos marcadores próximos. Igualmente, los estudios de ligamiento resultaron valiosos para identificar genes responsables de distintos fenotipos en modelos animales de laboratorio. Sin embargo, los análisis parecidos sobre trastornos complejos (multifactoriales) no han tenido éxito, dado que los estudios de ligamiento convencionales carecen de potencia estadística suficiente para detectar variantes de escaso efecto y baja penetrancia, que se cree que contribuyen al desarrollo de trastornos complejos.

Para abordar este problema, los investigadores han empleado tecnología de matrices de genotipado de SNP a fin de efectuar estudios de ligamiento a gran escala sobre enfermedades complejas (p. ej., diabetes de tipo 2, hipertensión), llamados estudios de asociación pangenómicos (GWAS). **En los GWAS, se examina el genoma completo de extensas cohortes de pacientes con y sin enfermedad (en vez de familias), a fin de detectar variantes genéticas o polimorfismos sobrerrepresentados en los pacientes que padecen la enfermedad.** Así se identifican las regiones del genoma que contienen un gen o genes variantes, generadores de sensibilidad a la patología, y se establece una base para nuevas investigaciones dirigidas destinadas a hallar el factor causal.

Además de su uso en enfermedades poligénicas, los GWAS también han dado lugar a la identificación de *loci* genéticos que modulan algunos rasgos cuantitativos frecuentes en humanos, como la talla, la masa corporal, el color de cabello y ojos y la densidad ósea. Se ha debatido intensamente el valor de los GWAS, con críticas a menudo centradas en la hipótesis de que el riesgo frecuente de enfermedad puede

explicarse examinando las asociaciones a variantes genéticas comunes. Avalando dichas críticas, el riesgo relativo combinado derivado de las variantes asociadas que se ha establecido queda por debajo de las estimaciones de herencia genética determinadas en estudios de gemelos. Por ejemplo, es posible que los factores de riesgo ausentes demuestren corresponder a variantes genéticas infrecuentes que sean más difíciles de estudiar y que aún tengan que identificarse.

Alteraciones epigenéticas

La epigenética se define como el estudio de las modificaciones hereditarias del ADN o de la cromatina, que no modifican la secuencia del ADN en sí misma. Ejemplos de este tipo de modificaciones son la metilación del ADN y la metilación y acetilación de las histonas (v. capítulo 1). Nuestros conocimientos acerca de estos tipos de alteraciones moleculares están aumentando con rapidez, y resulta evidente que las modificaciones epigenéticas son fundamentales para el desarrollo humano normal, incluidas la regulación de la expresión de genes específicos de tejidos, la inactivación del cromosoma X y la impronta, y también para comprender las alteraciones celulares implicadas en el envejecimiento y el cáncer.

La expresión genética se suele correlacionar con el nivel de metilación del ADN, sobre todo de las citosinas situadas de forma específica en las regiones promotoras ricas en dinucleótidos CG conocidas como islotes CpG. Como se comentó antes en la sección sobre impronta genómica, el aumento de la metilación de estos *loci* se asocia a unos patrones específicos simultáneos de metilación y acetilación de las histonas. Un número cada vez mayor de enfermedades debe ser sometido al análisis de la metilación de promotores; por ejemplo, para el diagnóstico del síndrome del cromosoma X frágil, en el que la hipermetilación determina el silenciamiento de *FMR1*. El análisis de metilación resulta esencial también en el diagnóstico de los síndromes de Prader-Willi y Angelman.

Dado que la secuenciación tradicional de Sanger no permite detectar por sí sola la metilación del ADN, se han desarrollado otras técnicas para descubrir estas modificaciones químicas. Un abordaje frecuente es tratar el ADN genómico con bisulfito sódico, sustancia química que convierte la citosina no metilada en uracilo, que actúa como la tiamina en las reacciones en dirección 3. Las citocinas metiladas quedan protegidas frente a la modificación y permanecen inalteradas. Después del tratamiento, en el análisis de las secuencias es conveniente diferenciar el ADN no metilado (modificado) del ADN metilado (no modificado).

Análisis del ARN

Dado que el ADN ejerce sus efectos celulares a través de la expresión de ARN, y que el ARNm contiene las secuencias que codifican todos los genes expresados, en una amplia variedad de aplicaciones diagnósticas el ARN reemplaza al ADN. Sin embargo, desde una perspectiva práctica normalmente se prefiere el diagnóstico basado en el ADN, ya que este es mucho más estable. A pesar de todo, el análisis del ARN resulta esencial en varios campos del diagnóstico molecular. La aplicación más importante es la detección y cuantificación de virus ARN, como VIH y virus de la hepatitis C. Además, el perfil de expresión del ARNm (descrito para el cáncer de mama en el capítulo 23) se está convirtiendo en una herramienta importante para la estratificación molecular de los tumores. En algunos casos, las células tumorales que son portadoras de translocaciones cromosómicas concretas se detectan con una mayor sensibilidad mediante el análisis del ARNm (p. ej., el transcrito de fusión de *BCR-ABL* en la LMC). El motivo fundamental es que la mayoría de las translocaciones se producen en localizaciones dispersas dentro de intrones particulares, que pueden alcanzar gran tamaño, superando la capacidad de la amplificación mediante PCR convencional. Dado que los intrones se eliminan durante la separación para la formación del ARNm, el análisis mediante PCR sería posible si primero se convirtiera en ADNc mediante una transcriptasa inversa. La PCR en tiempo real sobre ADNc es el método de elección para detectar enfermedad mínima residual en pacientes con LMC y algunas otras neoplasias hematológicas malignas (v. capítulo 13).

Secuenciación de próxima generación

***Secuenciación de próxima generación* (NGS) es un término que designa diversas nuevas tecnologías de secuenciación de ADN capaces de generar un gran volumen de datos de secuencias de forma masivamente paralela.** Dichas tecnologías se han desarrollado a lo largo de la última década, han revolucionado la investigación biomédica y comienzan a tener un efecto similar en el diagnóstico molecular. Los factores que han impulsado la rápida adopción de la NGS son su precio y su rendimiento, ya que permite efectuar análisis antes imposibles a un coste relativo muy bajo.

El factor fundamental que distingue la NGS de la secuenciación de Sanger tradicional lo constituyen sus requerimientos de obtención de muestras. En tanto que la secuenciación de Sanger necesita un ADN plantilla único simple y homogéneo (habitualmente un producto de PCR específico o un plásmido preparado), la NSG no plantea tales necesidades, puesto que en ella se puede utilizar ADN de casi cualquier procedencia. Dado que la secuenciación de Sanger básicamente aporta un resultado «promedio» de la muestra de ADN, las muestras con una heterogeneidad de secuencia extrema de moléculas de ADN de entrada producen resultados no interpretables. En cambio, los instrumentos de NGS se ajustan bien a las muestras heterogéneas de ADN gracias a la aplicación de los siguientes procesos básicos (fig. 5-33).

- *Separación espacial.* Al inicio del procedimiento, las moléculas de ADN de entrada están físicamente aisladas entre sí en el espacio. Las especificaciones de este proceso dependen de la plataforma.
- *Amplificación local.* Tras la separación, las moléculas de ADN individuales son amplificadas *in situ* utilizando un número limitado de ciclos de PCR. La amplificación es necesaria a fin de que se genere una señal suficiente para garantizar la detección y la precisión.
- *Secuenciación en paralelo.* Las moléculas de ADN amplificadas son secuenciadas simultáneamente por adición de polimerasas y otros reactivos, con cada molécula original separada y amplificada que ofrece una «lectura» correspondiente a su secuencia. Las lecturas de secuencia a cargo de los instrumentos de NGS son generalmente cortas, aproximadamente de menos de 500 pares de bases.

Bioinformática

Los instrumentos de NGS generan una sorprendente cantidad de secuencias de datos. Por ejemplo, un nuevo instrumento es capaz de analizar más de 500 millones de agregados de ADN individuales y producir 180.000 millones de pares de bases en poco más de 1 día. Ello supone la posibilidad de secuenciar con alto nivel de calidad un genoma humano completo. El análisis necesario para comprender este ingente volumen de datos es tan complejo que a menudo se requiere

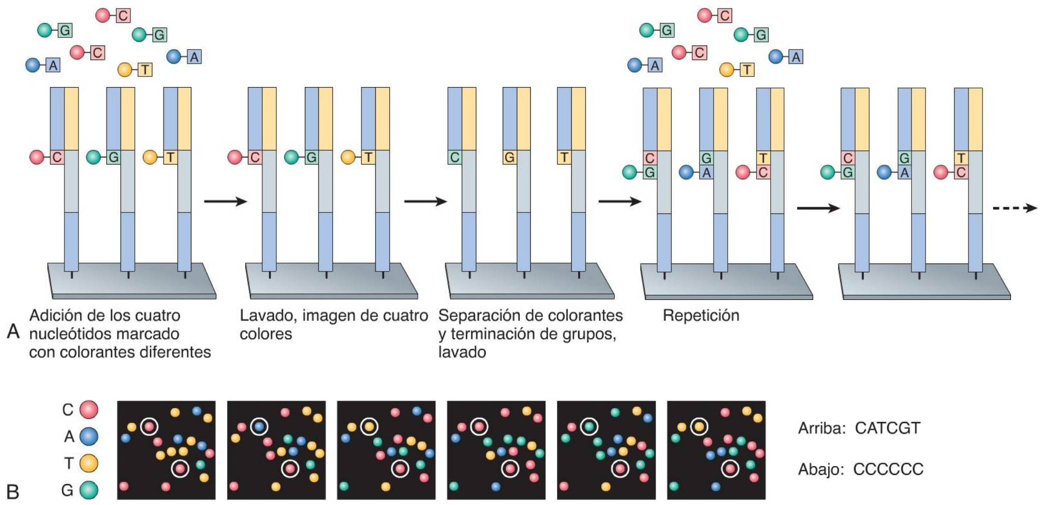


Figura 5-33 Principio de secuenciación de próxima generación. Actualmente se dispone de varios abordajes alternativos para la secuenciación «NextGen», de la que se ilustra una de las plataformas más usadas. **A.** Fragmentos cortos de ADN genómico («plantilla») de entre 100 y 500 pares de bases de longitud son inmovilizados sobre una plataforma en fase sólida, como un portaobjetos de vidrio, mediante cebadores de captura universales, complementarios de los adaptadores, previamente añadidos a los extremos de los fragmentos de la plantilla. La adición de nucleótidos complementarios marcados con fluorescencia, uno por ADN plantilla por ciclo, se produce de forma «masivamente paralela», con millones de plantillas inmovilizadas en la fase sólida al mismo tiempo. Una cámara de imágenes en cuatro colores captura la fluorescencia que emana de cada localización (correspondiente al nucleótido específico incorporado), tras lo cual el colorante fluorescente es separado y lavado, volviéndose a repetir todo el ciclo. **B.** Potentes programas informáticos pueden descifrar las imágenes para generar secuencias complementarias al ADN plantilla al final de cada «tanda», y estas secuencias vuelven a situarse en la secuencia genómica de referencia, a fin de identificar las alteraciones. (Reproducido con autorización a partir de Metzker M: Sequencing technologies—the next generation. Nat Rev Genet 11:31-46, 2010, © Nature Publishing Group.)

formación especializada en bioinformática para asegurar su interpretación adecuada.

Las líneas de bioinformática computacional varían de manera radical en función de las aplicaciones particulares y de los tipos de muestras, y un análisis de las mismas va más allá del alcance de este texto. No obstante, sí es conveniente describir los pasos básicos necesarios para procesar este tipo de datos en un contexto de ADN humano genérico:

- *Alineación.* La alineación es el proceso por medio del cual las lecturas de secuenciación de una muestra (que individualmente no aportan información) son ubicadas en el genoma de referencia adecuado, en el que pueden ser observadas e interpretadas en el contexto adecuado.
- *Detección de variantes.* Este proceso consiste en «caminar» por el genoma de referencia y evaluar todos los datos de la secuencia, situados en su correspondiente posición, comparándolos con los del genoma de referencia. Cuantas más lecturas cubran una determinada posición (profundidad de secuenciación), más probable será que una variante sea detectada si está presente. Cuando un *locus* muestra suficientes indicios de diferenciación con respecto a la secuencia de referencia, puede establecerse una detección de variante.
- *Anotación e interpretación de variantes.* Las variantes detectadas pueden ser anotadas a partir de distintas fuentes de información (p. ej., nombres de genes, cambios de codificación y predicciones de efectos de proteínas, identificadores de SNP, información de bases de datos sobre variantes tanto benignas como patológicas, información clínica). A continuación se procede a su interpretación y a elaborar los pertinentes informes en el laboratorio clínico.

Aplicaciones clínicas de la secuenciación de ADN por NGS

Como se ha indicado, cualquier muestra de ADN puede ser analizada por NGS. Sin embargo, dicho ADN debe ser preparado previamente para la secuenciación y la elección de la técnica que determina qué datos han de obtenerse. A fin de permitir la unión y la amplificación focal en el instrumento, el ADN de entrada debe encontrarse en forma de pequeños fragmentos ($<$ 500 pares de bases), con secuencias de oligonucleótidos de enlace incorporadas en los extremos. Para la secuenciación de todo el genoma, ello implica a menudo la fragmentación del ADN genómico automatizada, seguida de ligadura de oligonucleótidos adaptadores. El producto final se denomina *biblioteca.* Existen diversos métodos de preparación de bibliotecas a partir del ADN genómico, elegidos según el objetivo y los resultados deseados. Actualmente, en los laboratorios clínicos, la mayoría de las aplicaciones de la NGS se dirigen al diagnóstico de enfermedades genéticas y del cáncer, utilizando algunos abordajes básicos diferenciados:

- *Secuenciación dirigida.* La mayoría de las pruebas de NGS desarrolladas en laboratorios clínicos se encuadran en esta categoría. La secuenciación dirigida, aplicada sobre un gen o un juego de genes, minimiza los costes, y el tiempo y el gasto requeridos para la interpretación manual y la elaboración de informes clínicos. La preparación de muestras se puede efectuar bien subseleccionando los clones adecuados a partir de una biblioteca genómica completa por medio de sondas complementarias individualizadas, bien alternando preparaciones distintas obtenidas de ADN genómico, como la PCR múltiple. Los ensayos de un solo gen son más frecuentes en pruebas de enfermedades generalizadas y son muchos los laboratorios que están pasando de los costosos

análisis génicos globales mediante secuenciación de Sanger (p. ej., la secuenciación completa de *CFTR*) a los realizados con plataformas de NGS. El análisis de grandes grupos de genes (de hasta 100 o más) antes resultaba inviable, mientras que ahora es una opción frecuente para niños con enfermedades genéticas comunes, como miocardiopatía o sordera congénita. En pruebas de cáncer, se recurre cada vez más a los paneles de genes para obtener perfiles tumorales detallados. Cada tumor presenta un conjunto singular de mutaciones somáticas y, en este contexto, las pruebas se orientan a detectar el mayor número posible de mutaciones tratables o pronósticas a fin de ofrecer abordajes terapéuticos individualizados. Los paneles disponibles en la actualidad varían sensiblemente de tamaño, pudiendo contar con unas pocas decenas de genes o con casi 1.000. En el caso del cáncer, las pruebas dirigidas permiten una secuenciación de gran profundidad a bajo coste, que ayuda a detectar mutaciones de importancia clínica presentes en un porcentaje alélico bajo, por heterogeneidad del tumor o la muestra.

- *Secuenciación de exoma completo (WES).* La secuenciación del exoma es, en realidad, un tipo de secuenciación dirigida. Utiliza cientos de miles de sondas personalizadas para extraer el 1,5%, aproximadamente, del genoma integrado por exones codificadores de proteínas. En un momento en el que la secuenciación del genoma completo resulta aún costosa, la WES ofrece una amplia perspectiva de las mutaciones que codifican proteínas (responsables de hasta el 80% de las enfermedades mendelianas), con un coste sustancialmente reducido. Así se han obtenido algunos éxitos importantes, que ofrecen a los médicos un medio para dar respuesta, e incluso tratamiento, a niños con enfermedades raras, que han pasado por prolongadas y frustrantes odiseas en lo que respecta a su diagnóstico. La WES se emplea, asimismo, en oncología, en una amplia diversidad de análisis, sobre todo en investigación, pero también en el marco de los análisis clínicos.
- *Secuenciación de genoma completo (WGS).* La secuenciación del genoma completo es el tipo de análisis de ADN más exhaustivo que puede realizarse a una persona. Sin embargo, sus costes actuales y los problemas informáticos que conlleva dificultan su uso rutinario en la práctica clínica. Las indicaciones para su aplicación en genética médica se limitan, en buena medida, a los casos en los que la secuenciación del exoma no da una respuesta concreta, aunque se mantiene un elevado grado de sospecha de enfermedad genética. En cuanto a las aplicaciones en el cáncer, la WGS es la única técnica de NGS que detecta nuevos ordenamientos estructurales (p. ej., inserciones, deleciones, translocaciones) de posible relevancia clínica. Debido a sus costes, la WGS se emplea generalmente para secuenciaciones de menor profundidad que las de paneles dirigidos o exomas, y puede carecer de la necesaria potencia estadística para detectar mutaciones de bajo porcentaje en muestras tumorales heterogéneas.

La elección del abordaje depende fundamentalmente del coste de secuenciación y de la carga de trabajo de interpretación. La interpretación de los ensayos clínicos de NGS es a menudo laboriosa, dado el esfuerzo que requiere la investigación de la potencial relevancia de las nuevas variantes sospechosas. Es probable que, en el futuro, las mejoras en las bases de datos de variantes hagan que los problemas de interpretación sean menores.

Futuras aplicaciones

Dado que la NGS se utiliza para detectar anomalías genéticas de cualquier escala de tamaño, desde los SNP hasta los reordenamientos de grandes dimensiones, e incluso la aneuploidía, casi todas las pruebas genéticas actuales pueden, en principio, ser reemplazadas por la NGS. Ello es válido también para los análisis de ARN, ya que el análisis del transcriptoma (ARN-sec) basado en NGS resulta eficaz. A medida que los costes vayan reduciéndose, parece razonable prever que la NGS ocupará un lugar cada vez más destacado en el laboratorio diagnóstico. Además, este tipo de secuenciación resulta prometedora en nuevas áreas, como el análisis del microbioma o el cribado sanguíneo de marcadores iniciales de enfermedades, incluido el cáncer. Los continuos avances tecnológicos extenderán ciertamente su campo de aplicación. En la actualidad se están desarrollando tecnologías de tercera generación (o de «molécula única», o «*next next generation*»), que pueden secuenciar con rapidez moléculas específicas en paralelo, sin necesidad de amplificación focal, lo que pronto tendrá, sin duda, repercusiones en el ámbito clínico.

Agradecimiento

Deseamos expresar nuestra gratitud a Jeremy Segal, MD, PhD, director adjunto de la Division of Genomic and Molecular Pathology, University of Chicago, por la revisión de la sección dedicada al diagnóstico molecular.

LECTURAS RECOMENDADAS

Bases moleculares de los trastornos monogénicos: generalidades

Dietz HC: New Therapeutic Approaches to Mendelian Disorders. *New Engl J Med* 363:852, 2010. *[Excelente comentario sobre el tratamiento de los trastornos genéticos en función de su patogenia molecular.]*

Trastornos asociados a defectos en las proteínas estructurales

De Paepe A, Malfait F: The Ehlers-Danlos syndrome, a disorder with many faces. *Clin Genet* 82:1, 2012. *[Moderna actualización sobre los defectos moleculares en este trastorno del colágeno.]*

Jondeau G, Michel JB, Boileau C: The translational science of Marfan syndrome. *Heart* 97:1206, 2011. *[Excelente revisión sobre la patogenia del síndrome de Marfan.]*

Trastornos asociados a defectos en las proteínas receptoras

Faiz F, Hooper AJ, van Bockxmeer FM: Molecular pathology of familial hypercholesterolemia, related dyslipidemias and therapies beyond the statins. *Crit Rev Clin Lab Sci* 49:1, 2012. *[Actualización sobre la patología molecular de la hipercolesterolemia familiar.]*

Trastornos asociados a defectos en las enzimas

Lieberman AP, Puertollano R, Raben N, et al: Autophagy in lysosomal storage disorders. *Autophagy* 8:719, 2012. *[Comentario sobre el creciente papel de la autofagia en los trastornos por depósito lisosómico.]*

Platt FM, Boland B, van der Spoel AC: Lysosomal storage disorders: The cellular impact of lysosomal dysfunction. *JCell Biol* 199:723, 2012. *[Revisión de los múltiples mecanismos subyacentes a los trastornos lisosómicos.]*

Trastornos citogenéticos que afectan a los autosomas

Karayiorgou M, Simon TJ, Gogos JA: 2q11.2 microdeletions: linking DNA structural variation to brain dysfunction and schizophrenia. *Nat Rev Neurosci* 11:402, 2010. *[Comentario de la base molecular de los trastornos neurológicos en 22q11.2.]*

Lana-Elola E, Watson-Scales SD, Fisher E M, et al: Down syndrome: searching for the genetic culprits. *Dis Model Mech* 4:586, 2011. *[Revisión de los genes candidatos en la patogenia de la trisomía 21.]*

Simpson JL: Cell-free fetal DNA and maternal serum analytes for monitoring embryonic and fetal status. *Fertil Steril Inc* 99:1124, 2013. *[Recientes avances en el diagnóstico de los trastornos citogenéticos mediante el análisis del ADN fetal en el suero materno.]*

Trastornos citogenéticos que afectan a los cromosomas sexuales

Groth KA, Skakkebaek A, Host C, et al: Klinefelter syndrome—A Clinical Update. *J Clin Endocrinol Metab* 98:20, 2013. *[Comentario exhaustivo sobre las características clínicas y genéticas del síndrome de Klinefelter.]*

Heard E, Turner J: Function of the Sex Chromosomes in Mammalian Fertility. *CSH Perspectives Biol* 3:a002675, 2011. *[Revisión sobre la biología básica de los cromosomas sexuales y sus trastornos.]*

Oliveira CS, Alves C: The role of the *SHOX* gene in the pathophysiology of Turner syndrome. *Endocrinol Nutr* 58:433, 2011. *[Comentario sobre la base molecular del síndrome de Turner.]*

Pinsker JE: Turner Syndrome: Updating the Paradigm of Clinical Care. *J Clin Endocrinol Metab* 97:E994, 2012. *[Revisión clínica del síndrome de Turner.]*

Zhong Q, Layman LC: Genetic considerations in the patient with Turner syndrome—45, X with or without mosaicism. *Fertil Steril Inc* 98:775, 2012. *[Actualización sobre la correlación genotipo-fenotipo en el síndrome de Turner.]*

Enfermedades causadas por mutaciones en trinucleótidos

Bhakar AL, Dolen G, Bear MF: The Pathophysiology of Fragile X (and What It Teaches Us about Synapses). *Annu Rev Neurosci* 35:417, 2012. *[Excelente comentario sobre la patogenia del síndrome X frágil.]*

Martelli A, Napierala M, Puccio H: Understanding the genetic and molecular pathogenesis of Friedreich's ataxia through animal and cellular models. *Dis Model Mech* 5:165, 2012. *[Patogenia molecular de la mutación por repetición de trinucleótidos causada por una pérdida de función.]*

Nelson DL, Orr HT, Warren ST: The Unstable Repeats—Three Evolving Faces of Neurological Disease. *Neuron* 5:825, 2013. *[Excelente revisión de cómo las mutaciones de trinucleótidos originan enfermedades.]*

Enfermedades causadas por impronta genómica

Buiting K: Prader-Willi Syndrome and Angelman Syndrome. *Am J Med Genet Part C Semin* 154C:365, 2010. *[Sucinto resumen sobre las dos enfermedades hereditarias más frecuentes asociadas a la impronta genómica.]*

Página deliberadamente en blanco

Véase *TARGETED THERAPY* (TRATAMIENTO DIRIGIDO), disponible *online* en **www.studentconsult.com**

CAPÍTULO

6 Enfermedades del sistema inmunitario

ÍNDICE DEL CAPÍTULO

El sistema inmunitario es vital para la supervivencia, porque nos protege de los microorganismos patógenos infecciosos que abundan en el ambiente. Como cabe suponer, las inmunodeficiencias convierten al sujeto en presa fácil de las infecciones. Pero el sistema inmunitario también puede, por sí mismo, causar lesión y enfermedad tisular. Ejemplos de trastornos causados por las respuestas inmunitarias son la *alergia* y las reacciones contra los tejidos y las células propias del sujeto *(autoinmunidad).*

Este capítulo está dedicado a las enfermedades causadas por una inmunidad insuficiente o por el exceso de reactividad inmunitaria. También consideramos la amiloidosis, una enfermedad en la que se deposita en los tejidos una proteína anómala, derivada en algunos casos de fragmentos de inmunoglobulinas. Primero revisaremos algunas características importantes de las respuestas inmunitarias normales con el fin de poder comprender las anomalías que dan lugar a las enfermedades inmunitarias.

La respuesta inmunitaria normal

La definición clásica de la *inmunidad* es la protección frente a los microorganismos patógenos infecciosos, y la respuesta inmunitaria normal se comprende mejor en este contexto. Los mecanismos de defensa contra los microbios se incluyen en dos categorías amplias (fig. 6-1). La *inmunidad innata* (también llamada inmunidad natural, o nativa) se refiere a los mecanismos que están listos para reaccionar frente a las infecciones incluso antes de que ocurran, y que han evolucionado hasta reconocer y combatir específicamente a los microbios. La *inmunidad adaptativa* (también llamada inmunidad adquirida, o específica) consta de mecanismos que estimulan (o «se adaptan») a los microbios y que son capaces de reconocer sustancias microbianas y no microbianas. La inmunidad innata es la primera línea de defensa. Está mediada por células y moléculas que reconocen productos microbianos y células muertas, e inducen reacciones protectoras rápidas en el anfitrión. La inmunidad adaptativa se desarrolla más tarde, después de la exposición a los microbios y otras sustancias extrañas, y es incluso más poderosa que la inmunidad innata en el combate contra las infecciones. Por acuerdo, el término *respuesta inmunitaria* suele referirse a la inmunidad adaptativa.

Inmunidad innata

La inmunidad innata siempre está presente y preparada para proporcionar una defensa contra los microbios y para eliminar las células dañadas. Los receptores y componentes de la inmunidad innata han evolucionado para servir a estos propósitos. La inmunidad innata funciona en fases: reconocimiento de microbios y células dañadas, activación de varios mecanismos y eliminación de las sustancias no deseadas.

Componentes de la inmunidad innata

Los principales componentes de la inmunidad innata son barreras epiteliales que bloquean la entrada de los microbios, las células fagocíticas (sobre todo, neutrófilos y macrófagos), las células dendríticas, los linfocitos citolíticos naturales (NK) y varias proteínas plasmáticas, como las proteínas del sistema del complemento.

- El *epitelio* de la piel y de las vías digestivas y respiratorias proporciona barreras mecánicas a la entrada de los microbios desde el ambiente externo. Las células epiteliales también producen moléculas antimicrobianas, como las defensinas, y los linfocitos localizados en los epitelios combaten a los microbios presentes en estos lugares. Si los microbios rompen las barreras epiteliales, se reclutan otros mecanismos de defensa.

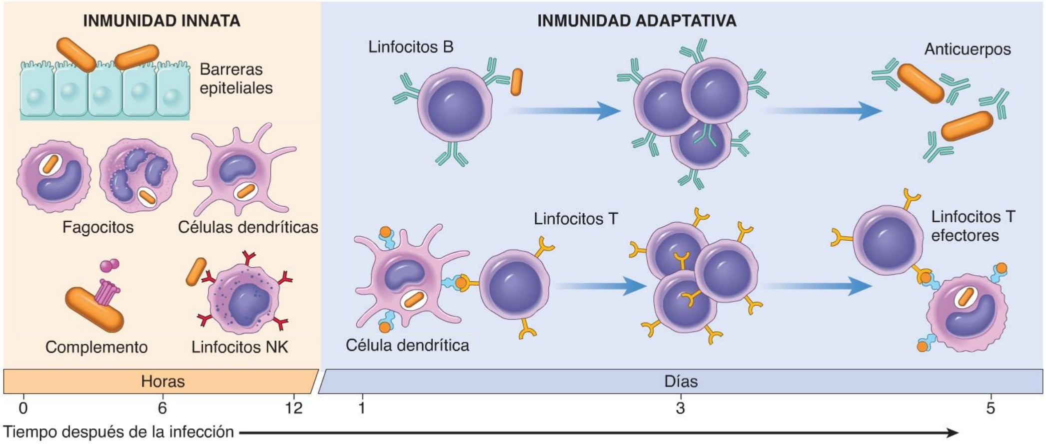


Figura 6-1 Principales mecanismos de la inmunidad innata y de la inmunidad adaptativa. Linfocitos NK, linfocitos citolíticos naturales.

- Los *monocitos* y los *neutrófilos* son fagocitos en la sangre que pueden reclutarse rápidamente en cualquier lugar de infección; los monocitos que entran en los tejidos y maduran se llaman *macrófagos*. Todos los tejidos contienen macrófagos residentes, los fagocitos profesionales del cuerpo. Estas células no solo detectan la presencia de microbios y otras sustancias ofensivas, sino que también ingieren (fagocitan) a estos invasores y los destruyen. Los macrófagos, las células dominantes en la inflamación crónica, se describen con mayor detalle en el capítulo 3.
- Las *células dendríticas* son una población de células especializadas presentes en los epitelios, los órganos linfoides y la mayoría de los tejidos. Capturan antígenos proteínicos y muestran los péptidos para que los reconozcan los linfocitos T. Además de su función presentadora de antígenos, las células dendríticas están provistas de una rica colección de receptores que detectan microbios y células dañadas, y estimulan la secreción de citocinas, mediadores que desempeñan funciones cruciales en la inflamación y en la defensa frente a los virus. De este modo, las células dendríticas participan en el inicio de las respuestas inmunitarias innatas, pero, al contrario que los macrófagos, no participan en la destrucción de los microbios ni otras sustancias lesivas.
- Los *linfocitos citolíticos naturales* proporcionan una protección temprana contra muchos virus y bacterias intracelulares; sus propiedades y funciones se describirán más adelante.
- Otros tipos celulares diversos pueden detectar y reaccionar frente a los microbios. Entre ellos están los *mastocitos,* que pueden producir muchos mediadores de la inflamación (que se expondrán más adelante), e incluso las células epiteliales y endoteliales.
- Recientemente se ha reconocido que células con aspecto de linfocitos, pero con características más parecidas a las de las células de la inmunidad innata, pueden contribuir a la defensa temprana contra los microbios. Estas *células linfoides innatas* se describirán más adelante, cuando se expongan las propiedades y funciones de los linfocitos.
- Además de estas células, varias proteínas solubles pueden desempeñar funciones importantes en la inmunidad innata. Las proteínas de *sistema del complemento,* que se describen en el capítulo 3, son proteínas plasmáticas que activan los microbios usando las vías alternativa y de la lectina de las respuestas inmunitarias innatas; en la inmunidad adaptativa se activa mediante los anticuerpos usando la vía clásica. Otras proteínas circulantes de la inmunidad innata son la lectina ligadora de manosa y la proteína C reactiva, que cubren a los microbios y promueven la fagocitosis. El surfactante pulmonar es también un componente de la inmunidad innata que proporciona protección contra los microbios inhalados.

Receptores celulares para los microbios, productos de las células dañadas y sustancias extrañas

Las células que participan en la inmunidad innata pueden reconocer ciertos componentes microbianos que comparten microbios relacionados y son, a menudo, esenciales para su carácter infeccioso (y, por ello, no pueden mutarse para permitir que los microbios evadan estos mecanismos de defensa). Estas estructuras microbianas se denominan *patrones moleculares asociados a microorganismos patógenos.* Los leucocitos también reconocen moléculas liberadas por las células dañadas o necrosadas, que se llaman *patrones moleculares asociados al daño.* En conjunto, los receptores celulares que reconocen estas moléculas se denominan, a menudo, *receptores de reconocimiento del patrón.*

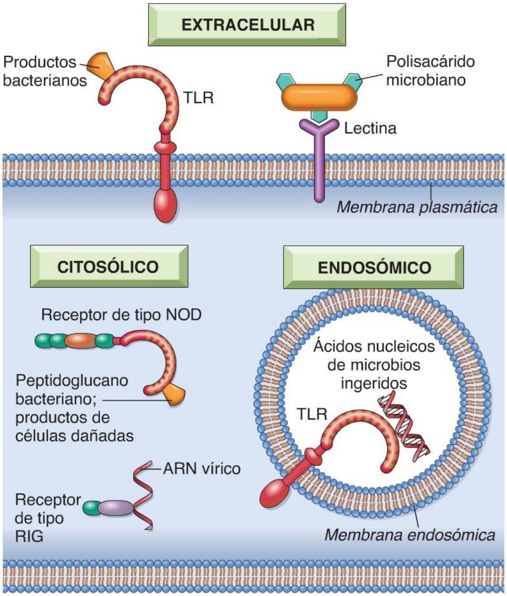


Figura 6-2 Receptores celulares para los microbios y los productos de la lesión celular. Los fagocitos, las células dendríticas y muchos tipos de células epiteliales expresan diferentes clases de receptores que perciben la presencia de microbios y células muertas. Los receptores de tipo señuelo (TLR), localizados en diferentes compartimentos celulares, así como otros receptores citoplásmicos y de la membrana plasmática, reconocen productos de diferentes clases de microbios. Las cuatro principales clases de receptores de la inmunidad innata son el TLR, los receptores de tipo NOD en el citosol (NLR), los receptores de lectina de tipo C (CLR) y los receptores de tipo RIG para los ácidos nucleicos víricos (RLR).

Los receptores de reconocimiento del patrón se localizan en todos los compartimentos celulares donde puedan estar presentes los microbios: los receptores de la membrana plasmática detectan microbios extracelulares, los receptores endosómicos detectan los microbios ingeridos y los receptores citosólicos detectan los microbios en el citoplasma (fig. 6-2). Se han identificado varias clases de estos receptores.

Los receptores de tipo señuelo. Los receptores de reconocimiento del patrón más conocidos son los receptores del tipo señuelo (TLR; del inglés *Toll-Like Receptors*), homólogos del receptor *Toll,* descubierto en *Drosophila.* Después se demostró que una familia de proteínas relacionadas era esencial para la defensa del anfitrión contra los microbios. En los mamíferos existen 10 TLR y cada uno reconoce un grupo diferente de moléculas microbianas. Los TLR están en la membrana plasmática y en las vesículas endosómicas (v. fig. 6-2). Todos estos receptores envían una señal a una vía común que culmina en la activación de dos grupos de factores de transcripción: 1) *NF-κB,* que estimula la síntesis y secreción de citocinas y la expresión de moléculas de adhesión, cruciales para el reclutamiento y la activación de los leucocitos (v. capítulo 3), y 2) los *factores reguladores del interferón (IRF),* que estimulan la producción de citocinas antivíricas, los interferones de tipo I. Las mutaciones con pérdida de función en línea germinal que afectan a los TLR y a sus vías transmisoras de señales se aso-

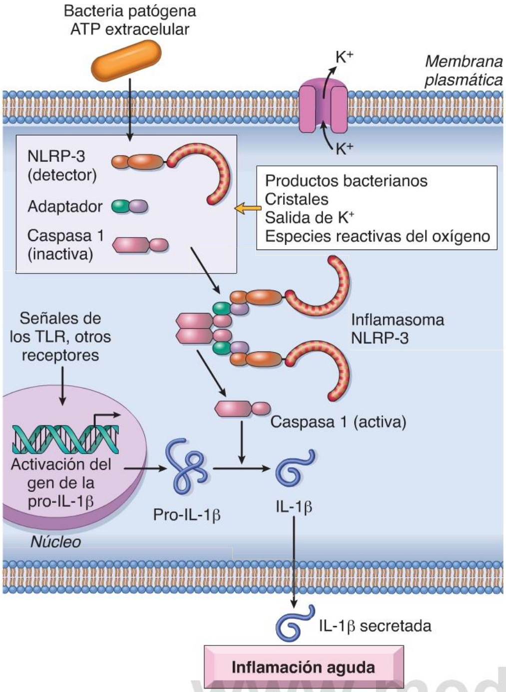


Figura 6-3 El inflamasoma. El inflamasoma es un complejo proteínico que reconoce productos de células muertas y algunos microbios e induce la secreción de la interleucina 1, con actividad biológica. El inflamasoma consta de una proteína detectora (una proteína rica en leucina, llamada NLRP-3), un adaptador y la enzima caspasa 1, que se convierte de una forma inactiva a una activa.

cian a síndromes por inmunodeficiencia infrecuentes, pero graves, que se describirán más adelante en este capítulo.

Los receptores de tipo NOD y el inflamasoma. Los receptores de tipo NOD (NLR) son receptores citosólicos llamados así por su miembro fundador, NOD-2. Reconocen una amplia variedad de sustancias, como los productos de las células necrosadas (p. ej., ácido úrico y ATP liberado), los trastornos iónicos (p. ej., pérdida de K^+) y algunos productos microbianos. No se conoce cómo esta familia de detectores consigue detectar tantos signos tan diversos de daño o peligro. Varios NLR envían señales a través de un complejo multiproteínico citosólico llamado *inflamasoma,* que activa una enzima (caspasa 1) que escinde una forma precursora de la citocina interleucina 1 (IL-1) para generar la forma que tiene la actividad biológica (fig. 6-3). Como se expondrá después, la IL-1 es un mediador de la inflamación que recluta leucocitos e induce la fiebre. Las mutaciones con ganancia de función de uno de los NLR dan lugar a síndromes con fiebre periódica, llamados *síndromes autoinflamatorios* (para distinguirlos de las enfermedades autoinmunitarias, que se deben a reacciones de los linfocitos T y B frente a antígenos propios). Los síndromes autoinflamatorios responden muy bien al tratamiento con antagonistas de la IL-1. La vía del NLR-inflamasoma puede también desempeñar una función en muchos trastornos frecuentes. Por ejemplo, el reconocimiento de los cristales de urato por una clase de NLR subyace a la inflamación asociada a la gota. Estos receptores pueden detectar lípidos y cristales de colesterol que se depositan en cantidades anómalas en los tejidos, y la inflamación resultante puede contribuir a la diabetes de tipo 2 asociada a la obesidad y a la ateroesclerosis, respectivamente.

Otros receptores para los productos microbianos. Los receptores para la lectina de tipo C (CLR) expresados en la membrana plasmática de los macrófagos y las células dendríticas detectan glucanos micóticos y desencadenan reacciones inflamatorias frente a los hongos. Los *receptores de tipo RIG* (RLR), llamados así por el miembro fundador RIG-I, se localizan en el citosol de la mayoría de los tipos celulares y detectan ácidos nucleicos de virus que se replican en el citoplasma de las células infectadas. Estos receptores estimulan la producción de citocinas antivíricas. Los *receptores acoplados a la proteína G* presentes en los neutrófilos, los macrófagos y la mayoría de los otros tipos de leucocitos reconocen péptidos bacterianos cortos que contienen residuos *N*-formilmetionilo. Dado que todas estas proteínas bacterianas y algunas proteínas de los mamíferos (solo aquellas sintetizadas dentro de las mitocondrias) empiezan con *N*-formilmetionina, este receptor capacita a los neutrófilos para detectar proteínas bacterianas y estimular las respuestas quimiotácticas de las células. Los *receptores para la manosa* reconocen azúcares microbianos (que contienen, a menudo, residuos manosa terminales, al contrario que las glucoproteínas de los mamíferos) e inducen la fagocitosis de los microbios.

Reacciones de la inmunidad innata

El sistema inmunitario innato proporciona defensas al anfitrión por medio de dos reacciones principales.

- *Inflamación.* Las citocinas y los productos de la activación del complemento, así como de otros mediadores, se producen durante las reacciones inmunitarias innatas y desencadenan los componentes vasculares y celulares de la inflamación. Los leucocitos reclutados destruyen microbios e ingieren y eliminan las células dañadas. Esta reacción se describe en el capítulo 3.
- *Defensa antivírica.* Los interferones de tipo I producidos en respuesta a los virus actúan sobre las células infectadas y no infectadas, y activan enzimas que degradan los ácidos nucleicos víricos e inhiben la replicación vírica, lo que induce lo que se ha llamado *estado antivírico.*
- Además de estas funciones defensivas, la inmunidad innata proporciona las señales de peligro que estimulan la posterior y más poderosa respuesta inmunitaria adaptativa. La naturaleza de algunas de estas señales se describirá más adelante.

La inmunidad innata, al contrario que la inmunidad adaptativa, no tiene memoria ni una especificidad fina frente al antígeno. Se calcula que la inmunidad innata usa unos 100 receptores diferentes para reconocer 1.000 patrones moleculares. Por el contrario, la inmunidad adaptativa utiliza dos tipos de receptores (anticuerpos y receptores del linfocito T, descritos más adelante), cada uno con millones de variaciones, para reconocer a millones de antígenos.

Inmunidad adaptativa

El sistema inmunitario adaptativo comprende los linfocitos y sus productos, lo que incluye los anticuerpos. Los linfocitos de la inmunidad adaptativa usan receptores muy diversos para reconocer una gran serie de sustancias extrañas. En el

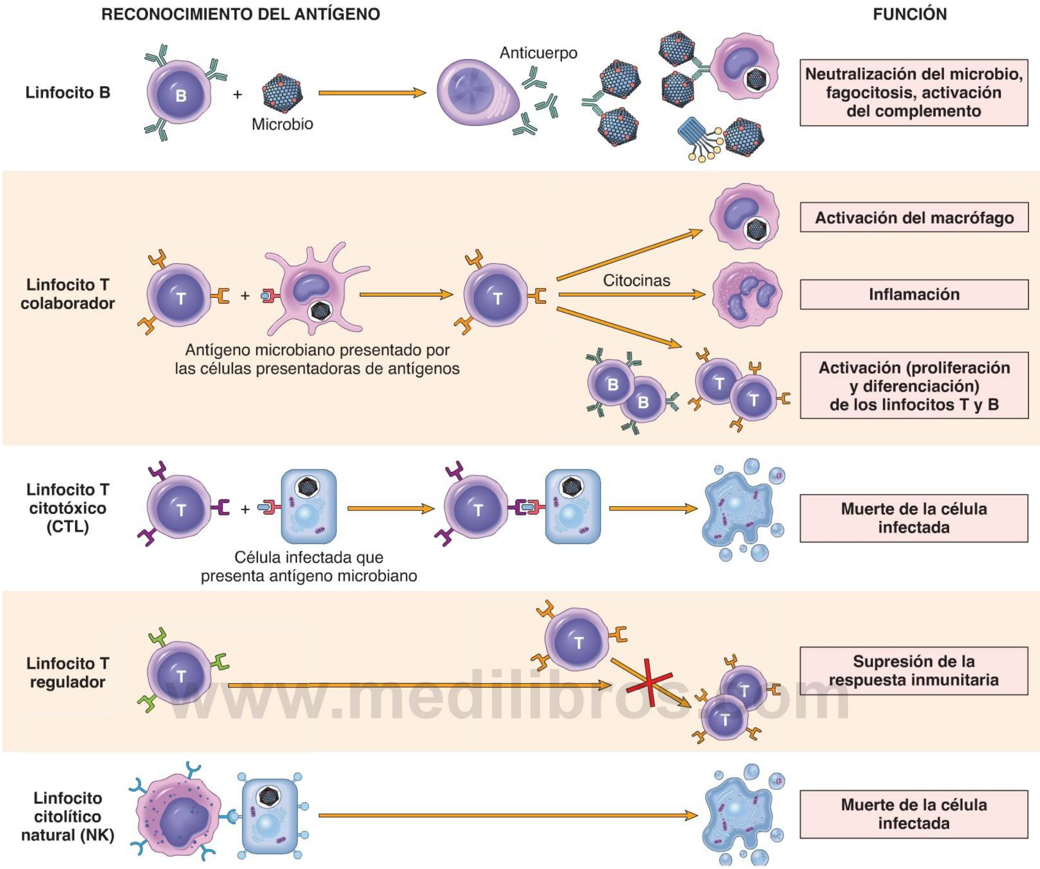


Figura 6-4 Clases principales de linfocitos y sus funciones. Los linfocitos B y T son células de la inmunidad adaptativa y los linfocitos citolíticos naturales (NK) son células de la inmunidad innata. Se han identificado varias clases más de linfocitos, incluidos los linfocitos NK-T y los también conocidos como células linfoides innatas (ILC); las funciones de estas células no se han establecido.

resto de este apartado introductorio nos centraremos en los linfocitos y las reacciones del sistema inmunitario adaptativo.

Hay dos tipos de inmunidad adaptativa: la *inmunidad humoral,* que protege contra los microbios extracelulares y sus toxinas, y la *inmunidad mediada por células* (o *celular*), que es responsable de la defensa contra los microbios intracelulares. La inmunidad humoral está mediada por los linfocitos B (derivados de la médula ósea) y sus productos secretados, los *anticuerpos* (también llamados *inmunoglobulinas,* Ig), y la inmunidad celular está mediada por los linfocitos T (derivados del timo). Las dos clases de linfocitos expresan receptores muy específicos para una amplia variedad de sustancias, que se llaman *antígenos.*

Células del sistema inmunitario

Aunque los linfocitos T y B y sus subgrupos tienen una forma y aspecto muy similares entre sí, en realidad son muy heterogéneos y especializados en propiedades y funciones moleculares. Las principales clases de linfocitos y sus funciones se ilustran en la figura 6-4. Los linfocitos y otras células implicadas en las respuestas inmunitarias no están fijos en tejidos particulares (como las células de la mayoría de los órganos del cuerpo), sino que circulan constantemente entre los tejidos linfoides y otros tejidos a través de la sangre y la circulación linfática. Esta característica favorece la vigilancia inmunitaria, al permitir que los linfocitos se alojen en cualquier lugar de infección. En los órganos linfoides, las diferentes clases de linfocitos quedan separadas en diferentes compartimentos anatómicos, de tal manera que interactúen entre sí solo cuando se vean estimuladas a hacerlo por encuentros con antígenos u otros estímulos. Los linfocitos maduros que no se han encontrado con el antígeno frente al cual son específicos se denominan *vírgenes* (sin experiencia inmunológica). Tras activarse por el reconocimiento de los antígenos y otras señales que se describirán más tarde, los linfocitos se diferencian en *células efectoras,* que realizan la función de eliminar los microbios, y en *células de memoria,* que permanencen en un estado de vigilancia y son capaces de reaccionar de forma rápida y enérgica para combatir al microbio en el caso de que vuelva. El proceso de diferenciación del linfocito en linfocitos efectores y de memoria se resumirá más adelante. Empezamos con una consideración de la diversidad de linfocitos.

Diversidad de linfocitos

Antes de exponerse al antígeno existen linfocitos específicos frente a un gran número de antígenos, y la entrada de un antígeno activa de forma selectiva a las células específicas frente a él. Este concepto fundamental se denomina *selección clonal.* De acuerdo con esta hipótesis, los linfocitos expresan receptores específicos para los antígenos y maduran en células con competencia funcional antes de exponerse al antígeno. De los linfocitos que tienen la misma especificidad se dice que constituyen un *clon;* todos los miembros de un clon expresan receptores para el antígeno idénticos, que son diferentes de los receptores de todos los demás clones. Hay unos 10^{12} linfocitos en un adulto sano, y se calcula que son capaces de reconocer de 10^7 a 10^9 antígenos diferentes. De ahí deriva que el número de células específicas frente a cualquier antígeno sea muy pequeño, probablemente inferior a 1 por cada 100.000 a 1 por cada 1 millón de linfocitos. Es notable que tan pocas células con una especificidad particular puedan cumplir la difícil tarea de combatir varios microbios; como se expondrá más adelante, el sistema inmunitario ha elaborado muchos mecanismos para optimizar las reacciones frente a antígenos microbianos. También es notable que el sistema sea capaz de producir tantos receptores, muchos más de los que podría codificar individualmente el genoma. Los mecanismos por los que esto sucede se conocen ahora bien y tienen muchas implicaciones clínicas interesantes.

La diversidad de receptores para el antígeno se genera mediante la recombinación somática de los genes que codifican las proteínas del receptor. Todas las células del cuerpo, incluidos los progenitores del linfocito, contienen genes del receptor para el antígeno en una configuración en línea germinal (heredada), en la que los genes que codifican estos receptores constan de segmentos separados en el espacio que no pueden expresarse como proteínas. Durante la maduración del linfocito (en el timo de los linfocitos T y en la médula ósea de los linfocitos B), estos segmentos génicos se recombinan en grupos aleatorios y se introducen variaciones en los lugares de recombinación, lo que forma muchos genes diferentes que pueden transcribirse y traducirse en receptores funcionales para el antígeno. La enzima de los linfocitos en desarrollo que media la recombinación de estos segmentos génicos es el producto de *RAG-1* y *RAG-2* (genes activadores de la recombinación); los defectos hereditarios de las proteínas RAG dan lugar a la imposibilidad de generar linfocitos maduros. Es importante señalar que los genes del receptor para el antígeno en línea germinal existen en todas las células del cuerpo, pero solo los linfocitos T y B contienen los genes recombinados (también llamados reordenados) del receptor para el antígeno (el receptor del linfocito T [TCR] en los linfocitos T y la inmunoglobulina [Ig] en los linfocitos B). Por ello, la presencia de genes recombinados del TCR o de la Ig, que puede demostrarse mediante un análisis molecular, es un marcador de linaje de los linfocitos T o B. Además, debido a que cada linfocito T o B y su descendencia clonal tienen un reordenamiento único del ADN (y, por ello, un receptor para el antígeno único), es posible distinguir las proliferaciones policlonales (no neoplásicas) del linfocito de los tumores linfáticos monoclonales (neoplásicas). De este modo, **el análisis del reordenamiento de los genes del receptor para el antígeno es un ensayo valioso para detectar tumores derivados de los linfocitos** (v. capítulo 13).

Linfocitos T

Hay tres poblaciones importantes de linfocitos T, que realizan diferentes funciones. **Los linfocitos T colaboradores estimulan a los linfocitos B para que produzcan anticuerpos y activan a otros leucocitos (p. ej., fagocitos) para que destruyan a los microbios; los linfocitos T citotóxicos (CTL) matan a las células infectadas; y los linfocitos T reguladores limitan las respuestas inmunitarias e impiden las reacciones contra antígenos propios.**

Los linfocitos T se desarrollan en el timo a partir de precursores que surgen de células madre hematopoyéticas. Los linfocitos T maduros se encuentran en la sangre, donde constituyen el 60 al 70% de los linfocitos, y en las zonas del linfocito T de los órganos linfoides periféricos (que se describen más adelante). Cada linfocito T reconoce un antígeno específico unido a la célula por medio de un TCR específico frente al antígeno. En alrededor del 95% de los linfocitos T, el TCR consta de un heterodímero ligado por enlaces disulfuro compuesto de una cadena polipeptídica α y de una β (fig. 6-5), cada una con una región variable (de unión al antígeno) y una región constante. **El TCR αβ reconoce antígenos peptídicos que se presentan en moléculas del complejo principal de histocompatibilidad (CPH) situadas sobre las superficies de las células presentadoras de antígenos.** Al limitar la especificidad de los linfocitos T por los péptidos mostrados por las moléculas del CPH de la superficie celular, lo que se llama *restricción por el CPH,* el sistema inmunitario se asegura de que los linfocitos T solo vean antígenos asociados a células (p. ej., los derivados de los microbios presentes en las células o de las proteínas ingeridas por ellas).

Cada TCR está unido de forma no covalente a seis cadenas polipeptídicas, que forman el complejo CD3, y al dímero de cadenas ζ (v. fig. 6-5). El CD3 y las proteínas ζ son invariantes (es decir, idénticas) en todos los linfocitos T. Participan en la transducción de señales al linfocito T, que son desencadenadas por la unión del antígeno al TCR. Junto con el TCR, estas proteínas forman el *complejo TCR.*

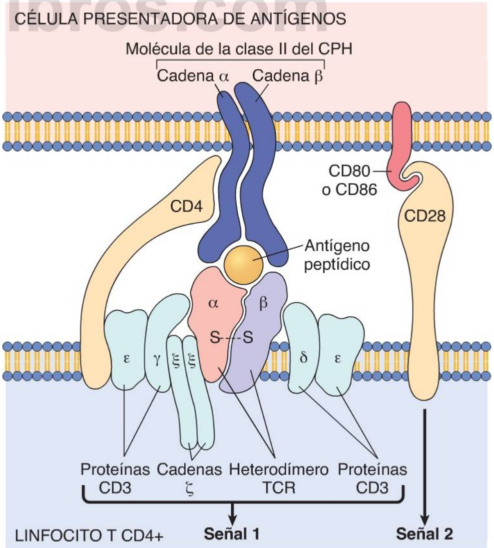


Figura 6-5 El complejo receptor del linfocito T (TCR) y otras moléculas implicadas en la activación del linfocito T. El heterodímero TCR, que consta de una cadena α y una β, reconoce al antígeno (en forma de complejos péptido-CPH expresados en las células presentadoras de antígenos, o APC), y el complejo asociado CD3 y las cadenas ζ inician las señales activadoras. El CD4 y el CD28 también participan en la activación del linfocito T. (Obsérvese que algunos linfocitos T expresan CD8 y no CD4; estas moléculas sirven a funciones análogas.) Los tamaños de las moléculas no se han dibujado a escala. CPH, complejo principal de histocompatibilidad.

Una pequeña población de linfocitos T maduros expresa otro tipo de TCR compuesto de las cadenas polipeptídicas γ y δ. El TCR γδ reconoce péptidos, lípidos y pequeñas moléculas, sin necesidad de que sean mostrados por proteínas del CPH. Los linfocitos T γδ tienden a acumularse en las superficies epiteliales, como la piel y la mucosa de las vías digestiva y urogenital, lo que indica que estas células son centinelas que protegen contra los microbios que intentan entrar a través de los epitelios. Sin embargo, no se han establecido las funciones de los linfocitos T γδ. Otro pequeño subgrupo de linfocitos T expresa marcadores que también se encuentran en los linfocitos NK; estas células se llaman linfocitos NK-T. Los linfocitos NK-T expresan una diversidad muy limitada de TCR y reconocen glucolípidos que muestran proteínas CD1 similares al CPH. Las funciones de los linfocitos NK-T tampoco se han definido bien.

Además del CD3 y las proteínas ζ, los linfocitos T expresan varias otras proteínas que ayudan al complejo TCR en sus respuestas funcionales. Entre ellas están el CD4, el CD8, el CD28 y las integrinas. El CD4 y el CD8 se expresan en dos subgrupos de linfocitos T αβ mutuamente exclusivos. Alrededor del 60% de los linfocitos T maduros son CD4+, y en torno al 30% son CD8+. La mayoría de los linfocitos CD4+ actúan como linfocitos colaboradores secretores de citocinas que ayudan a los macrófagos y a los linfocitos B a combatir las infecciones. La mayoría de los linfocitos CD8+ actúan como linfocitos T citotóxicos (asesinos) (CTL) para destruir las células del anfitrión que albergan a los microbios. El CD4 y el CD8 sirven de *correceptores* en la activación del linfocito T, así llamados porque reconocen una parte del mismo ligando que el receptor para el antígeno ve. Durante el reconocimiento del antígeno, las moléculas CD4 se unen a las moléculas de la clase II del CPH que están mostrando el antígeno (v. fig. 6-5) y las moléculas CD8 se unen a las moléculas de la clase I del CPH, y los correceptores CD4 o CD8 inician señales que son necesarias para la activación de los linfocitos T. Debido a esta necesidad de correceptores, los linfocitos T colaboradores CD4+ pueden reconocer y responder al antígeno mostrado solo por las moléculas de la clase II del CPH, mientras que los linfocitos T citotóxicos CD8+ reconocen antígenos unidos a las células solo asociadas a moléculas de la clase I del CPH; esta segregación se describirá más adelante. Las integrinas son moléculas de adhesión que promueven la unión de los linfocitos T a las APC.

Para responder, los linfocitos T tienen que reconocer no solo los complejos antígeno-CPH, sino también señales adicionales proporcionadas por las células presentadoras de antígenos. Este proceso, en el que el CD28 desempeña una función importante, se describirá más adelante, cuando se resuman los pasos de las respuestas inmunitarias celulares.

Linfocitos B

Los linfocitos B son las únicas células del cuerpo capaces de producir moléculas de anticuerpo, los mediadores de la inmunidad humoral. Los linfocitos B se desarrollan a partir de precursores presentes en la médula ósea. Los linfocitos B maduros constituyen el 10 al 20% de la población de linfocitos periféricos circulantes, y también están presentes en los tejidos linfoides periféricos, como los ganglios linfáticos, el bazo y los tejidos linfoides asociados a mucosas. Los linfocitos B reconocen al antígeno a través del complejo del receptor para el antígeno del linfocito B. Los anticuerpos unidos a la membrana de los isotipos IgM e IgD, presentes en la superficie de todos los linfocitos B vírgenes maduros, son el componente que se une al antígeno del complejo del receptor del linfocito B (fig. 6-6). Después de la estimulación por el antígeno y otras señales (que se describirán más adelante), los linfocitos B evolucionan a *células plasmáticas,* auténticas factorías de proteínas de anticuerpos. Se calcula que una sola célula plasmática puede secretar cientos o miles de moléculas de anticuerpo por segundo, una medida notable del poder de la respuesta inmunitaria para combatir a los microorganismos patógenos. También se detectan células secretoras de anticuerpos en la sangre periférica humana; se les llama *plasmoblastos.*

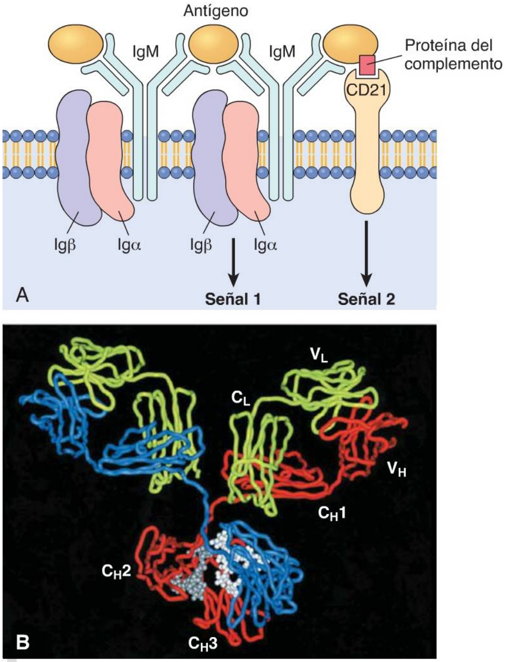


Figura 6-6 Estructura de los anticuerpos y del receptor del linfocito B para el antígeno. **A.** El complejo receptor del linfocito B para el antígeno está compuesto de inmunoglobulina M de membrana (IgM; o IgD, no se muestra), que reconoce a los antígenos, y las proteínas señal asociadas Igα e Igβ. El CD21 es un receptor para un componente del complemento que también promueve la activación del linfocito B. **B.** Estructura cristalina de una molécula de IgG secretada que muestra la disposición de las regiones variable (V) y constante (C) de las cadenas pesada (H) y ligera (L). (Por cortesía del Dr. Alex McPherson, University of California, Irvine, Calif.)

Además de la Ig de membrana, el complejo del receptor para el antígeno del linfocito B contiene un heterodímero de dos proteínas invariables llamadas Igα e Igβ. Igual que el CD3 y las proteínas ζ del complejo TCR, la Igα (CD79a) y la Igβ (CD79b) son esenciales para transducir la señal a través del receptor para el antígeno. Los linfocitos B también expresan otras moléculas que son esenciales para sus respuestas. Entre ellas están el receptor para el complemento del tipo 2 (CR2, o CD21), que reconoce productos del complemento generados durante las respuestas inmunitarias innatas frente a los microbios, y el CD40, que recibe señales de los linfocitos T colaboradores. El virus de Epstein-Barr (VEB) también usa el CR2 como un receptor para entrar e infectar a los linfocitos B.

Células dendríticas

Las **células dendríticas** (llamadas a veces *células dendríticas interdigitantes*) **son las células presentadoras de antígenos**

más importantes para iniciar las respuestas del linfocito T contra los antígenos proteínicos. Estas células tienen numerosas prolongaciones citoplásmicas finas que parecen dendritas, de las que reciben su nombre. Varias características de las células dendríticas son responsables de su función clave en la presentación del antígeno. Primera, estas células se localizan en el lugar correcto para capturar antígenos: debajo de los epitelios, el lugar frecuente de entrada de los microbios y de antígenos extraños, y en los intersticios de todos los tejidos, donde pueden producirse antígenos. Las células dendríticas inmaduras que están dentro de la epidermis se llaman *células de Langerhans*. Segunda, las células dendríticas expresan muchos receptores para capturar y responder a los microbios (y otros antígenos), como los TLR y las lectinas. Tercera, en respuesta a los microbios, las células dendríticas son reclutadas en las zonas de linfocitos T de los órganos linfoides, un lugar ideal para presentar los antígenos a los linfocitos T. Cuarta, las células dendríticas expresan cantidades elevadas de CPH y de otras moléculas necesarias para presentar antígenos a los linfocitos T y activarlos.

Un segundo tipo de célula con forma dendrítica se localiza en los centros germinales de los folículos linfoides del bazo y los ganglios linfáticos, y se llama *célula dendrítica folicular*. Estas células tienen receptores para el Fc de la IgG y receptores para el C3b, y pueden atrapar el antígeno unido a los anticuerpos o a proteínas del complemento. Estas células intervienen en las respuestas inmunitarias humorales al presentar antígenos a los linfocitos B y seleccionar los linfocitos B que tienen la mayor afinidad por el antígeno, lo que mejora la calidad del anticuerpo producido.

Macrófagos

Los macrófagos forman parte del sistema mononuclear fagocítico; su origen, diferenciación y papel en la inflamación se exponen en el capítulo 3. Aquí se presentan sus importantes funciones en las fases de inducción y efectora de las respuestas inmunitarias adaptativas.

- Los macrófagos que han fagocitado microbios y antígenos proteínicos procesan los antígenos y presentan fragmentos peptídicos a los linfocitos T. De este modo, los macrófagos actúan como células presentadoras de antígenos en la activación del linfocito T.
- Los macrófagos son células efectoras clave en ciertas formas de inmunidad celular, la reacción que sirve para eliminar los microbios intracelulares. En este tipo de respuesta, los linfocitos T activan a los macrófagos y potencian su capacidad de matar a los microbios ingeridos (que se expone más adelante).
- Los macrófagos también participan en la fase efectora de la inmunidad humoral. Como se expuso en el capítulo 3, los macrófagos fagocitan y matan de forma eficiente a los microbios que están opsonizados (cubiertos) por IgG o C3b.

Linfocitos citolíticos naturales

La función de los linfocitos NK es destruir de forma irreversible las células estresadas y anómalas, como las infectadas por virus y las tumorales. Los linfocitos NK suponen alrededor del 5 al 10% de los linfocitos de la sangre periférica. No expresan TCR ni Ig. Desde el punto de vista morfológico, los linfocitos NK son algo mayores que los linfocitos pequeños y contienen abundantes gránulos azurófilos. Los linfocitos NK pueden matar a varias células infectadas por virus y tumorales, sin la exposición previa ni la activación por estos microbios o tumores. Esta capacidad convierte a los linfocitos NK en una línea de defensa temprana contra las infecciones víricas y, quizás, algunos tumores. Se usan con frecuencia dos moléculas de la superficie celular, CD16 y CD56, para identificar a los linfocitos NK. El CD16 es un receptor para el Fc de la IgG y confiere a los linfocitos NK la capacidad de lisar células diana cubiertas de IgG. Este fenómeno se conoce como *citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (CCDA)*. La función del CD56 es desconocida.

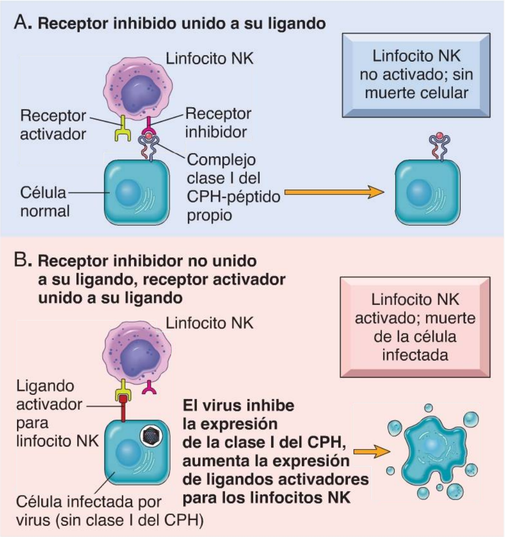


Figura 6-7 Receptores activadores e inhibidores de los linfocitos citolíticos naturales (NK). **A.** Las células sanas expresan moléculas propias de la clase I del CPH, que son reconocidas por receptores inhibidores, lo que asegura que los linfocitos NK no ataquen a las células normales. Obsérvese que las células sanas pueden expresar ligandos para los receptores activadores (no se muestra) o no expresar tales ligandos (como se muestra), pero no activan a los linfocitos NK, porque se unen a receptores inhibidores. **B.** En las células infectadas y estresadas, la expresión de la clase I del CPH está reducida, de modo que los receptores inhibidores no se unen a sus ligandos y se expresan ligandos para los receptores activadores. El resultado es que los linfocitos NK se activan y las células infectadas se lisan.

La actividad funcional de los linfocitos NK está regulada por un equilibrio entre señales procedentes de receptores activadores e inhibidores (fig. 6-7). Hay muchos tipos de receptores activadores, de los cuales el mejor caracterizado es la familia NKG2D. Los receptores NKG2D reconocen moléculas de superficie que inducen varios tipos de estrés, como la infección y el daño del ADN. Los receptores inhibidores del linfocito NK reconocen moléculas propias de la clase I del CPH, que se expresan en las células sanas. Los receptores inhibidores impiden que los linfocitos NK maten células normales. La infección vírica o la transformación neoplásica potencian, a menudo, la expresión de ligandos para los receptores activadores y, al mismo tiempo, reducen la expresión de las moléculas de la clase I del CPH. Debido a ello, el equilibrio se inclina hacia la activación, y la célula infectada o tumoral muere.

Los linfocitos NK también secretan citocinas como el interferón γ (IFN-γ), que activa a los macrófagos para que destruyan los microbios ingeridos, y así los linfocitos NK proporcionan una defensa temprana contra las infecciones microbianas intracelulares. La actividad de los linfocitos NK está regulada por muchas citocinas, como las interleucinas IL-2, IL-15 e

IL-12. La IL-2 y la IL-15 estimulan la proliferación de los linfocitos NK, mientras que la IL-12 activa la actividad citolítica y la secreción de IFN-γ.

Células linfoides innatas (ILC)

Estudios recientes han identificado poblaciones de linfocitos que carecen de TCR, pero producen citocinas similares a las que producen los linfocitos T. Los linfocitos NK se consideran la primera ILC definida. Diferentes subgrupos de ILC producen IFN-γ, IL-5, IL-17 e IL-22. Las funciones que se han atribuido a las ILC son:

- Defensa temprana contra las infecciones.
- Reconocimiento y eliminación de células estresadas (también llamado vigilancia del estrés).
- Modelado de la respuesta inmunitaria adaptativa posterior, al proporcionar citocinas que influyen en la diferenciación de los linfocitos T.

El interés en estas células se ha visto espoleado por la hipótesis de que participan en las primeras fases de las enfermedades inflamatorias, sobre todo como fuente de citocinas. Sin embargo, queda mucho por saber sobre las funciones y papeles de estas células en las respuestas inmunitarias normales y patológicas.

Tejidos del sistema inmunitario

Los tejidos del sistema inmunitario constan de órganos linfoides generadores (también llamados *primarios,* o *centrales*), en los que los linfocitos T y B maduran y se hacen competentes para responder a los antígenos, y los órganos linfoides *periféricos* (o *secundarios*), en los que se inician las respuestas inmunitarias adaptativas a los microbios.

Órganos linfoides generadores

Los principales órganos linfoides generadores son el timo, donde se desarrollan los linfocitos T, y la médula ósea, el lugar de producción de todas las células sanguíneas y donde maduran los linfocitos B. Estos órganos se describen en el capítulo 13.

Órganos linfoides periféricos

Los órganos linfoides periféricos, ganglios linfáticos, bazo y tejidos linfoides mucosos y cutáneos, se organizan para concentrar antígenos, células presentadoras de antígenos y linfocitos, de forma que se optimicen sus interacciones y el desarrollo de las respuestas inmunitarias adaptativas.

- Los *ganglios linfáticos* son agregados nodulares de tejidos linfoides localizados a lo largo de los conductos linfáticos de todo el cuerpo (fig. 6-8). Como la linfa difunde lentamente a través de los ganglios linfáticos, las células presentadoras de antígenos de los ganglios pueden tomar muestras de antígenos de los microbios que puedan entrar a través de los epitelios en los tejidos y que la linfa transporta. Además, las células dendríticas captan y transportan antígenos de los microbios desde los epitelios y los tejidos a través de los vasos linfáticos hasta los ganglios linfáticos. De este modo, los antígenos de los microbios que entran a través de los epitelios o colonizan los tejidos se concentran en los ganglios linfáticos de drenaje.
- El *bazo* es un órgano abdominal que realiza la misma función en las respuestas inmunitarias frente a antígenos vehiculados por la sangre que hacen los ganglios linfáticos en las respuestas a los antígenos vehiculados por la linfa. La sangre que entra en el bazo fluye a través de redes de sinusoides. Los antígenos vehiculados por la sangre quedan atrapados en las células dendríticas y los macrófagos del bazo.
- Los sistemas linfoides cutáneos y mucosos se localizan por debajo de los epitelios de la piel y de los tubos digestivo y

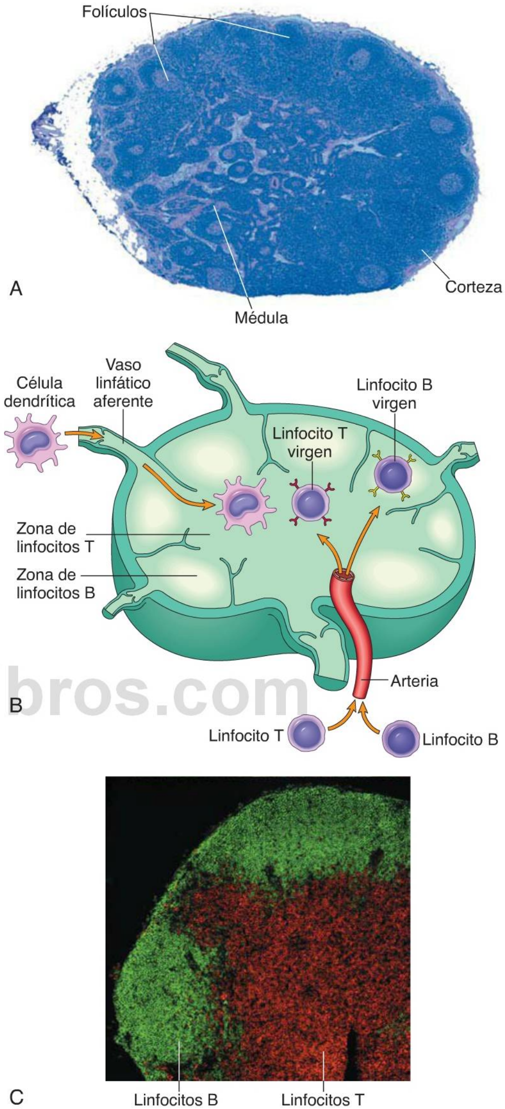


Figura 6-8 Morfología de un ganglio linfático. **A.** Aspecto histológico de un ganglio linfático, con una corteza externa que contiene folículos y una médula interna. **B.** Segregación de los linfocitos B y los linfocitos T en diferentes regiones del ganglio linfático ilustrada de forma esquemática. **C.** Localización de los linfocitos B (teñidos de verde, usando la técnica de la inmunofluorescencia) y los linfocitos T (teñidos de rojo) en un ganglio linfático. (Por cortesía de las Dras. Kathryn Pape y Jennifer Walter, University of Minnesota School of Medicine, Minneapolis, Minn.)

respiratorio, respectivamente. Responden a los antígenos que entran a través de roturas del epitelio. Las amígdalas faríngeas y las placas de Peyer del intestino son dos tejidos linfoides mucosos localizados anatómicamente. En cualquier momento, más de la mitad de los linfocitos del cuerpo están en los tejidos mucosos (lo que refleja el gran tamaño de estos tejidos), y muchos de ellos son linfocitos de memoria.

Dentro de los órganos linfoides periféricos, a los linfocitos T y los linfocitos B se les segrega en diferentes regiones (v. fig. 6-8). En los ganglios linfáticos, los linfocitos B se concentran en estructuras definidas, llamadas *folículos,* localizadas alrededor de la periferia, o corteza, de cada ganglio. Si los linfocitos B de un folículo han respondido recientemente a un antígeno, este folículo puede contener una región central llamada *centro germinal.* Los linfocitos T se concentran en la paracorteza, adyacente a los folículos. Los folículos contienen las células dendríticas foliculares que participan en la activación de los linfocitos B, y la paracorteza contiene las células dendríticas que presentan antígenos a los linfocitos T. En el bazo, los linfocitos T se concentran en las vainas linfáticas periarteriolares que rodean a las arteriolas pequeñas, y los linfocitos B residen en los folículos.

Recirculación del linfocito

Los linfocitos recirculan constantemente entre los tejidos y se alojan en lugares particulares; los linfocitos vírgenes atraviesan los órganos linfoides periféricos, donde se inician las respuestas inmunitarias, y los linfocitos efectores migran a las zonas de infección e inflamación. Este proceso de recirculación del linfocito es más importante para los linfocitos T, porque los linfocitos T vírgenes tienen que circular a través de los órganos linfoides periféricos, donde se concentran los antígenos, y los linfocitos T efectores tienen que localizar y eliminar a los microbios en cualquier lugar de infección. Por el contrario, las células plasmáticas permanecen en los órganos linfoides y en la médula ósea, y no necesitan migrar a los lugares de infección, porque secretan anticuerpos que son transportados a tejidos distantes.

Moléculas del complejo principal de histocompatibilidad (CPH): el sistema de muestra de péptidos de la inmunidad adaptativa

La función de las moléculas del CPH es mostrar fragmentos peptídicos de antígenos proteínicos para su reconocimiento por linfocitos T específicos frente al antígeno. Como las moléculas del CPH son fundamentales para el reconocimiento de los antígenos por los linfocitos T y están ligadas a muchas enfermedades autoinmunitarias, es importante revisar brevemente la estructura y la función de estas moléculas. Las moléculas del CPH se descubrieron como productos de genes que provocan el rechazo de órganos trasplantados, y su nombre deriva de su papel en la determinación de la compatibilidad tisular entre los sujetos. En los seres humanos, las moléculas del CPH se llaman *antígeno leucocítico humano* (HLA), porque se detectaron en un principio en los leucocitos mediante la unión de anticuerpos. Los genes que codifican moléculas del HLA se agrupan en un pequeño segmento del cromosoma 6 (fig. 6-9). El sistema del HLA es muy polimórfico, lo que significa que hay muchos alelos de los genes del CPH (miles) en los seres humanos, y los alelos del HLA de cada sujeto difieren de los heredados por la mayoría de los demás sujetos de la población. Esto, como veremos después, constituye una barrera formidable para el trasplante de órganos.

En función de su estructura, la distribución y la función celular, los productos de los genes del CPH se clasifican en dos clases principales.

- Las *moléculas de la clase I del CPH* se expresan en todas las células nucleadas y en las plaquetas. Son heterodímeros que constan de una cadena polimórfica α, o pesada (44 kDa), ligados de forma no covalente a una proteína no polimórfica de menor tamaño (12 kDa) llamada microglobulina β_2. La cadena α está codificada por tres genes, designados *HLA-A, HLA-B* y *HLA-C,* que se disponen muy juntos en el *locus* del CPH (v. fig. 6-9). La región extracelular de la cadena α está dividida en tres dominios: α_1, α_2 y α_3. Los dominios α_1 y α_2 forman una hendidura, o surco, donde se unen los péptidos. Los aminoácidos polimórficos recubren los laterales y la base del surco de unión al péptido, lo que explica por qué diferentes alelos de la clase I se unen a diferentes péptidos.

  Las moléculas de la clase I del CPH muestran péptidos que derivan de proteínas, como antígenos víricos y tumorales, que se localizan en el citoplasma y suelen producirse en la célula, y los péptidos asociados a la clase I son reconocidos por linfocitos T CD8+. Las proteínas citoplásmicas se degradan en los proteosomas y los péptidos se transportan en el retículo endoplásmico (RE), donde se unen a moléculas de la clase I recién sintetizadas. Las moléculas del CPH cargadas con el péptido se asocian a la microglobulina β_2 para formar un trímero estable que se transporta a la superficie celular. El dominio α_3 no polimórfico de las moléculas de la clase I del CPH tiene una zona de unión para el CD8 y, por tanto, los complejos péptido-clase I son reconocidos por los linfocitos T CD8+, que actúan como CTL. En esta interacción, los TCR reconocen al complejo CPH-péptido y la molécula CD8, que actúa como correceptor, se une a la cadena pesada de la clase I. Dado que los linfocitos T CD8+ reconocen los péptidos solo si se los presentan en un complejo con las moléculas de la clase I del CPH, se dice que los linfocitos T CD8+ están *restringidos por la clase I.* Como una de las funciones importantes de los CTL CD8+ es eliminar los virus, que pueden infectar a cualquier célula nucleada, y los tumores, que pueden surgir de cualquier célula nucleada, tiene sentido que todas las células nucleadas expresen moléculas de la clase I del HLA y puedan ser evaluadas por los linfocitos T CD8+.
- Las *moléculas de la clase II del CPH* están codificadas en una región llamada *HLA-D,* que tiene tres subregiones: *HLA-DP, HLA-DQ* y *HLA-DR.* Cada molécula de la clase II es un heterodímero que consta de una cadena α y una cadena β asociadas mediante enlaces no covalentes, ambas polimórficas. Las porciones extracelulares de las cadenas α y β tienen dos dominios designados α_1 y α_2, y β_1 y β_2. La estructura cristalina de las moléculas de la clase II ha revelado que, de forma análoga a las moléculas de la clase I, tienen hendiduras de unión al péptido que miran hacia fuera (v. fig. 6-9). Esta hendidura se forma por una interacción de los dominios α_1 y β_1, y es en esta porción en la que difieren la mayoría de los alelos de la clase II. De este modo, como con las moléculas de la clase I, el polimorfismo de las moléculas de la clase II se asocia a una unión diferencial de péptidos antigénicos.

  Las moléculas de la clase II del CPH presentan antígenos que se interiorizan en vesículas y que suelen derivar de microbios extracelulares y proteínas solubles. Las proteínas interiorizadas se digieren mediante proteólisis en los endosomas o los lisosomas. Los péptidos resultantes de la escisión proteolítica se asocian entonces a heterodímeros de

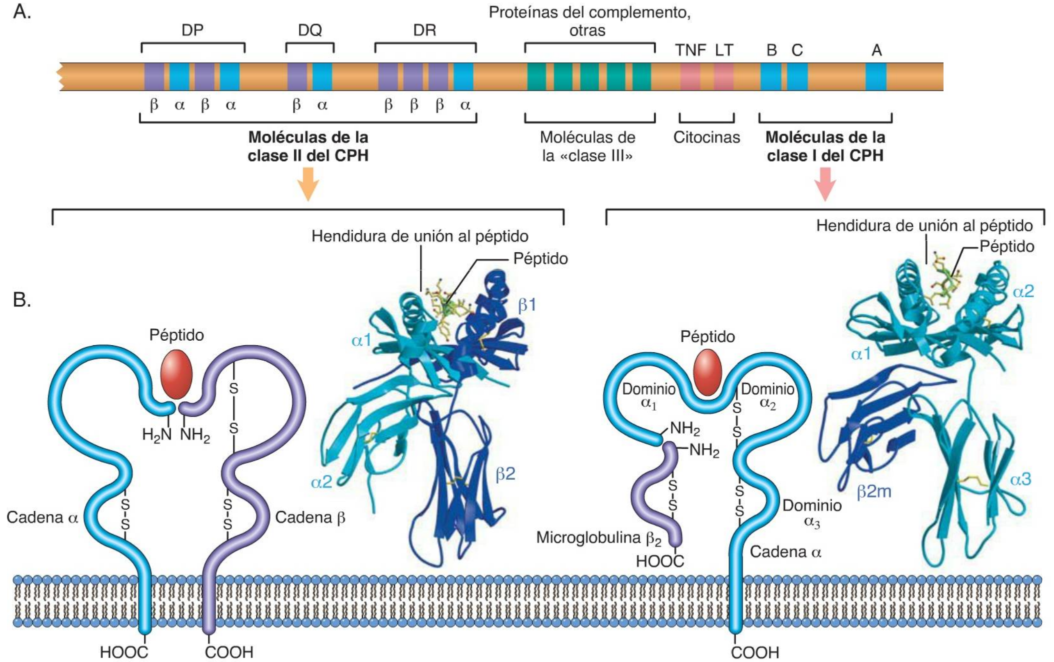


Figura 6-9 El complejo antígeno leucocítico humano (HLA) y la estructura de las moléculas de HLA. **A.** Localización de los genes en el complejo HLA. Las localizaciones, tamaños y distancias relativas entre los genes no están a escala. Los genes que codifican varias proteínas implicadas en el procesamiento del antígeno (el transportador TAP, componentes del proteosoma y HLA-DM) se localizan en la región de la clase II (no se muestra). **B.** Diagramas esquemáticos y estructuras cristalinas de las moléculas de las clases I y II del HLA. (Las estructuras cristalinas son cortesía del Dr. P. Bjorkman, California Institute of Technology, Pasadena, Calif.)

la clase II en las vesículas, y los complejos péptido-CPH estables son transportados a la superficie celular. El dominio β_2 de la clase II tiene una zona de unión para el CD4 y, por tanto, el complejo clase II-péptido es reconocido por los linfocitos T CD4+, que actúan como células colaboradoras. En esta interacción, la molécula CD4 actúa como correceptor. Como los linfocitos T CD4+ pueden reconocer antígenos solo en el contexto de moléculas propias de la clase II, se les denomina *restringidos por la clase II del CPH*. Al contrario que las moléculas de la clase I, las moléculas de la clase II del CPH se expresan, sobre todo, en las células que presentan antígenos ingeridos y responden a la ayuda de los linfocitos T (macrófagos, linfocitos B y células dendríticas).

- El *locus* del CPH también contiene genes que codifican algunos componentes del complemento y las citocinas factor de necrosis tumoral (TNF) y linfotoxina, así como algunas proteínas que no desempeñan aparentemente ninguna función en el sistema inmunitario.

La combinación de alelos del HLA en cada sujeto se denomina *haplotipo HLA*. Cualquier sujeto dado hereda un grupo de genes del HLA de cada progenitor y, por ello, expresa de forma típica dos moléculas diferentes en cada *locus*. Debido al polimorfismo de los genes del HLA, existen combinaciones prácticamente innumerables de moléculas en la población, y cada sujeto expresa un perfil de CPH en su superficie celular que es diferente de los haplotipos de la mayoría de los otros sujetos. Se cree que este polimorfismo evolucionó para asegurar que al menos algunos sujetos fueran capaces de mostrar cualquier péptido microbiano y así proporcionar protección contra cualquier infección. Este polimorfismo también significa que no es probable que dos sujetos (aparte de los gemelos idénticos) expresen las mismas moléculas del CPH y, por ello, los injertos intercambiados entre ellos se reconocen como extraños y son atacados por el sistema inmunitario.

Las moléculas del CPH desempeñan varias funciones clave en la regulación de las respuestas inmunitarias mediadas por los linfocitos T. Primero, debido a que diferentes péptidos antigénicos se unen a diferentes moléculas del CPH, de ahí deriva que un sujeto organice una respuesta inmunitaria contra un antígeno proteínico solo si hereda los genes de esas moléculas del CPH que puedan unirse a los péptidos derivados del antígeno y presentarlo a los linfocitos T. Las consecuencias de heredar un gen del CPH dado (p. ej., clase II) dependen de la naturaleza del antígeno unido por la molécula de la clase II. Por ejemplo, si el antígeno es un péptido procedente del polen de la ambrosía, el sujeto que expresa moléculas de la clase II capaces de unirse al antígeno tendrá una tendencia genética a sufrir reacciones alérgicas contra el polen. Por el contrario, una capacidad heredada de unirse a un péptido bacteriano puede proporcionar resistencia a la infección al inducir una respuesta protectora de anticuerpos. Segundo, al segregar los antígenos citoplásmicos y los interiorizados, las moléculas del CPH aseguran que se organice una respuesta inmunitaria correcta contra diferentes microbios: muerte mediada por CTL de las células que albergan los microbios citoplásmicos y activación de anticuerpos y del macrófago mediadas por el linfocito T colaborador para combatir los microbios extracelulares.

El interés en las moléculas del HLA se vio espoleado por el conocimiento en los años sesenta y setenta de que **varias enfermedades autoinmunitarias y de otros tipos se asociaban a la herencia de alelos particulares del HLA.** Estas asociaciones se expondrán más adelante en este capítulo cuando se considere la patogenia de las enfermedades autoinmunitarias.

Citocinas: moléculas mensajeras del sistema inmunitario

En la inducción y regulación de las respuestas inmunitarias participan múltiples interacciones entre linfocitos, células dendríticas, macrófagos, otras células inflamatorias (p. ej., neutrófilos) y células endoteliales. Algunas de estas interacciones dependen del contacto intercelular; sin embargo, **muchas interacciones y funciones celulares de los leucocitos están mediadas por proteínas secretadas llamadas *citocinas.*** Las citocinas cuya estructura molecular se ha definido se denominan *interleucinas,* porque median las comunicaciones entre los leucocitos. La mayoría de las citocinas tienen un espectro amplio de efectos, y algunas las producen varios tipos celulares diferentes. La mayoría de estas citocinas actúan sobre las células que las producen (acciones *autocrinas*) o sobre células vecinas *(paracrinas),* y pocas veces a distancia *(endocrinas).*

Las citocinas contribuyen a diferentes tipos de respuestas inmunitarias.

- En las respuestas inmunitarias innatas, las citocinas se producen rápidamente después del encuentro con los microbios y otros estímulos, y actúan induciendo la inflamación e inhibiendo la replicación de los virus. Estas citocinas son el TNF, la IL-1, la IL-12, los IFN del tipo I, el IFN-γ y las quimiocinas (v. capítulo 3). Sus principales fuentes son los macrófagos, las células dendríticas y los linfocitos NK, pero las células endoteliales y las epiteliales también pueden producirlas.
- En las respuestas inmunitarias adaptativas, las citocinas las producen principalmente los linfocitos T CD4+ activados por el antígeno y otras señales, y actúan promoviendo la proliferación y diferenciación del linfocito y activando a las células efectoras. Las principales en este grupo son la IL-2, la IL-4, la IL-5, la IL-17 y el IFN-γ; sus funciones en las respuestas inmunitarias se describirán más adelante. Algunas citocinas sirven, sobre todo, para limitar y terminar las respuestas inmunitarias; entre ellas están el TGF-β y la IL-10.
- Algunas citocinas estimulan la hematopoyesis y se llaman *factores estimulantes de colonias,* porque se analizan a través de su capacidad para estimular la formación de colonias de células sanguíneas a partir de progenitores de la médula ósea (v. capítulo 13). Sus funciones son incrementar el número de leucocitos durante las respuestas inmunitarias e inflamatorias, y reponer los leucocitos que se consumen durante tales respuestas. Las producen las células del estroma medular, los linfocitos T, los macrófagos y otras células. Ejemplos de ellas son los factores estimulantes de colonias (CSF), como el GM-CSF y la IL-7.

El conocimiento obtenido de las citocinas tiene numerosas aplicaciones terapéuticas prácticas. Inhibir la producción o las acciones de las citocinas es una forma de controlar los efectos perjudiciales de la inflamación y de las reacciones inmunitarias que dañan a los tejidos. Los pacientes con artritis reumatoide muestran a menudo respuestas llamativas a los antagonistas del TNF, un ejemplo elegante de un tratamiento dirigido contra una molécula y con un diseño racional. Ahora se han aprobado otros muchos antagonistas de las citocinas para tratar varios trastornos inflamatorios. Por el contrario, se administran citocinas para activar reacciones que normalmente dependen de estas proteínas, como la hematopoyesis y la defensa contra algunos virus. Una aplicación terapéutica importante de las citocinas es movilizar y reclutar células madre de la médula ósea hacia la sangre periférica; entonces se extraen las células de la sangre para el trasplante de células madre.

Generalidades de la activación linfocítica y de las respuestas inmunitarias

Todas las respuestas inmunitarias adaptativas se desarrollan en pasos, que son: reconocimiento del antígeno, activación de linfocitos específicos para que proliferen y se diferencien en células efectoras y memoria, eliminación del antígeno y disminución de la respuesta; las células memoria son los supervivientes a largo plazo. Los principales acontecimientos de cada paso se resumirán más adelante; estos principios generales se aplican a las respuestas protectoras contra los microbios, así como a las respuestas patológicas que dañan al anfitrión.

Muestra y reconocimiento de los antígenos

Los microbios y otros antígenos extraños pueden entrar por cualquier lugar del cuerpo. Obviamente es imposible para los linfocitos de todas las especificidades patrullar todas las posibles puertas de entrada del antígeno. De hecho, los antígenos son capturados y concentrados en los órganos linfoides a través de los cuales circulan los linfocitos, lo que incrementa la probabilidad de que los linfocitos encuentren al antígeno que reconocen. Los microbios y sus antígenos proteínicos son capturados por las células dendríticas que residen en los epitelios y los tejidos. Estas células transportan su carga antigénica a los ganglios linfáticos de drenaje (fig. 6-10). Aquí, los antígenos se procesan y se muestran unidos a moléculas del CPH en la superficie celular, donde los antígenos son reconocidos por los linfocitos T.

Los linfocitos B utilizan sus receptores para el antígeno (moléculas de anticuerpo unidas a la membrana) para reconocer antígenos de muchos tipos químicos diferentes, incluidas proteínas, polisacáridos y lípidos.

Incluso antes de que los antígenos de un microbio sean reconocidos por los linfocitos T y B, el microbio desencadena una respuesta inmunitaria innata por medio de su reconocimiento por los receptores de reconocimiento del patrón; este encuentro es la primera línea de defensa y también sirve para activar la inmunidad adaptativa. En el caso de la inmunización con un antígeno proteínico, se administran imitadores de microbios, llamados *adyuvantes,* con el antígeno, que estimulan las respuestas inmunitarias innatas. Durante la respuesta innata, el microbio o el adyuvante activan a las células presentadoras de antígenos para que expresen moléculas llamadas *coestimuladores,* y secreten citocinas que estimulen la proliferación y diferenciación de los linfocitos T. Los principales coestimuladores de los linfocitos T son las proteínas B7 (CD80 y CD86), que se expresan en las células presentadoras de antígenos y son reconocidas por el receptor CD28 presente en los linfocitos T vírgenes. De este modo, el antígeno («señal 1») y las moléculas coestimuladoras producidas durante las respuestas inmunitarias innatas frente a los microbios («señal 2») actúan de forma cooperativa para activar a los linfocitos específicos frente al antígeno (v. fig. 6-5). La necesidad de la señal 2 desencadenada por el microbio asegura que sean los micro-

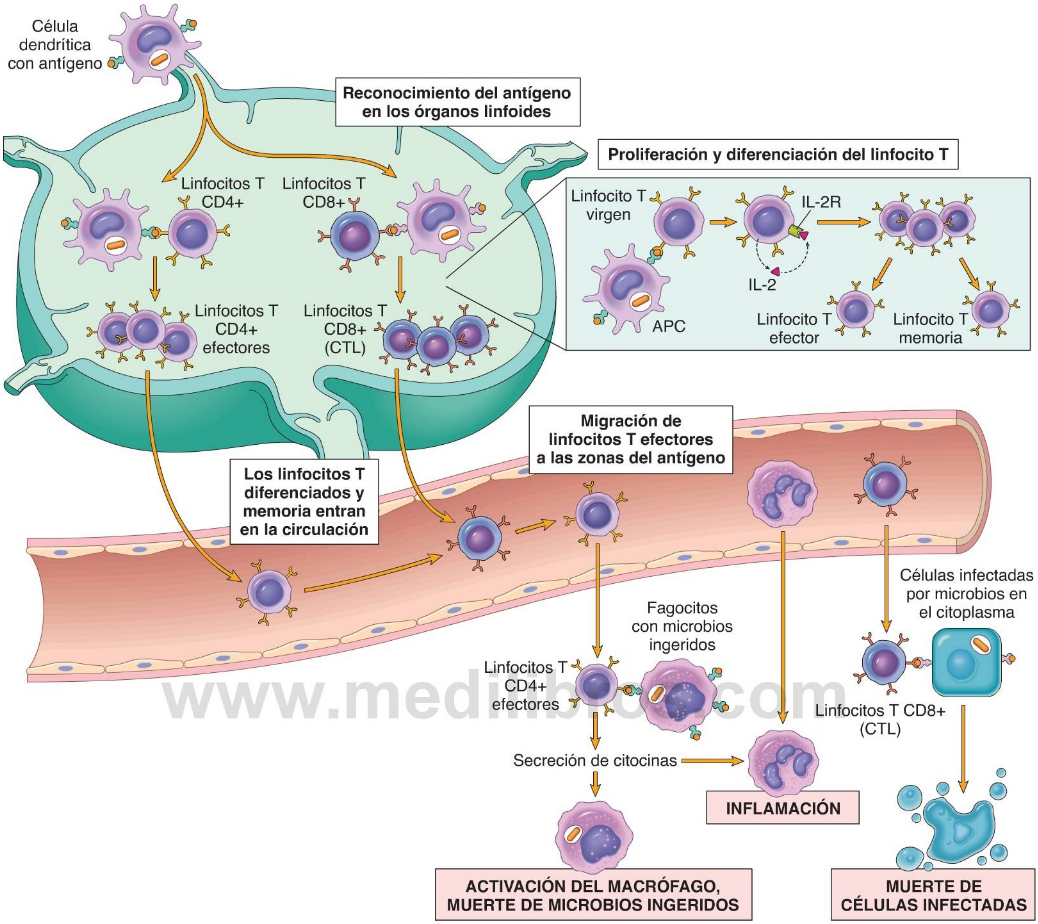


Figura 6-10 Inmunidad celular. Las células dendríticas (DC) capturan antígenos microbianos de los epitelios y los tejidos y los transportan a los ganglios linfáticos. Durante este proceso, las DC maduran y expresan cantidades altas de moléculas del CPH y coestimuladores. Los linfocitos T vírgenes reconocen antígenos peptídicos asociados al CPH mostrados en las DC. Se activa a los linfocitos T para que proliferen y se diferencien en linfocitos efectores y memoria, que migran a las zonas de infección y sirven a varias funciones en la inmunidad celular. Los linfocitos T CD4+ efectores del subgrupo T_H1 reconocen a los antígenos de los microbios ingeridos por los fagocitos y activan a los fagocitos para que maten a los microbios; otros subgrupos de células efectoras potencian el reclutamiento de leucocitos y estimulan diferentes tipos de respuestas inmunitarias. Los linfocitos T CD8+ citotóxicos (CTL) matan a las células infectadas que albergan microbios en el citoplasma. Algunos linfocitos T activados permanecen en los órganos linfoides y ayudan a los linfocitos B a producir anticuerpos, y algunos linfocitos T se diferencian en linfocitos memoria de vida larga (no se muestra). APC, célula presentadora de antígenos.

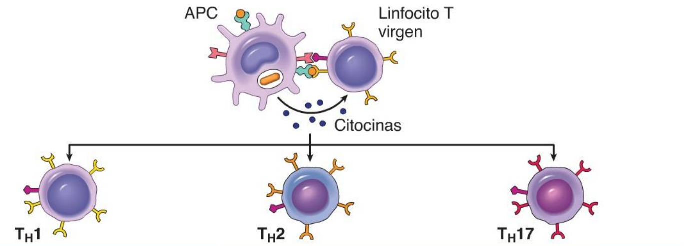
bios los que induzcan la respuesta inmunitaria adaptativa y no sustancias inocuas. En las respuestas inmunitarias a los tumores y los trasplantes, la «señal 2» pueden proporcionarla sustancias liberadas de las células necrosadas (los «patrones moleculares asociados al daño» mencionados antes).

Las reacciones y las funciones de los linfocitos T y B difieren en formas importantes y es mejor considerarlas por separado.

Inmunidad celular: activación de los linfocitos T y eliminación de los microbios intracelulares

Los linfocitos T vírgenes se activan por el antígeno y los coestimuladores en los órganos linfoides periféricos, y proliferan y se diferencian en células efectoras que migran a cualquier lugar donde esté el antígeno (microbio) (v. fig. 6-10). Una de las primeras respuestas de los linfocitos T CD4+ colaboradores es la secreción de la citocina IL-2 y la expresión de receptores de afinidad alta para la IL-2. La IL-2 es un factor de crecimiento que actúa sobre estos linfocitos T y estimula su proliferación, lo que lleva a un aumento del número de linfocitos específicos frente al antígeno. Las funciones de los linfocitos T colaboradores están mediadas por las acciones combinadas del ligando del CD40 (CD40L) y de las citocinas. Cuando los linfocitos T CD4+ colaboradores reconocen a los antígenos mostrados por los macrófagos o los linfocitos B, los linfocitos T expresan el CD40L, que se une al CD40 situado en los macrófagos o los linfocitos B, y activan a estas células.

Algunos de los linfocitos T CD4+ activados se diferencian en células efectoras que secretan diferentes grupos de



	T_H1	T_H2	T_H17
Principales citocinas producidas	IFN-γ	IL-4, IL-5, IL-13	IL-17, IL-22
Citocinas que inducen este subgrupo	IFN-γ, IL-12	IL-4	TGF-β, IL-6, IL-1, IL-23
Reacciones inmunitarias inducidas	Activación del macrófago, estímulo de producción de anticuerpos IgG	Estímulo de la producción de IgE, activación de mastocitos y eosinófilos	Reclutamiento de neutrófilos, monocitos
Defensa del anfitrión contra	Microbios intracelulares	Parásitos helmínticos	Bacterias extracelulares, hongos
Papel en la enfermedad	Enfermedades autoinmunitarias e inflamatorias de otro tipo (como EII, psoriasis, inflamación granulomatosa)	Alergias	Enfermedades autoinmunitarias e inflamatorias de otro tipo (como EII, psoriasis, EM)

Figura 6-11 Subgrupos de linfocitos T (T_H) colaboradores. En respuesta a los estímulos (principalmente citocinas) presentes en el momento del reconocimiento del antígeno, los linfocitos T CD4+ vírgenes pueden diferenciarse en poblaciones de células efectoras que producen diferentes grupos de citocinas y realizan diferentes funciones. Se resumen las reacciones inmunitarias dominantes inducidas por cada subgrupo, su papel en la defensa del anfitrión y las enfermedades inmunitarias. Estas poblaciones pueden ser capaces de convertirse las unas en las otras. Algunos linfocitos T activados producen múltiples citocinas y no se incluyen en ningún subgrupo concreto. EII, enfermedad inflamatoria intestinal; EM, esclerosis múltiple.

citocinas y realizan diferentes funciones (fig. 6-11). Los linfocitos del subgrupo T_H1 secretan la citocina IFN-γ, que es un activador potente del macrófago. La combinación de la activación mediada por el CD40 y el IFN-γ da lugar a la activación «clásica» del macrófago (v. capítulo 3), lo que conduce a la inducción de sustancias microbicidas en los macrófagos y a la destrucción de los microbios ingeridos. Los linfocitos T_H2 producen IL-4, que estimula a los linfocitos B a diferenciarse en células plasmáticas secretoras de IgE, e IL-5, que activa a los eosinófilos. Los eosinófilos y los mastocitos se unen a microbios cubiertos de IgE, como los parásitos helmintos, y actúan eliminándolos. Los linfocitos T_H2 también inducen la vía «alternativa» de activación del macrófago, que se asocia a la reparación tisular y la fibrosis (v. capítulo 3). Los linfocitos T_H17, así llamados porque la firma de citocinas de estas células es la IL-17, reclutan neutrófilos y monocitos, que destruyen a algunas bacterias extracelulares y hongos, y participan en algunas enfermedades inflamatorias.

Los linfocitos T CD8+ activados se diferencian en CTL que matan a las células que albergan microbios en su citoplasma. Al destruir a las células infectadas, los CTL eliminan los reservorios de la infección.

Inmunidad humoral: activación de linfocitos B y eliminación de microbios extracelulares

Tras la activación, los linfocitos B proliferan y después se diferencian en células plasmáticas que secretan diferentes clases de anticuerpos con diferentes funciones (fig. 6-12). Las respuestas de anticuerpos a la mayoría de los antígenos proteínicos requieren la ayuda del linfocito T y se dice que *son dependientes de T*. En estas respuestas, los linfocitos B ingieren antígenos proteínicos en las vesículas, los degradan y muestran los péptidos unidos a moléculas de la clase II del CPH para que sean reconocidos por los linfocitos T colaboradores. Los linfocitos T colaboradores se activan y expresan el CD40L, y secretan citocinas, que trabajan juntas para estimular a los linfocitos B. Muchos antígenos polisacáridos y lipídicos no pueden ser reconocidos por los linfocitos T, pero tienen múltiples determinantes antigénicos idénticos (epítopos) que son capaces de unirse a muchas moléculas de receptores para el antígeno en cada linfocito B y de iniciar el proceso de activación del linfocito B; de estas respuestas se dice que son *independientes de T*. Las respuestas independientes de T son relativamente simples, mientras que las respuestas dependientes de T muestran características como el cambio de isotipo de inmunoglobulina y la maduración de la afinidad (que se describen a continuación), que exigen la ayuda del linfocito T y hacen las respuestas más variadas y avanzadas.

Cada célula plasmática deriva de un linfocito B estimulado por el antígeno y secreta anticuerpos que reconocen el mismo antígeno que estaba unido al BCR e inició la respuesta. Los polisacáridos y los lípidos estimulan, sobre todo, la secreción de anticuerpos IgM. Los antígenos proteínicos, en virtud de las acciones del linfocito T colaborador mediadas por el CD40L y las citocinas, inducen la producción de anticuerpos de diferentes clases, o isotipos (IgG, IgA, IgE). El *cambio de isotipo* lo inducen citocinas como el IFN-γ y la IL-4. Los linfocitos T colaboradores también estimulan la producción de anticuerpos con afinidades altas hacia el antígeno. Este proceso, llamado *maduración de la afinidad,* mejora la calidad de la respuesta inmunitaria humoral. El cambio de isotipo y la maduración de la afinidad se producen, sobre todo, en los centros germinales, que están formados por linfocitos B en proliferación, especialmente en las respuestas dependientes del linfocito T colaborador a los antígenos proteínicos. Algunos linfocitos B activados migran a los folículos y forman centros germinales, que son los principales lugares de cambio de isotipo y de maduración de la afinidad. Los linfocitos T colaboradores que estimulan estos procesos en los linfocitos B migran a los centros germinales y residen en ellos, y se denominan *linfocitos T colaboradores foliculares* (T_{FH}).

La respuesta inmunitaria humoral combate los microbios de muchas formas (v. fig. 6-12). Los anticuerpos se unen a los microbios e impiden que infecten a las células, neutralizando

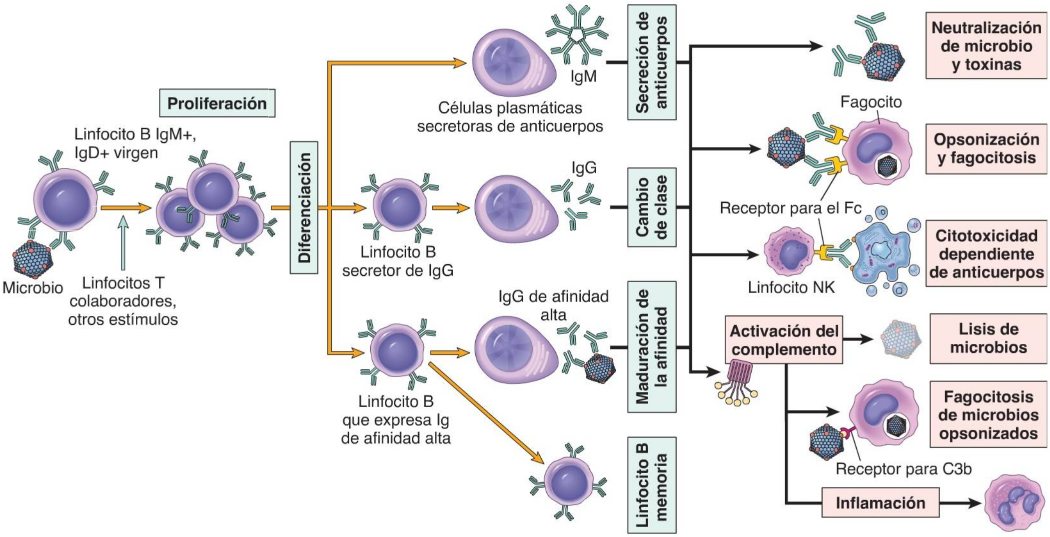


Figura 6-12 Inmunidad humoral. Los B linfocitos vírgenes reconocen antígenos y, bajo la influencia de los linfocitos T_H y otros estímulos (no se muestra), los linfocitos B se activan para proliferar y diferenciarse en células plasmáticas secretoras de anticuerpos. Algunos de los linfocitos B activados sufren un cambio de clase de cadena pesada y una maduración de la afinidad, y otros se convierten en células memoria de vida larga. Anticuerpos de diferentes clases (isotipos) de cadena pesada realizan diferentes funciones efectoras, lo que se muestra a la derecha. Obsérvese que los anticuerpos mostrados son IgG; estos y la IgM activan el complemento; y no se muestran las funciones especializadas de la IgA (inmunidad mucosa) ni de la IgE (activación de mastocitos y eosinófilos).

así a los microbios. Los anticuerpos IgG cubren *(opsonizan)* a los microbios y los dirigen para ser fagocitados, ya que los fagocitos (neutrófilos y macrófagos) expresan receptores para las colas Fc de la IgG. La IgG y la IgM activan al sistema del complemento por la vía clásica, y los productos del complemento promueven la fagocitosis y la destrucción de los microbios. Algunos anticuerpos realizan funciones especiales en lugares anatómicos particulares. La IgA se secreta en los epitelios mucosos y neutraliza a los microbios en la luz de los tubos respiratorio y digestivo (y otros tejidos mucosos). La IgG se transporta activamente a través de la placenta y protege al recién nacido hasta que el sistema inmunitario madura. La IgE y los eosinófilos cooperan para matar a los parásitos, principalmente mediante la liberación del contenido de los gránulos del eosinófilo que es tóxico para los gusanos. Como se mencionó antes, las citocinas T_H2 estimulan la producción de IgE y activan a los eosinófilos, y, por ello, la respuesta frente a los helmintos está orquestada por los linfocitos T_H2.

La mayoría de los anticuerpos IgG circulantes tienen semividas de unas 3 semanas. Algunas células plasmáticas secretoras de anticuerpos, en particular aquellas que se generan en los centros germinales, migran a la médula ósea y viven durante meses o incluso años, produciendo continuamente anticuerpos durante este tiempo.

Disminución de las respuestas inmunitarias y memoria inmunitaria

La mayoría de los linfocitos efectores inducidos por un microorganismo patógeno infeccioso mueren por apoptosis después de que el microbio ha sido eliminado, lo que devuelve el sistema inmunitario a su estado de reposo. La activación inicial de los linfocitos genera también *células memoria* de vida larga, que pueden sobrevivir durante años después de la infección. Los linfocitos memoria son un grupo expandido de linfocitos específicos frente al antígeno (más numerosos que las células específicas vírgenes frente a cualquier antígeno presentes antes del encuentro con ese antígeno), y responden con mayor rapidez y eficacia cuando se reexponen al antígeno que los linfocitos vírgenes. Por eso la generación de linfocitos memoria es un objetivo importante de la vacunación.

CONCEPTOS CLAVE

La respuesta inmunitaria normal: células, tejidos, receptores, mediadores y generalidades

- El sistema inmunitario innato usa varias familias de receptores, sobre todo los del tipo señuelo, para reconocer moléculas presentes en varios tipos de microbios y producidas por las células dañadas.
- Los linfocitos son los mediadores de la inmunidad adaptativa y las únicas células que producen receptores específicos y diversos frente a los antígenos.
- Los linfocitos T (derivados del timo) expresan receptores frente al antígeno llamados receptores del linfocito T (TCR), que reconocen fragmentos peptídicos de antígenos proteínicos que se muestran en moléculas del CPH en la superficie de las células presentadoras de antígenos.
- Los linfocitos B (derivados de la médula ósea) expresan anticuerpos unidos a la membrana que reconocen una amplia variedad de antígenos. Los linfocitos B se activan para convertirse en células plasmáticas, que secretan anticuerpos.
- Los linfocitos citolíticos naturales (NK) matan a las células que están infectadas por algunos microbios, o que están estresadas y dañadas sin posibilidad de reparación. Los linfocitos NK expresan receptores inhibidores que reconocen las moléculas de CPH que se expresan normalmente en las células sanas, y de este modo se evita que destruyan a las células normales.
- Las células presentadoras de antígenos (APC) capturan microbios y otros antígenos, los transportan a los órganos linfoides y

los muestran para ser reconocidos por los linfocitos. Las APC más eficientes son las células dendríticas, que viven en los epitelios y en la mayoría de los tejidos.

- Las células del sistema inmunitario están organizadas en tejidos, algunos de los cuales son lugares de producción de linfocitos maduros (los órganos linfoides generadores, la médula ósea y el timo) y otros son los lugares de respuestas inmunitarias (los órganos linfoides periféricos, incluidos los ganglios linfáticos, el bazo y los tejidos linfoides mucosos).
- La primera parte de la reacción a los microbios está mediada por los mecanismos de la inmunidad innata, que están listos para responder a los microbios. Estos mecanismos son las barreras epiteliales, los fagocitos, los linfocitos NK y las proteínas plasmáticas, por ejemplo, las del sistema del complemento. La reacción de la inmunidad innata se manifiesta, a menudo, como una inflamación. La inmunidad innata, al contrario que la inmunidad adaptativa, no tiene una especificidad fina por el antígeno ni memoria.
- Las reacciones de defensa de la inmunidad adaptativa se desarrollan lentamente, pero son más potentes y especializadas.
- Los microbios y otros antígenos extraños son capturados por las células dendríticas y transportados a los ganglios linfáticos, donde son reconocidos por los linfocitos vírgenes. Los linfocitos se activan para proliferar y diferenciarse en células efectoras y memoria.
- La inmunidad celular es la reacción de los linfocitos T diseñada para combatir a los microbios asociados a células (p. ej., microbios fagocitados y microbios en el citoplasma de las células infectadas). La inmunidad humoral está mediada por anticuerpos y es eficaz contra los microbios extracelulares (en la circulación y en las luces de las mucosas).
- Los linfocitos T CD4+ colaboradores ayudan a los linfocitos B a producir anticuerpos, activan a los macrófagos para que destruyan los microbios ingeridos, estimulan el reclutamiento de leucocitos y regulan todas las respuestas inmunitarias frente a los antígenos proteínicos. Las funciones de los linfocitos T CD4+ están mediadas por proteínas secretadas llamadas citocinas. Los linfocitos T CD8+ citotóxicos matan a las células que expresan antígenos en su citoplasma y que se perciben como extraños (p. ej., células infectadas por virus y tumorales), y también pueden producir citocinas.
- Los anticuerpos secretados por las células plasmáticas neutralizan a los microbios y bloquean su infectividad, y promueven la fagocitosis y destrucción de los microorganismos patógenos. Los anticuerpos también confieren inmunidad pasiva a los recién nacidos.

El breve resumen de inmunología básica presentado aquí proporciona una base para considerar las enfermedades del sistema inmunitario. Primero expondremos las reacciones inmunitarias que producen lesiones, llamadas reacciones de *hipersensibilidad,* y después los trastornos causados por un fallo en la tolerancia a los antígenos propios, lo que se llaman *trastornos autoinmunitarios,* y el rechazo de los trasplantes. A esto le seguirán las enfermedades causadas por un sistema inmunitario defectuoso, llamadas *enfermedades por inmunodeficiencia.* Acabaremos considerando la *amiloidosis,* un trastorno que se asocia a menudo a enfermedades inmunitarias e inflamatorias.

Hipersensibilidad: lesión tisular mediada por el sistema inmunitario

Las reacciones inmunitarias lesivas, llamadas de *hipersensibilidad,* son la base de los trastornos asociados a las enfermedades inmunitarias. Este término surgió de la idea de que los sujetos que se han expuesto antes a un antígeno manifiestan reacciones detectables a ese antígeno, y se dice, por tanto, que se han *sensibilizado.* La hipersensibilidad implica una reacción excesiva o perjudicial a un antígeno. Los trastornos por hipersensibilidad tienen varias características generales importantes.

- **Las reacciones de hipersensibilidad pueden desencadenarlas antígenos ambientales exógenos (microbianos y no microbianos) o antígenos propios endógenos.** Los seres humanos viven en un ambiente lleno de sustancias capaces de desencadenar respuestas inmunitarias. Los antígenos exógenos son los que están en el polvo, los pólenes, los alimentos, los fármacos, los microbios y varias sustancias químicas. Las respuestas inmunitarias contra tales antígenos exógenos pueden tomar diversas formas, desde síntomas molestos, pero triviales, como el prurito cutáneo, a enfermedades en potencia mortales, como el asma bronquial y la anafilaxia. Algunas de las reacciones más frecuentes a los antígenos ambientales producen el grupo de enfermedades conocido como *alergia.* Las respuestas inmunitarias contra antígenos propios, o autógenos, dan lugar a las *enfermedades autoinmunitarias.*
- **La hipersensibilidad suele deberse a un desequilibrio entre los mecanismos efectores de las respuestas inmunitarias y los mecanismos de control que sirven para limitar normalmente tales respuestas.** De hecho, en muchas enfermedades por hipersensibilidad, se sospecha que la causa subyacente es un fallo en la regulación normal. Volveremos a esta idea cuando consideremos la autoinmunidad.
- **El desarrollo de las enfermedades por hipersensibilidad (alérgicas y autoinmunitarias) se asocia, a menudo, a la herencia de genes de predisposición particulares.** A los genes del HLA y muchos otros genes se les ha implicado en diferentes enfermedades; se describirán ejemplos específicos en el contexto de las enfermedades.
- **Los mecanismos de la lesión tisular en las reacciones de hipersensibilidad son los mismos que los mecanismos efectores de la defensa contra microorganismos patógenos infecciosos.** El problema en la hipersensibilidad es que estas reacciones están mal controladas, son excesivas o se dirigen en la dirección inadecuada (p. ej., contra antígenos ambientales normalmente inocuos y antígenos propios).

Clasificación de las enfermedades por hipersensibilidad

Las enfermedades por hipersensibilidad pueden clasificarse en función del mecanismo inmunitario que medie la enfermedad (tabla 6-1). Esta clasificación sirve para distinguir la forma en que la respuesta inmunitaria causa lesión tisular y enfermedad, y las manifestaciones clínico-patológicas acompañantes. Sin embargo, ahora cada vez se conoce mejor que múltiples mecanismos pueden intervenir en cualquier enfermedad por hipersensibilidad. Los principales tipos de reacciones de hipersensibilidad son las siguientes:

- **En la hipersensibilidad inmediata (hipersensibilidad de tipo I), la lesión la producen los linfocitos T_H2, los anticuerpos IgE, y los mastocitos y otros leucocitos.** Los mastocitos liberan mediadores que actúan sobre los vasos y el músculo liso, y citocinas proinflamatorias que reclutan células inflamatorias.
- **En los trastornos mediados por anticuerpos (hipersensibilidad de tipo II), los anticuerpos IgG e IgM secretados dañan a las células al promover su fagocitosis o lisis y**

Tabla 6-1 Mecanismos de las reacciones de hipersensibilidad

Tipo	Mecanismos inmunitarios	Lesiones histopatológicas	Trastornos prototípicos
Hipersensibilidad inmediata (tipo I)	Producción de anticuerpo IgE → liberación inmediata de aminas vasoactivas y de otros mediadores de los mastocitos; reclutamiento posterior de células inflamatorias	Dilatación vascular, edema, contracción del músculo liso, producción de moco, lesión tisular, inflamación	Anafilaxia; alergia; asma bronquial (formas atópicas)
Hipersensibilidad mediada por anticuerpos (tipo II)	Producción de IgG, IgM → se une a una célula o tejido diana → fagocitosis o lisis de célula diana por complemento activado o receptores para el Fc; reclutamiento de leucocitos	Fagocitosis y lisis de células; inflamación; en algunas enfermedades, trastornos funcionales sin lesión celular ni tisular	Anemia hemolítica autoinmunitaria; síndrome de Goodpasture
Hipersensibilidad mediada por inmunocomplejos (tipo III)	Depósito de complejos antígeno-anticuerpo → activación del complemento → reclutamiento de leucocitos por productos del complemento y receptores para el Fc → liberación de enzimas y otras moléculas tóxicas	Inflamación, vasculitis necrosante (necrosis fibrinoide)	Lupus eritematoso sistémico; algunas formas de glomerulonefritis; enfermedad del suero; reacción de Arthus
Hipersensibilidad celular (tipo IV)	Linfocitos T activados → 1) liberación de citocinas, inflamación y activación del macrófago; 2) citotoxicidad mediada por el linfocito T	Infiltrados celulares perivasculares; edema; formación de granuloma; destrucción celular	Dermatitis de contacto; esclerosis múltiple; diabetes de tipo 1; tuberculosis

Ig, inmunoglobulina.

deteriorar los tejidos al inducir la inflamación. Los anticuerpos también pueden interferir con las funciones celulares y causar enfermedad sin dañar el tejido.

- **En los trastornos mediados por inmunocomplejos (hipersensibilidad de tipo III), los anticuerpos IgG e IgM se unen a antígenos habitualmente presentes en la circulación, y los complejos antígeno-anticuerpo se depositan en los tejidos e inducen inflamación.** Los leucocitos que se reclutan (neutrófilos y monocitos) producen daño tisular al liberar enzimas lisosómicas y generar radicales libres tóxicos.
- **En los trastornos inmunitarios celulares (hipersensibilidad de tipo IV), los linfocitos T sensibilizados (linfocitos T_H1 y T_H17 y CTL) son la causa de la lesión tisular.** Los linfocitos T_H2 inducen lesiones que forman parte de las reacciones de hipersensibilidad inmediatas y no se consideran una forma de hipersensibilidad de tipo IV.

Hipersensibilidad inmediata (tipo I)

La hipersensibilidad inmediata, o de tipo I, es una reacción inmunitaria rápida que se produce en un sujeto previamente sensibilizado y que desencadena la unión de un antígeno a un anticuerpo IgE situado en la superficie de los mastocitos. Estas reacciones se denominan a menudo *alergia,* y los antígenos que las desencadenan, *alérgenos.* La hipersensibilidad inmediata puede ocurrir como un trastorno sistémico o una reacción local. La reacción sistémica suele seguir a una inyección de un antígeno en un sujeto sensibilizado (p. ej., por una picadura de abeja), pero también puede seguir a la ingestión de un antígeno (p. ej., alérgenos de cacahuete). A veces, en minutos, el paciente entra en un estado de choque, que puede ser mortal. Las reacciones locales son diversas y varían dependiendo de la puerta de entrada del alérgeno. Pueden tomar la forma de exantema cutáneo localizado o ampollas (alergia cutánea, habones), secreción nasal y conjuntival (rinitis y conjuntivitis alérgica), fiebre del heno, asma bronquial o gastroenteritis alérgica (alergia a alimentos).

Muchas reacciones de hipersensibilidad de tipo I locales tienen dos fases bien definidas (fig. 6-13). La *reacción inmediata* se caracteriza por vasodilatación, aumento de la permeabilidad vascular y, dependiendo de la localización, espasmo del músculo liso o secreción glandular. Estos cambios suelen hacerse evidentes a los minutos de la exposición a un alérge-

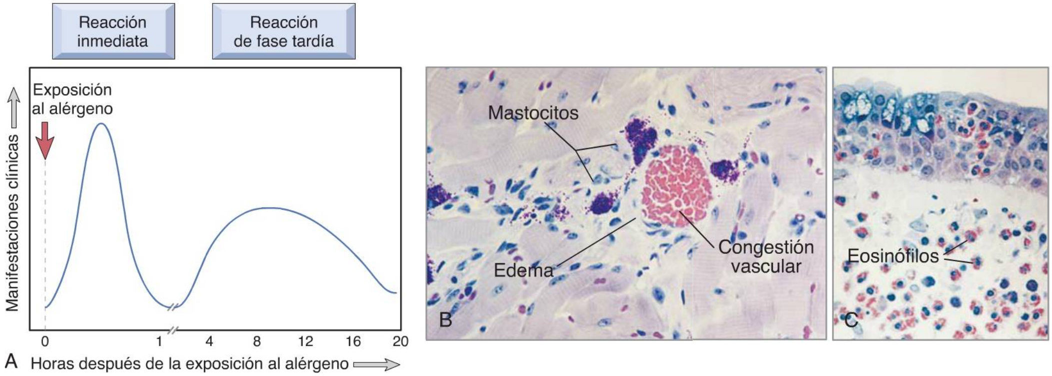


Figura 6-13 Fases de las reacciones de hipersensibilidad inmediata. **A.** Cinética de las reacciones inmediatas y de fase tardía. La reacción inmediata vascular y del músculo liso frente al alérgeno se produce unos minutos después de la provocación (exposición al alérgeno en un sujeto previamente sensibilizado) y la reacción de fase tardía se produce de 2 a 24 h después. La reacción inmediata **(B)** se caracteriza por vasodilatación, congestión y edema, y la reacción de fase tardía **(C)** se caracteriza por un infiltrado inflamatorio rico en eosinófilos, neutrófilos y linfocitos T. (Por cortesía del Dr. Daniel Friend, Department of Pathology, Brigham and Women's Hospital, Boston, Mass.)

no y tienden a desaparecer en unas horas. En muchos casos (p. ej., rinitis alérgica y asma bronquial), una segunda fase, de *fase tardía,* se establece 2 a 24 h más tarde sin la exposición adicional al antígeno y puede durar varios días. Esta reacción de fase tardía se caracteriza por la infiltración de los tejidos con eosinófilos, neutrófilos, basófilos, monocitos y linfocitos T CD4+, así como la destrucción tisular, habitualmente en forma de lesión de células epiteliales mucosas.

La mayoría de los trastornos por hipersensibilidad inmediata se deben a respuestas T_H2 excesivas, y estas células desempeñan un papel central al estimular la producción de IgE y promover la inflamación. Estos trastornos mediados por linfocitos T_H2 muestran una secuencia característica de acontecimientos (fig. 6-14), que se describe a continuación.

Activación de los linfocitos T_H2 y producción de anticuerpos IgE

El primer paso en la generación de linfocitos T_H2 es la presentación del antígeno a los linfocitos T CD4+ colaboradores vírgenes, probablemente por las células dendríticas que capturan el antígeno desde su lugar de entrada. Por razones que aún no se conocen, solo algunos antígenos ambientales desencadenan fuertes respuestas T_H2 y, por ello, actúan como alérgenos. En respuesta al antígeno y otros estímulos, incluidas citocinas como la IL-4 producida en la zona local, los linfocitos T se diferencian en linfocitos T_H2. Los linfocitos T_H2 recién acuñados producen varias citocinas tras el encuentro posterior con el antígeno; como se mencionó antes, las citocinas características de este subgrupo son la IL-4, la IL-5 y la IL-13. La IL-4 actúa sobre los linfocitos B para estimular el cambio de clase a la IgE y promueve el desarrollo de más linfocitos T_H2. La IL-5 participa en el desarrollo y activación de los eosinófilos, que son efectores importantes de la hipersensibilidad de tipo I (que se expone más adelante). La IL-13 aumenta la producción de IgE y actúa sobre las células epiteliales para estimular la secreción de moco. Además, los linfocitos T_H2 (así como los mastocitos y las células epiteliales) producen quimiocinas que atraen a más linfocitos T_H2, así como a otros leucocitos, a la zona de la reacción.

Sensibilización y activación de los mastocitos

Puesto que los mastocitos son centrales para el desarrollo de la hipersensibilidad inmediata, primero revisaremos algunas de sus principales características. Los *mastocitos* son células derivadas de la médula ósea que se distribuyen ampliamente en los tejidos. Abundan cerca de los vasos y los nervios, y en los tejidos subepiteliales, lo que explica por qué las reacciones de hipersensibilidad inmediata ocurren a menudo en estos lugares. Los mastocitos tienen gránulos citoplásmicos rodeados de membrana que contienen una variedad de mediadores con actividad biológica, que se describirán después. Los gránulos también contienen proteoglucanos ácidos que se unen a pigmentos básicos, como el azul de toluidina. (*Mast* se refiere en alemán al engorde de animales, y el nombre de estas células procede de la creencia errónea de que sus gránulos alimentaban a los tejidos en que las células se localizaban.) Como se detalla a continuación, los mastocitos (y sus correlatos circulantes, los basófilos) se activan por el entrecruzamiento de los receptores de afinidad alta para el Fc de la IgE; además, los mastocitos también pueden activarse por otros diversos estímulos, como los componentes del complemento C5a y C3a (llamados *anafilotoxinas* porque desencadenan reacciones que simulan la anafilaxia), que se unen a receptores situados en la membrana del mastocito. Otros secretagogos del mastocito son algunas quimiocinas (p. ej., la IL-8), fármacos como la codeína y la morfina, la adenosina, la melitina

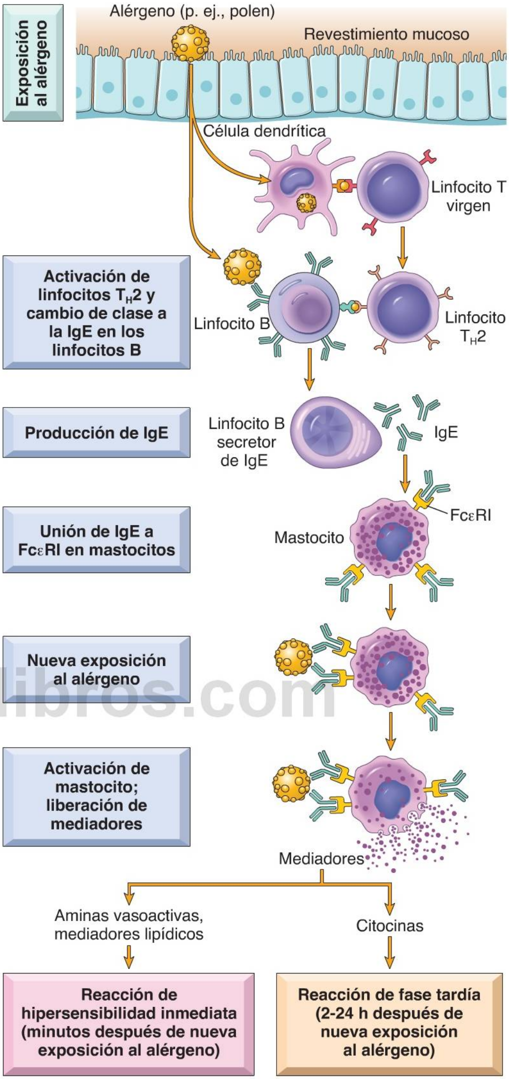


Figura 6-14 Secuencia de acontecimientos en la hipersensibilidad inmediata (tipo I). Las reacciones de hipersensibilidad inmediata comienzan con la introducción de un alérgeno, que estimula respuestas T_H2 y la producción de IgE en los sujetos con predisposición genética. La IgE se une a los receptores para el Fc (FcεRI) situados en los mastocitos, y la posterior exposición al alérgeno activa al mastocito que secreta los mediadores responsables de las manifestaciones patológicas de la hipersensibilidad inmediata. Véanse en el texto las abreviaturas.

(presentes en el veneno de abeja) y estímulos físicos (p. ej., calor, frío, luz solar). Los basófilos son parecidos a los mastocitos en muchos aspectos, como la presencia de receptores para el Fc de la IgE en la superficie celular, así como gránulos citoplásmicos. Al contrario que los mastocitos, sin embargo, los basófilos no están normalmente en los tejidos, sino que circulan en la sangre en un número sumamente pequeño. De

forma análoga a otros granulocitos, los basófilos pueden reclutarse en los lugares de inflamación.

Los mastocitos y los basófilos expresan un receptor de afinidad alta, llamado FcεRI, que es específico frente a la porción Fc de la IgE y, por tanto, se une con avidez a los anticuerpos IgE. De los mastocitos cubiertos de IgE se dice que están *sensibilizados,* porque son sensibles al encuentro posterior con el antígeno específico. **Cuando un mastocito, armado con anticuerpos IgE producidos antes en respuesta a un antígeno, se expone al mismo antígeno, la célula se activa, lo que lleva finalmente a la liberación de un arsenal de mediadores potentes responsables de las características clínicas de las reacciones de hipersensibilidad inmediata.** En el primer paso en la secuencia de activación del mastocito, el antígeno se une a los anticuerpos IgE previamente unidos a los mastocitos. Los antígenos multivalentes se unen a los anticuerpos IgE adyacentes y los entrecruzan. Los receptores para el Fcε subyacentes se juntan, y esto activa vías de señales de transducción desde la porción citoplásmica de los receptores. Estas señales llevan a la producción de mediadores que son responsables de los primeros síntomas, a veces explosivos, de la hipersensibilidad inmediata y ponen en movimiento los acontecimientos que conducen a la reacción de fase tardía.

Mediadores de la hipersensibilidad inmediata

La activación del mastocito lleva a su desgranulación, con la expulsión de los mediadores preformados (primarios) almacenados en los gránulos, y la síntesis nueva y liberación de mediadores secundarios, como productos lipídicos y citocinas (fig. 6-15).

Mediadores preformados. Los mediadores contenidos dentro de los gránulos del mastocito son los primeros que se liberan y pueden dividirse en tres categorías:

- *Aminas vasoactivas.* La amina más importante derivada del mastocito es la *histamina* (v. capítulo 3). La histamina produce una intensa contracción del músculo liso, un aumento de la permeabilidad vascular y un incremento de la secreción de moco por las glándulas nasales, bronquiales y gástricas.
- *Enzimas.* Están en la matriz del gránulo y son las proteasas neutras (quimasa, triptasa) y varias hidrolasas ácidas. Las enzimas producen daño tisular y conducen a la generación de cininas y componentes activados del complemento (p. ej., C3a) al actuar sobre sus proteínas precursoras.
- *Proteoglucanos.* Entre ellos están la heparina, un anticoagulante muy conocido, y el sulfato de condroitina. Los proteoglucanos sirven para empaquetar y almacenar las aminas en los gránulos.

Mediadores lipídicos. Los principales mediadores lipídicos son los productos derivados del ácido araquidónico (v. capítulo 3). Las reacciones en las membranas del mastocito conducen a la activación de la fosfolipasa A_2, una enzima que convierte los fosfolípidos de la membrana en *ácido araquidónico.* Este es el compuesto progenitor a partir del cual se producen los leucotrienos y las prostaglandinas por las vías de la 5-lipooxigenasa y ciclooxigenasa, respectivamente.

- *Leucotrienos.* Los leucotrienos C_4 y D_4 son las sustancias vasoactivas y espasmógenas más potentes conocidas. En una base molar, son varias veces más activos que la histamina en el aumento de la permeabilidad vascular y producen la contracción del músculo liso bronquial. El leucotrieno B_4 es muy quimiotáctico para los neutrófilos, los eosinófilos y los monocitos.

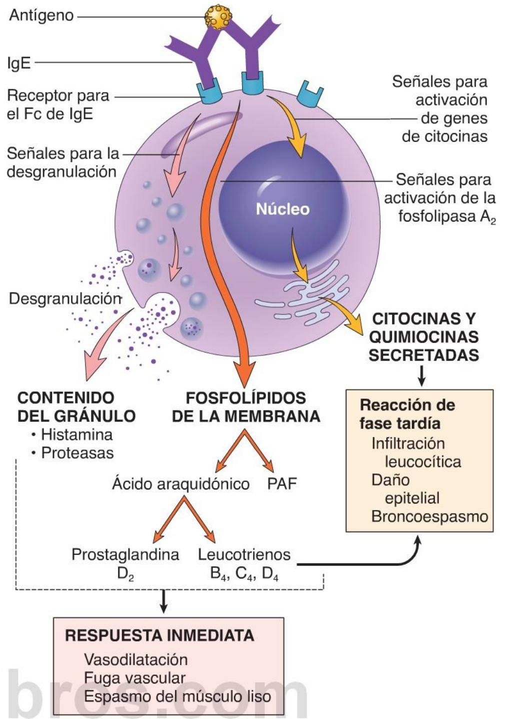


Figura 6-15 Mediadores del mastocito. Tras su activación, los mastocitos liberan varias clases de mediadores que son responsables de las reacciones inmediata y de fase tardía. PAF, factor activador de las plaquetas.

- *Prostaglandina D_2.* Es el mediador más abundante producido por los mastocitos mediante la vía de la ciclooxigenasa. Provoca un intenso broncoespasmo, así como un aumento de la secreción de moco.
- *Factor activador de las plaquetas (PAF).* El PAF (v. capítulo 3) es un mediador lipídico producido por algunas poblaciones de mastocitos, pero no deriva del ácido araquidónico. Produce agregación plaquetaria, liberación de histamina, broncoespasmo, aumento de la permeabilidad vascular y vasodilatación. Su papel en las reacciones de hipersensibilidad inmediatas no está bien establecido.

Citocinas. Los mastocitos son una fuente de muchas citocinas, que pueden desempeñar una función importante en varios estadios de las reacciones de hipersensibilidad inmediata. Las citocinas son: TNF, IL-1 y quimiocinas, que promueven el reclutamiento de leucocitos (típico de la reacción de fase tardía); IL-4, que amplifica la respuesta T_H2; y otros muchos. Las células inflamatorias que reclutan el TNF y las quimiocinas derivadas del mastocito son fuentes adicionales de citocinas y factores liberadores de histamina que causan una mayor desgranulación del mastocito.

Estos mediadores son responsables de las manifestaciones de las reacciones de hipersensibilidad inmediata. Algunos, como la histamina y los leucotrienos, se liberan rápidamente de los mastocitos sensibilizados y son responsables de las intensas reacciones inmediatas caracterizadas por edema, secreción de moco y espasmo del músculo liso; otros, como,

por ejemplo, las citocinas, incluidas las quimiocinas, determinan la respuesta de fase tardía al reclutar más leucocitos. No solo liberan estas células inflamatorias ondas adicionales de mediadores (incluidas citocinas), sino que también provocan una lesión de las células epiteliales. Las propias células epiteliales no son testigos pasivos en esta reacción; pueden producir, además, mediadores solubles, como quimiocinas.

Reacción de fase tardía

En la reacción de fase tardía se reclutan leucocitos que amplifican y mantienen la respuesta inflamatoria sin una exposición adicional al antígeno desencadenante. Los *eosinófilos* son a menudo una población leucocítica abundante en estas reacciones (v. fig. 6-13*C*). Son reclutados en las zonas de hipersensibilidad inmediata por quimiocinas, como la eotaxina, y otras que pueden producir las células epiteliales, los linfocitos T_H2 y los mastocitos. La citocina T_H2 IL-5 es la citocina activadora del eosinófilo más potente conocida. Tras su activación, los eosinófilos liberan enzimas proteolíticas, así como dos proteínas únicas llamadas proteína básica principal y proteína catiónica del eosinófilo, que dañan los tejidos. Ahora se piensa que la reacción de fase tardía es una causa importante de los síntomas en algunos trastornos por hipersensibilidad de tipo I, como el asma alérgica. Por tanto, el tratamiento de estas enfermedades exige el uso de fármacos antiinflamatorios de amplio espectro, como los corticoesteroides, en lugar de los fármacos antihistamínicos, que son beneficiosos en la reacción inmediata tal y como ocurre en la rinitis alérgica (fiebre del heno).

Desarrollo de alergias

La predisposición a las reacciones de hipersensibilidad inmediatas está determinada por mecanismos génicos. La mayor tendencia a sufrir reacciones de hipersensibilidad inmediatas se denomina *atopia.* Los sujetos atópicos tienden a tener concentraciones séricas mayores de IgE y más linfocitos T_H2 productores de IL-4 que la población general. Se encuentra un antecedente familiar positivo de alergia en el 50% de los sujetos atópicos. La base de la predisposición familiar no está clara, pero los estudios realizados en pacientes con asma revelan el ligamiento a polimorfismos de varios genes. Algunos de estos genes se localizan en la región cromosómica 5q31; entre ellos están los genes que codifican las citocinas IL-3, IL-4, IL-5, IL-9, IL-13 y GM-CSF. Este *locus* ha atraído una gran atención debido a las funciones conocidas de estas citocinas en la reacción alérgica, pero no sabemos cómo las enfermedades asociadas a estos polimorfismos influyen en el desarrollo de las alergias. También se ha observado vinculación con 6p, cercano al complejo del HLA, lo que indica que la herencia de ciertos alelos del HLA permite la reactividad a ciertos alérgenos.

Los **factores ambientales** también son importantes en el desarrollo de las enfermedades alérgicas. La exposición a contaminantes ambientales, que son frecuentes en las sociedades industrializadas, es un importante factor predisponente a la alergia. De hecho, se sabe que los perros y los gatos se separaron de los seres humanos hace unos 95 millones de años y los chimpancés hace solo unos 4-5 millones, lo que indica que comparten más genes con nosotros que los perros y los gatos. No obstante, los perros y los gatos, que viven en el mismo ambiente que los seres humanos, sufren alergia y los chimpancés no. Esta simple observación indica que los factores ambientales pueden ser más importantes en el desarrollo de las enfermedades alérgicas que la genética. Las infecciones víricas de las vías respiratorias son desencadenantes importantes del asma bronquial, una enfermedad alérgica que afecta a los pulmones (v. capítulo 15). Las infecciones bacterianas de la piel se asocian fuertemente a la dermatitis atópica.

Se calcula que del 20 al 30% de las reacciones de hipersensibilidad inmediata las desencadenan estímulos no antigénicos, como los extremos de temperatura y el ejercicio, y no tienen que ver con los linfocitos T_H2 ni la IgE; tales reacciones se denominan a veces *alergia no atópica.* Se cree que, en estos casos, los mastocitos son anormalmente sensibles a la activación por varios estímulos no inmunitarios.

La incidencia de muchas enfermedades alérgicas está aumentando en los países desarrollados y parece relacionada con una reducción de las infecciones durante las primeras fases de la vida. Estas observaciones han llevado a la idea, llamada a veces la *hipótesis de la higiene,* de que la exposición al principio de la infancia e incluso prenatal a antígenos microbianos educa al sistema inmunitario de tal manera que se evitan las posteriores respuestas patológicas contra alérgenos ambientales frecuentes. De este modo, una higiene excesiva puede aumentar la alergia en fases posteriores de la vida. Esta hipótesis, sin embargo, es difícil de demostrar y no se han definido los mecanismos subyacentes.

Con esta consideración de los mecanismos básicos de la hipersensibilidad de tipo I volvemos a algunos ejemplos clínicos importantes de enfermedades mediadas por la IgE. Estas reacciones pueden conducir a un amplio espectro de lesiones y manifestaciones clínicas (tabla 6-2).

Anafilaxia sistémica

La anafilaxia sistémica se caracteriza por shock vascular, edema generalizado y dificultad para respirar. Puede ocurrir en sujetos sensibilizados en el marco hospitalario después de la administración de proteínas extrañas (p. ej., antisueros), hormonas, enzimas, polisacáridos y fármacos (p. ej., el antibiótico penicilina), o en el marco comunitario tras la exposición a alérgenos alimentarios (p. ej., cacahuetes, marisco) o toxinas de insectos (p. ej., las del veneno de abeja). Dosis sumamente bajas de antígeno pueden desencadenar la anafilaxia, por ejemplo, las mínimas cantidades usadas en las pruebas cutáneas en varias formas de alergias. Debido al riesgo de reacciones alérgicas graves a cantidades mínimas de cacahuetes, las agencias norteamericanas están considerando prohibir los cacahuetes en los compartimentos cerrados de los aviones comerciales. A los pocos minutos de la exposición aparece prurito, habones y eritema cutáneo, seguido poco después de una contracción llamativa de los bronquíolos respiratorios e insuficiencia respiratoria. El edema laríngeo provoca ronquera y dificulta aún más la respiración. Siguen los vómitos, el dolor cólico abdominal, la diarrea y la obstrucción laríngea, y el paciente puede entrar en shock e incluso morir en menos

Tabla 6-2 Ejemplos de trastornos causados por la hipersensibilidad inmediata

Síndrome clínico	Manifestaciones clínico-patológicas
Anafilaxia (puede deberse a fármacos, picadura de abeja, alimentos)	Reducción de la presión arterial (shock) causada por la dilatación vascular; obstrucción de las vías respiratorias debida a edema laríngeo
Asma bronquial	Obstrucción de las vías respiratorias causada por hiperactividad del músculo liso bronquial; inflamación y lesión tisular causadas por reacción de fase tardía
Rinitis alérgica, sinusitis (fiebre del heno)	Aumento de la secreción de moco; inflamación de las vías respiratorias superiores y senos
Alergias alimentarias	Aumento del peristaltismo debido a la contracción de los músculos intestinales

de 1 h. El riesgo de anafilaxia debe tenerse en cuenta cuando se administran ciertas sustancias terapéuticas. Aunque a los pacientes en riesgo se les puede identificar generalmente por los antecedentes de alguna forma de alergia, la ausencia de estos no excluye la posibilidad de una reacción anafiláctica.

Reacciones de hipersensibilidad inmediata locales

Alrededor del 10 al 20% de la población sufre alguna alergia que implica reacciones localizadas a alérgenos ambientales frecuentes, como el polen, el epitelio de los animales, el polvo doméstico, los alimentos y otros. Entre las enfermedades específicas se encuentran la urticaria, la rinitis alérgica (fiebre del heno), el asma bronquial y las alergias alimentarias; estas se exponen en otro lugar de este texto.

CONCEPTOS CLAVE

Hipersensibilidad inmediata (tipo I)

- Se llaman también reacciones alérgicas o alergias.
- Las inducen antígenos ambientales (alérgenos) que estimulan fuertes respuestas T_H2 y la producción de IgE en sujetos con predisposición genética.
- La IgE cubre a los mastocitos al unirse a los receptores para el Fcε; la reexposición al alérgeno lleva al entrecruzamiento de la IgE y de los FcεRI, la activación de los mastocitos y la liberación de mediadores.
- Los principales mediadores son la histamina, las proteasas y otras sustancias contenidas en el gránulo, las prostaglandinas, los leucotrienos y las citocinas.
- Los mediadores son responsables de las reacciones vasculares y musculares lisas inmediatas y de la reacción de fase tardía (inflamación).
- Las manifestaciones clínicas pueden ser locales o sistémicas y van desde una rinitis ligeramente molesta a una anafilaxia mortal.

Hipersensibilidad mediada por anticuerpos (tipo II)

Los anticuerpos que reaccionan con antígenos presentes en las superficies celulares o en la matriz extracelular causan enfermedad al destruir estas células, desencadenar la inflamación o interferir con las funciones normales. Los anticuerpos pueden ser específicos frente a antígenos de células o tejidos normales *(autoanticuerpos)* o frente a antígenos exógenos, como sustancias químicas o proteínas microbianas, que se unen a la superficie celular o a la matriz tisular. Los mecanismos dependientes de los anticuerpos que producen lesión tisular y enfermedad se ilustran en la figura 6-16 y se describirán a continuación. Estas reacciones son la causa de varias enfermedades importantes (tabla 6-3).

Opsonización y fagocitosis

La fagocitosis es, en gran medida, responsable de la pérdida de células revestidas por anticuerpos. Las células opsonizadas por anticuerpos IgG son reconocidas por los receptores para el Fc del fagocito, que son específicos frente a las porciones Fc de algunas subclases de IgG. Además, cuando los anticuerpos IgM o IgG se depositan en las superficies de las células, pueden activar el sistema del complemento por la vía clásica. La activación del complemento genera subproductos, principalmente C3b y C4b, que se depositan en las superficies de las células y reconocen los fagocitos que expresan receptores para estas proteínas. El resultado neto es la fagocitosis de las células opsonizadas y su destrucción (v. fig. 6-16*A*). La activación del complemento sobre las células lleva también a la formación del complejo de ataque de la membrana, que rompe la integridad de la membrana al «perforar agujeros» a través de la bicapa lipídica, lo que provoca la lisis osmótica de las células. Este mecanismo de lisis probablemente solo es eficaz con células que tienen paredes celulares finas, como las bacterias *Neisseria.*

La destrucción mediada por anticuerpos de las células puede tener lugar mediante otro proceso llamado *citotoxicidad celular dependiente de anticuerpo (CCDA).* Las células que están cubiertas de anticuerpos IgG son lisadas por diversas células efectoras, principalmente linfocitos NK y macrófagos, que se unen a la diana mediante sus receptores para el fragmento Fc de la IgG, y la lisis celular procede sin fagocitosis. La contribución de la CCDA a las enfermedades por hipersensibilidad frecuentes es incierta.

La destrucción celular mediada por anticuerpos y la fagocitosis ocurren en las siguientes situaciones: 1) reacciones transfusionales, en las que las células de un donante incompatible reaccionan con el anticuerpo preformado y son opsonizadas por él en el anfitrión (v. capítulo 14); 2) enfermedad hemolítica del recién nacido (eritroblastosis fetal), en la que hay una diferencia antigénica entre la madre y el feto, y los anticuerpos IgG antieritrocíticos procedentes de la madre atraviesan la placenta y destruyen los eritrocitos fetales (v. capítulo 10); 3) anemia hemolítica, agranulocitosis y trombocitopenia autoinmunitarias, en las que los sujetos producen anticuerpos frente a sus propias células sanguíneas, que son destruidas (v. capítulo 14), y 4) ciertas reacciones a fármacos, en las que el fármaco actúa como «hapteno» al unirse a proteínas de la membrana plasmática de los eritrocitos y se producen anticuerpos contra el complejo fármaco-proteína.

Inflamación

Cuando se depositan anticuerpos en los tejidos fijos, como las membranas basales y la matriz extracelular, la lesión resultante se debe a la inflamación. Los anticuerpos depositados activan el complemento, lo que genera subproductos, como sustancias quimiotácticas (principalmente C5a), que dirigen la migración de los leucocitos polimorfonucleares y los monocitos, y anafilotoxinas (C3a y C5a), que incrementan la permeabilidad vascular (v. fig. 6-16*B*). Los leucocitos se activan por la unión a sus ligandos de sus receptores para C3b y Fc. Esto da lugar a la producción de otras sustancias que dañan los tejidos, como las enzimas lisosómicas, incluidas proteasas capaces de digerir la membrana basal, el colágeno, la elastina y el cartílago, y especies reactivas del oxígeno.

La inflamación mediada por anticuerpos es el mecanismo responsable de la lesión tisular en algunas formas de *glomerulonefritis, rechazo vascular* en injertos de órganos y otros trastornos (v. tabla 6-3).

Disfunción celular

En algunos casos, los anticuerpos dirigidos contra los receptores de la superficie celular deterioran o alteran la regulación de su función sin causar ninguna lesión celular ni inflamación (v. fig. 6-16*C*). Por ejemplo, en la *miastenia grave,* los anticuerpos reactivos contra los receptores de la acetilcolina en las placas motoras terminales de los músculos esqueléticos bloquean la transmisión neuromuscular y, por tanto, causan debilidad muscular. La situación inversa (es decir, la estimulación mediada por el anticuerpo de la función celular) es la base de la *enfermedad de Graves.* En este trastorno, los anticuerpos contra el receptor para la hormona tirotropina situado en las células epiteliales tiroideas estimulan a las células, lo que da lugar a un hipertiroidismo.

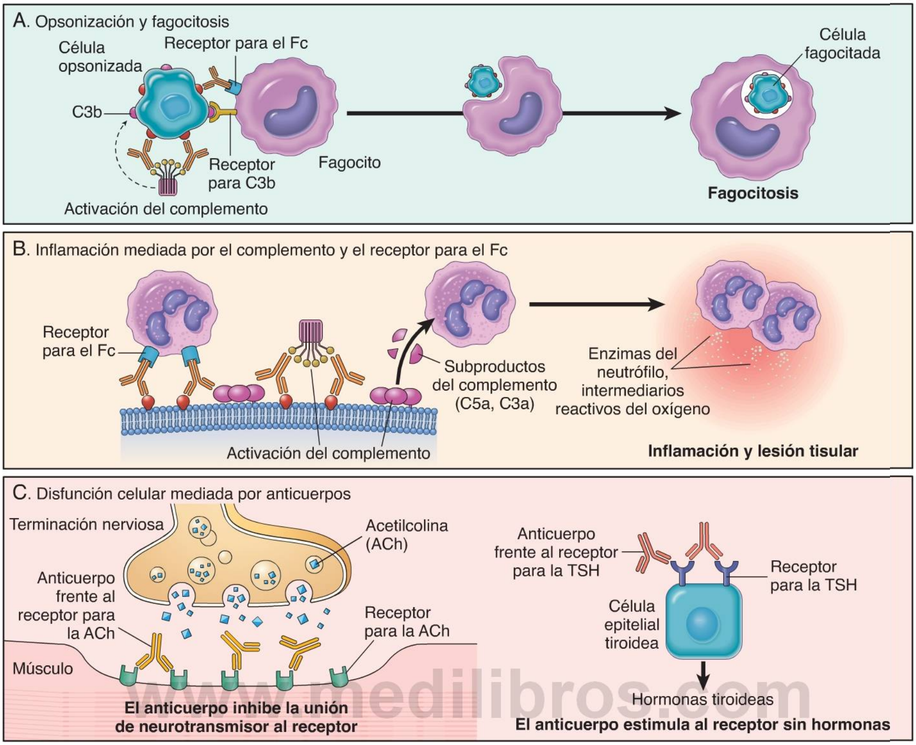


Figura 6-16 Mecanismos de la lesión mediada por los anticuerpos. **A.** Opsonización de las células por anticuerpos y componentes del complemento e ingestión por los fagocitos. **B.** Inflamación inducida por la unión del anticuerpo a los receptores para el Fc de los leucocitos y por los productos de escisión del complemento. **C.** Los anticuerpos contra el receptor alteran la función normal de los receptores. En estos ejemplos, los anticuerpos frente al receptor para la acetilcolina (ACh) alteran la transmisión neuromuscular en la miastenia grave, y los anticuerpos contra el receptor para la tirotropina (TSH) activan a las células tiroideas en la enfermedad de Graves.

Tabla 6-3 Ejemplos de enfermedades mediadas por anticuerpos (hipersensibilidad de tipo II)

Enfermedad	Antígeno diana	Mecanismo de la enfermedad	Manifestaciones clínico-patológicas
Anemia hemolítica autoinmunitaria	Proteínas de membrana del eritrocito (antígenos del grupo sanguíneo Rh, antígeno I)	Opsonización y fagocitosis de eritrocitos	Hemólisis, anemia
Púrpura trombocitopénica autoinmunitaria	Proteínas de la membrana de la plaqueta (integrina GpIIb/IIIa)	Opsonización y fagocitosis de plaquetas	Hemorragia
Pénfigo vulgar	Proteínas en uniones intercelulares de células epidérmicas (cadherina epidérmica)	Activación mediada por anticuerpos de proteasas, ruptura de adherencias intercelulares	Vesículas cutáneas (ampollas)
Vasculitis causada por ANCA	Proteínas del gránulo del neutrófilo, probablemente liberadas de neutrófilos activados	Desgranulación del neutrófilo e inflamación	Vasculitis
Síndrome de Goodpasture	Proteína no colagenosa en las membranas basales de los glomérulos renales y los alvéolos pulmonares	Inflamación mediada por el complemento y el receptor para el Fc	Nefritis, hemorragia pulmonar
Fiebre reumática aguda	Antígeno de la pared del estreptococo; el anticuerpo reacciona de forma cruzada con el antígeno	Inflamación, activación del macrófago	Miocarditis, artritis
Miastenia grave	Receptor para acetilcolina	El anticuerpo inhibe la unión de la acetilcolina, reducción de receptores	Debilidad muscular, parálisis
Enfermedad de Graves (hipertiroidismo)	Receptor para la TSH	Estimulación de receptores para la TSH mediada por anticuerpos	Hipertiroidismo
Diabetes resistente a la insulina	Receptor para la insulina	El anticuerpo inhibe la unión de la insulina	Hiperglucemia, cetoacidosis
Anemia perniciosa	Factor intrínseco de células parietales gástricas	Neutralización de factor intrínseco, reducción de la absorción de vitamina B_{12}	Eritropoyesis anómala, anemia

ANCA, anticuerpo contra el citoplasma del neutrófilo; TSH, tirotropina.

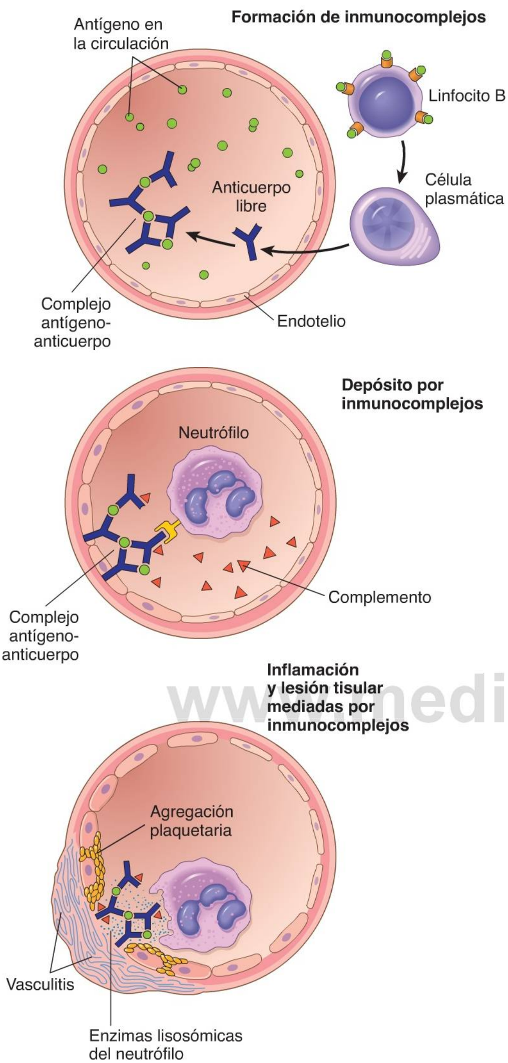


Figura 6-17 Enfermedad por inmunocomplejos. Secuencia de fases en la inducción de las enfermedades sistémicas medidas por inmunocomplejos (hipersensibilidad de tipo III).

Hipersensibilidad mediada por inmunocomplejos (tipo III)

Los complejos antígeno-anticuerpo producen daño tisular, sobre todo al desencadenar la inflamación en las zonas de depósito. La reacción patológica suele comenzar cuando el antígeno se combina con el anticuerpo en la circulación, lo que crea inmunocomplejos que suelen depositarse en las paredes vasculares. Con menor frecuencia, los complejos pueden formarse en lugares donde el antígeno ha sido «plantado» previamente (llamados inmunocomplejos *in situ*). Los antígenos que forman los inmunocomplejos pueden ser *exógenos,* como una proteína extraña que se inyecta o produce un microbio infeccioso, o *endógenos,* si el sujeto produce anticuerpos contra antígenos propios (autoinmunidad). En la tabla 6-4 se presentan ejemplos de trastornos por inmunocomplejos y los antígenos implicados. Las enfermedades mediadas por inmunocomplejos tienden a ser *sistémicas,* pero a menudo afectan sobre todo al riñón (glomerulonefritis), las articulaciones (artritis) y los vasos sanguíneos pequeños (vasculitis), todos ellos lugares frecuentes de depósito de inmunocomplejos.

Enfermedad por inmunocomplejos sistémica

La *enfermedad del suero aguda* es el prototipo de enfermedad sistémica por inmunocomplejos; fue una vez la secuela frecuente de la administración de grandes cantidades de sueros extraños (p. ej., suero procedente de caballos inmunizados para la protección contra la difteria). En los tiempos modernos, la enfermedad es infrecuente y suele verse en sujetos que reciben anticuerpos procedentes de otros sujetos o especies. No obstante, es un modelo informativo que nos ha enseñado mucho sobre los trastornos sistémicos por inmunocomplejos.

La patogenia de las enfermedades sistémicas por inmunocomplejos puede dividirse en tres fases (fig. 6-17):

1. **Formación de inmunocomplejos.** La introducción de un antígeno proteínico desencadena una respuesta inmunitaria que da lugar a la formación de anticuerpos, habitualmente al cabo de 1 semana de la inyección de la proteína. Estos anticuerpos se secretan a la sangre, donde reaccionan con el antígeno aún presente en la circulación, y forman complejos antígeno-anticuerpo.
2. **Depósito de inmunocomplejos.** En la siguiente fase, los complejos antígeno-anticuerpo circulantes se depositan en varios tejidos. Los factores que determinan si la formación de los inmunocomplejos llevará al depósito tisular y a la enfermedad no se conocen completamente, pero las principales influencias parecen ser las características de los complejos y las alteraciones vasculares locales. En general, los complejos que tienen un tamaño mediano, formados con un ligero exceso de antígeno, son los más patogénicos. Órganos donde se filtra la sangre a alta presión para formar otros

Tabla 6-4 Ejemplos de enfermedades mediadas por inmunocomplejos

Enfermedad	Antígeno implicado	Manifestaciones clínico-patológicas
Lupus eritematoso sistémico	Antígenos nucleares (circulantes o «plantados» en el riñón)	Nefritis, lesiones cutáneas, artritis, otras
Glomerulonefritis postestreptocócica	Antígenos de la pared estreptocócica: pueden «plantarse» en la membrana basal glomerular	Nefritis
Panarteritis nudosa	Antígenos del virus de la hepatitis B en algunos casos	Vasculitis sistémica
Artritis reactiva	Antígenos bacterianos (p. ej., *Yersinia*)	Artritis aguda
Enfermedad del suero	Varias proteínas, por ejemplo, proteínas de sueros extraños (globulina antitimocítica equina)	Artritis, vasculitis, nefritis
Reacción de Arthus (experimental)	Varias proteínas extrañas	Vasculitis cutánea

líquidos, como la orina y el líquido sinovial, son lugares donde se concentran los inmunocomplejos y tienden a depositarse; por ello, las enfermedades por inmunocomplejos afectan, a menudo, a los glomérulos y las articulaciones.

3. **Inflamación y lesión tisular.** Una vez que se han depositado los inmunocomplejos en los tejidos, inician una reacción inflamatoria aguda. Durante esta fase (aproximadamente 10 días después de la administración del antígeno), aparecen manifestaciones clínicas, como la fiebre, la urticaria, los dolores articulares (artralgias), el aumento de tamaño de los ganglios linfáticos y la proteinuria. Se depositen donde se depositen los complejos, el daño tisular es similar. Los mecanismos de inflamación y lesión se expusieron antes, en la exposición de la lesión mediada por anticuerpos. La lesión inflamatoria resultante se denomina *vasculitis* si se produce en los vasos sanguíneos, *glomerulonefritis* si ocurre en los glomérulos renales, *artritis* si ocurre en las articulaciones, y así sucesivamente.

Está claro que los anticuerpos fijadores del complemento (es decir, IgG e IgM) y los anticuerpos que se unen a los receptores para el Fc leucocíticos (algunas subclases de IgG) inducen las lesiones patológicas de los trastornos por inmunocomplejos. El papel importante del complemento en la patogenia de la lesión tisular se ve apoyado por las observaciones de que pueden detectarse proteínas del complemento en la zona de la lesión y, durante la fase activa de la enfermedad, el consumo del complemento reduce las concentraciones séricas de C3. De hecho, las concentraciones séricas de C3 pueden usarse, en algunos casos, para vigilar la actividad morbosa.

MORFOLOGÍA

La principal manifestación morfológica de la lesión por inmunocomplejos es la vasculitis aguda, asociada a una necrosis de la pared vascular y una intensa infiltración neutrófila. El tejido necrosado y los depósitos de inmunocomplejos, complemento y proteínas plasmáticas aparecen como una zona eosinófila borrosa de destrucción tisular, un aspecto denominado **necrosis fibrinoide** (v. fig. 2-15). Cuando se depositan en el riñón, los complejos pueden visualizarse mediante microscopia inmunofluorescente en forma de depósitos granulares de inmunoglobulinas y complemento, y en la microscopia electrónica como depósitos electrodensos a lo largo de la membrana basal glomerular (v. figs. 6-31 y 6-32).

Si la enfermedad se debe a una sola exposición intensa al antígeno, como la *enfermedad del suero aguda,* las lesiones tienden a resolverse como resultado del catabolismo de los inmunocomplejos. Una forma de *enfermedad del suero crónica* se debe a la exposición repetida o prolongada a un antígeno. Esto se produce en varias enfermedades, como el lupus eritematoso sistémico (LES), que se asocia a respuestas de anticuerpos persistentes a autoantígenos. En muchas enfermedades, los cambios morfológicos y otros hallazgos indican el depósito de inmunocomplejos, pero se desconocen los antígenos provocadores. En esta categoría se incluyen la glomerulonefritis membranosa y varias vasculitis.

Enfermedad por inmunocomplejos local (reacción de Arthus)

La *reacción de Arthus* es una zona localizada de necrosis tisular debida a una vasculitis aguda por inmunocomplejos, desencadenada habitualmente en la piel. La reacción puede producirse de forma experimental mediante la inyección intracutánea de antígeno en un animal previamente inmunizado que contenga anticuerpos circulantes contra el antígeno. Como el antígeno difunde en la pared vascular, se une al anticuerpo preformado, y se forman inmunocomplejos grandes en la zona. Estos complejos precipitan en las paredes vasculares y causan una necrosis fibrinoide, y la trombosis superpuesta empeora la lesión isquémica.

CONCEPTOS CLAVE

Patogenia de las enfermedades causadas por anticuerpos e inmunocomplejos

- Los anticuerpos pueden cubrir (opsonizar) a las células, con o sin proteínas del complemento, y dirigir a estas células para su fagocitosis por los fagocitos (macrófagos), que expresan receptores para las colas Fc de la IgG y para proteínas del complemento. El resultado es la pérdida de las células opsonizadas.
- Los anticuerpos y los inmunocomplejos pueden depositarse en los tejidos o en los vasos sanguíneos y desencadenar una reacción inflamatoria aguda al activar al complemento, con la liberación de productos de escisión, o la unión a receptores para el Fc de los leucocitos. La reacción inflamatoria produce una lesión tisular.
- Los anticuerpos pueden unirse a receptores de la superficie celular o a otras moléculas esenciales y provocar alteraciones funcionales (inhibición o activación descontrolada) sin daño celular.

Hipersensibilidad mediada por linfocitos T (tipo IV)

La hipersensibilidad celular se debe a la inflamación causada por las citocinas producidas por los linfocitos T CD4+ y la muerte celular provocada por los linfocitos T CD8+ (fig. 6-18). La hipersensibilidad mediada por linfocitos T CD4+ inducida por antígenos ambientales y propios es la causa de muchas enfermedades inflamatorias crónicas, como las enfermedades autoinmunitarias (tabla 6-5). Los linfocitos CD8+ también pueden participar en algunas de estas enfermedades autoinmunitarias y pueden ser las células efectoras dominantes en ciertas reacciones, especialmente aquellas que siguen a las infecciones víricas.

Inflamación mediada por linfocitos T CD4+

En las reacciones de hipersensibilidad mediadas por los linfocitos T CD4+, las citocinas producidas por los linfocitos T inducen una inflamación que puede ser crónica y destructiva. El prototipo de inflamación mediada por el linfocito T es la *hipersensibilidad retardada (HSR),* una reacción tisular a antígenos administrados a sujetos inmunizados. En esta reacción, un antígeno administrado en la piel de un sujeto previamente inmunizado da lugar a una reacción cutánea detectable en 24 a 48 h (de ahí el término *retardada,* en contraste con la hipersensibilidad inmediata). Tanto los linfocitos T_H1 como los T_H17 contribuyen a las enfermedades específicas de órgano en las que la inflamación es un aspecto prominente de la enfermedad. La reacción inflamatoria asociada a los linfocitos T_H1 está dominada por los macrófagos activados, y la desencadenada por los linfocitos T_H17 tiene un mayor componente neutrófilo.

Las reacciones inflamatorias estimuladas por los linfocitos T CD4+ pueden dividirse en fases secuenciales.

Activación de los linfocitos T CD4+. Como se describió antes, los linfocitos T CD4+ vírgenes reconocen péptidos mostrados por las células dendríticas y secretan IL-2, que actúa como un factor de crecimiento autocrino que estimula la proliferación de los linfocitos T reactivos frente al antígeno. La diferenciación posterior de linfocitos T estimulados por el antígeno en linfocitos T_H1 o T_H17 está impulsada por las cito-

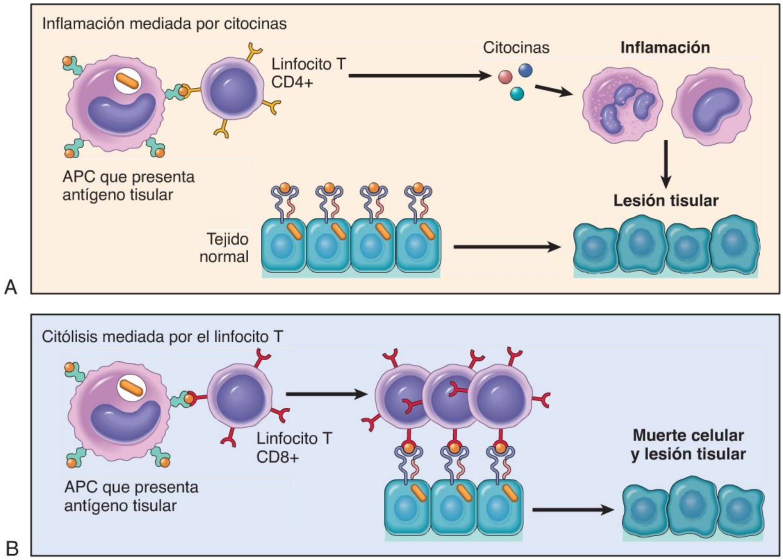


Figura 6-18 Mecanismos de las reacciones de hipersensibilidad mediadas por el linfocito T (tipo IV). **A.** Los linfocitos T_H1 CD4+ (y a veces los linfocitos T CD8+, no se muestra) responden a los antígenos tisulares secretando citocinas que estimulan la inflamación y activan a los fagocitos, lo que conduce a la lesión tisular. Los linfocitos T_H17 CD4+ contribuyen a la inflamación reclutando neutrófilos (y, en menor medida, monocitos). **B.** En algunas enfermedades, los linfocitos T citotóxicos (CTL) CD8+ matan directamente a las células tisulares. APC, célula presentadora de antígenos.

cinas producidas por la APC en el momento de la activación del linfocito T. En algunas situaciones, las APC (células dendríticas y macrófagos) producen IL-12, que induce la diferenciación de los linfocitos T CD4+ en el subgrupo T_H1. El IFN-γ producido por estas células efectoras promueve un mayor desarrollo T_H1, con lo que amplifica la reacción. Si las APC producen citocinas inflamatorias como la IL-1, la IL-6 y un pariente cercano de la IL-12 llamado *IL-23,* estas estimulan la diferenciación de los linfocitos T hacia el subgrupo T_H17. Algunas de las células efectoras diferenciadas entran en la circulación y pueden permanecer en la reserva de memoria de linfocitos T durante períodos largos, a veces años.

Respuestas de los linfocitos T efectores diferenciados. Tras la exposición repetida a un antígeno, los linfocitos T_H1 secretan citocinas, principalmente IFN-γ, que son responsables de muchas de las manifestaciones de la hipersensibilidad retardada. Los macrófagos activados por el IFN-γ («activados de la forma clásica») se alteran de varias formas: su capacidad para fagocitar y matar microorganismos está muy reforzada; expresan más moléculas de la clase II del CPH en la superficie, lo que facilita una mayor presentación del antígeno; secretan TNF, IL-1 y quimiocinas, que promueven la inflamación (v. capítulo 3); y producen más IL-12, lo que amplifica la respuesta T_H1. De este modo, los macrófagos activados sirven

Tabla 6-5 Enfermedades mediadas por el linfocito T

Enfermedad	Especificidad de linfocitos T patogénicos	Principales mecanismos de lesión tisular	Manifestaciones clínico-patológicas
Artritis reumatoide	¿Colágeno? ¿Proteínas propias citrulinadas?	Inflamación mediada por citocinas T_H17 (¿y T_H1?); ¿intervención de anticuerpos e inmunocomplejos?	Artritis crónica con inflamación, destrucción de cartílago articular
Esclerosis múltiple	Antígenos proteínicos en mielina (p. ej., proteína básica de la mielina)	Inflamación mediada por citocinas T_H1 y T_H17, destrucción de la mielina por macrófagos activados	Desmielinización del SNC con inflamación perivascular; parálisis
Diabetes mellitus de tipo 1	Antígenos de células β de islotes pancreáticos (insulina, descarboxilasa del ácido glutámico, otros)	Inflamación mediada por linfocitos T, destrucción de células de los islotes por CTL	Insulitis (inflamación crónica en islotes), destrucción de células β; diabetes
Enfermedad inflamatoria intestinal	Bacterias entéricas; ¿antígenos propios?	Inflamación mediada por citocinas T_H1 y T_H17	Inflamación intestinal crónica, obstrucción
Psoriasis	Desconocida	Inflamación mediada principalmente por citocinas T_H17	Placas destructivas en la piel
Sensibilidad de contacto	Varias sustancias químicas ambientales (p. ej., urusiol de la hiedra venenosa o del roble venenoso)	Inflamación mediada por citocinas T_H1 (¿y T_H17?)	Necrosis epidérmica, inflamación dérmica; produce exantema y ampollas

Se enumeran ejemplos de enfermedades humanas mediadas por linfocitos T. En muchos casos, la especificidad de los linfocitos T y los mecanismos de lesión tisular se infieren en función de la similitud de los modelos de animales experimentales de las enfermedades.

para eliminar el antígeno incitador; si la activación se mantiene, se produce una inflamación continuada y la lesión tisular.

Los linfocitos T_H17 activados secretan IL-17, IL-22, quimiocinas y otras citocinas. En conjunto, estas citocinas reclutan neutrófilos y monocitos en la reacción, lo que promueve la inflamación. Los linfocitos T_H17 también producen IL-21, que amplifica la respuesta T_H17.

Ejemplos clínicos de reacciones inflamatorias mediadas por linfocitos T CD4+. El ejemplo clásico de HSR es la *reacción a la tuberculina,* que se produce mediante la inyección intracutánea del derivado proteínico purificado (PPD, también llamado tuberculina), un antígeno proteínico del bacilo de la tuberculosis. En un sujeto que estaba ya sensibilizado, el enrojecimiento y la induración de la zona aparecen en 8-12 h, alcanzan un máximo en 24-72 h y después desaparecen lentamente. Desde el punto de vista morfológico, la hipersensibilidad retardada se caracteriza por la acumulación de células mononucleares, principalmente linfocitos T CD4+ y macrófagos, alrededor de las vénulas, lo que produce «manguitos» perivasculares (fig. 6-19). En las lesiones completamente desarrolladas, las vénulas muestran una hipertrofia endotelial acentuada, reflejo de la activación endotelial mediada por citocinas.

Con ciertos antígenos persistentes o no degradables, como los bacilos tuberculosos que colonizan los pulmones u otros tejidos, el infiltrado está dominado por macrófagos durante 2 o 3 semanas. Con la activación mantenida, los macrófagos sufren a menudo una transformación morfológica en *células epitelioides,* células grandes parecidas a las epiteliales con abundante citoplasma. A la agregación microscópica de células epitelioides, habitualmente rodeada de un collar de linfocitos, se le denomina *granuloma* (fig. 6-20*A*). Este patrón de inflamación, llamada *inflamación granulomatosa* (v. capítulo 3), suele asociarse a una fuerte activación linfocítica T_H1 y a una producción elevada de citocinas, como IFN-γ (fig. 6-20*B*). También puede deberse a cuerpos extraños indigeribles, que activan a los macrófagos sin desencadenar una respuesta inmunitaria adaptativa.

La *dermatitis de contacto* es un ejemplo frecuente de lesión tisular debida a reacciones de HSR. Puede desencadenarla el contacto con urusiol, el componente antigénico de la hiedra

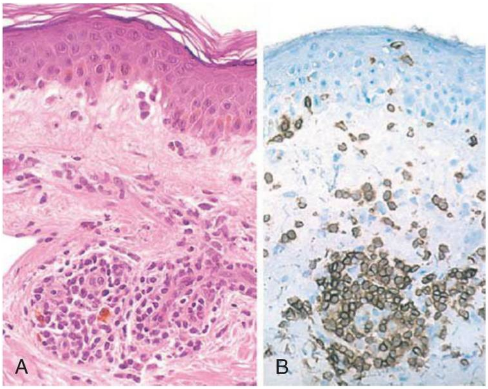


Figura 6-19 Reacción de hipersensibilidad retardada en la piel. **A.** Acumulación perivascular («manguito») de células inflamatorias mononucleares (linfocitos y macrófagos), con edema dérmico y depósito de fibrina asociados. **B.** La tinción con inmunoperoxidasa revela un infiltrado predominantemente perivascular que se tiñe con anticuerpos anti-CD4. (Por cortesía del Dr. Louis Picker, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, Texas.)

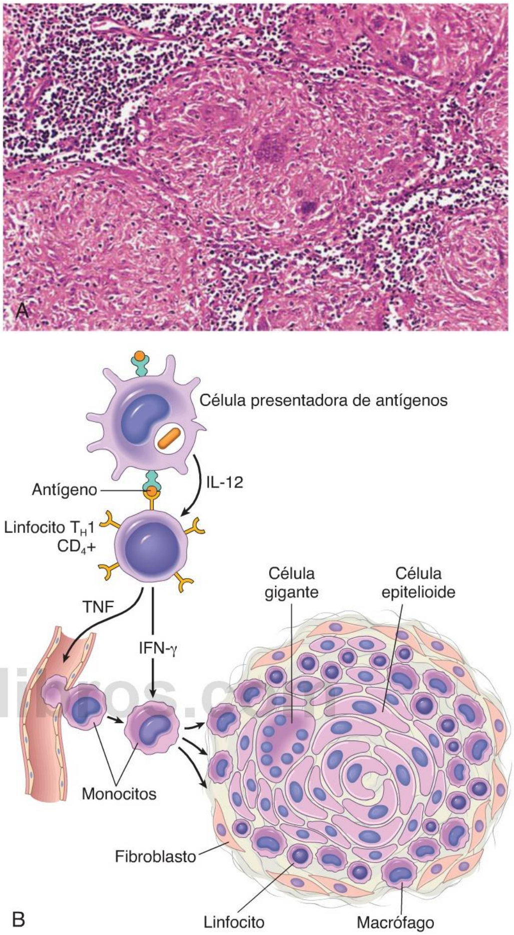


Figura 6-20 Inflamación granulomatosa. **A.** Sección de un ganglio linfático que muestra varios granulomas, cada uno formado por un agregado de células epitelioides y rodeado de linfocitos. El granuloma en el centro muestra varias células gigantes multinucleadas. **B.** Acontecimientos que dan lugar a la formación de granulomas en las reacciones de hipersensibilidad de tipo IV, lo que ilustra el papel de las citocinas T_H1. En algunos granulomas (p. ej., en la esquistosomiasis), los linfocitos T_H2 contribuyen a las lesiones. Se desconoce el papel de los linfocitos T_H17 en la formación del granuloma. (**A,** por cortesía del Dr. Trace Worrell, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, Texas.)

venenosa o del roble venenoso, y debuta como una dermatitis vesiculosa. Se cree que, en estas reacciones, la sustancia química ambiental se une a algunas proteínas propias y modifica su estructura, y que los péptidos derivados de estas proteínas modificadas son reconocidos por linfocitos T y desencadenan la reacción. Las sustancias químicas también pueden modificar las moléculas de HLA, lo que las hace parecer extrañas a los linfocitos T. El mismo mecanismo es responsable de la mayoría de las *reacciones a los fármacos,* que se encuentran entre las reacciones inmunitarias más frecuentes en los seres humanos. En estas reacciones, el fármaco (a menudo una sustancia química reactiva) altera las proteínas propias, incluidas moléculas del CPH,

y los «neoantígenos» son reconocidos como extraños por los linfocitos T, lo que lleva a la producción de citocinas y a la inflamación. Esta se manifiesta a menudo como exantemas cutáneos.

La inflamación mediada por el linfocito T CD4+ es la base de la lesión tisular en muchas enfermedades específicas autoinmunitarias de órgano y sistémicas, como la artritis reumatoide y la esclerosis múltiple, así como en enfermedades causadas probablemente por reacciones incontroladas frente a bacterias comensales, como la enfermedad inflamatoria intestinal (v. tabla 6-5).

Citotoxicidad mediada por linfocitos T CD8+

En este tipo de reacción mediada por el linfocito T, los CTL CD8+ matan a las células diana que expresan el antígeno. La destrucción tisular producida por los CTL puede ser un componente importante de algunas enfermedades mediadas por los linfocitos T, como la diabetes de tipo 1. Los CTL dirigidos contra los antígenos de histocompatibilidad de la superficie celular desempeñan una función importante en el rechazo del injerto, lo que se expondrá más adelante. También intervienen en las reacciones contra los virus. En una célula infectada por un virus, los péptidos víricos se muestran en moléculas de la clase I del CPH y el complejo es reconocido por el TCR de los linfocitos T CD8+. La muerte de las células infectadas lleva a la eliminación de la infección, pero en algunos casos es responsable del daño celular que acompaña a la infección (p. ej., en la hepatitis vírica). Los antígenos asociados al tumor también están presentes en la superficie celular, y los CTL participan en la respuesta del anfitrión a las células transformadas (v. capítulo 7).

El principal mecanismo de la muerte de los objetivos mediada por el linfocito T emplea *perforinas* y *granzimas,* mediadores preformados presentes en los gránulos de tipo lisosómico de los CTL. Los CTL que reconocen a las células diana secretan un complejo, que consta de perforina, granzimas y otras proteínas, que entra en las células diana por endocitosis. En el citoplasma de la célula diana, la perforina facilita la liberación de la granzima del complejo. Las granzimas son proteasas que escinden y activan a las caspasas, lo que induce la apoptosis de las células diana (v. capítulo 2). Los CTL activados también expresan el ligando de Fas, una molécula homóloga al TNF, que puede unirse al Fas expresado en las células diana y desencadenar la apoptosis.

Los linfocitos T CD8+ también producen citocinas, sobre todo IFN-γ, y participan en reacciones inflamatorias que se parecen a la HSR, especialmente tras infecciones víricas y de la exposición a algunas sustancias sensibilizadoras por contacto.

CONCEPTOS CLAVE

Mecanismos de las reacciones de hipersensibilidad mediadas por el linfocito T

- Inflamación mediada por citocinas: los linfocitos T CD4+ se activan por la exposición a un antígeno proteínico y se diferencian en células efectoras T_H1 y T_H17. La exposición consiguiente al antígeno da lugar a la secreción de citocinas. El IFN-γ activa a los macrófagos para que produzcan sustancias que causan daño tisular y promueven la fibrosis, y la IL-17 y otras citocinas reclutan leucocitos, lo que promueve la inflamación.
- La reacción inflamatoria clásica mediada por linfocitos T es la hipersensibilidad retardada.
- Citotoxicidad mediada por linfocitos T: los linfocitos T CD8+ citotóxicos (CTL) específicos frente a un antígeno reconocen a las células que expresan al antígeno diana y matan a estas células. Los linfocitos T CD8+ también secretan IFN-γ.

Ahora que hemos descrito cómo el sistema inmunitario puede causar una lesión tisular, volveremos a las enfermedades en las que fallan los mecanismos normales de control. Los prototipos de tales enfermedades son los trastornos autoinmunitarios, que son el resultado del fallo de la tolerancia a los antígenos propios.

Enfermedades autoinmunitarias

Las reacciones inmunitarias contra los antígenos propios *(autoinmunidad)* son una causa importante de ciertas enfermedades en los seres humanos, que se calcula que afectan al menos del 1 al 2% de la población norteamericana. Se atribuye un número creciente de enfermedades a la autoinmunidad (tabla 6-6). Debe señalarse, sin embargo, que la mera presencia de autoanticuerpos no indica una enfermedad autoinmunitaria. Pueden encontrarse autoanticuerpos en el suero de sujetos aparentemente normales, en particular en grupos de edad mayores. Además, a veces se producen autoanticuerpos inocuos después de la lesión de los tejidos que pueden ser fisiológicos y servir para eliminar productos de la rotura tisular. ¿Cómo, entonces, define uno la *autoinmunidad patológica*? Lo ideal es que se cumplan al menos tres requisitos para clasificar un trastorno como realmente causado por la autoinmunidad: 1) la presencia de una reacción inmunitaria específica frente a algún antígeno o tejido propio; 2) pruebas de que dicha reacción no es secundaria a un daño tisular, sino que tiene un significado patogénico primario, y 3) la falta de otra causa bien definida de la enfermedad. La similitud con modelos experimentales de autoinmunidad probada se usa también a menudo para apoyar este mecanismo en las enfermedades humanas. Los trastornos en los que la inflamación crónica es un componente destacado se agrupan a veces bajo el epígrafe de *enfermedades inflamatorias inmunitarias.* Estas

Tabla 6-6 Enfermedades autoinmunitarias

Específica de órgano	Sistémica
Enfermedades mediadas por anticuerpos	
Anemia hemolítica autoinmunitaria	Lupus eritematoso sistémico
Trombocitopenia autoinmunitaria	
Gastritis atrófica autoinmunitaria de la anemia perniciosa	
Miastenia grave	
Enfermedad de Graves	
Síndrome de Goodpasture	
Enfermedades mediadas por linfocitos T*	
Diabetes mellitus de tipo 1	Artritis reumatoide
Esclerosis múltiple	Esclerosis sistémica (esclerodermia)† Síndrome de Sjögren†
Enfermedades de posible mecanismo autoinmunitario	
Enfermedades inflamatorias intestinales (enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa)‡	
Cirrosis biliar primaria†	Panarteritis nudosa†
Hepatitis autoinmunitaria (crónica activa)	Miopatías inflamatorias†

*Se ha demostrado la participación de los linfocitos T en estos trastornos, pero los anticuerpos también pueden participar en la lesión tisular.
†Se sospecha la base autoinmunitaria de estos trastornos, pero las pruebas a favor no son concluyentes.
‡Estos trastornos pueden deberse a respuestas inmunitarias excesivas a microbios entéricos comensales, autoinmunidad o una combinación de ambas.

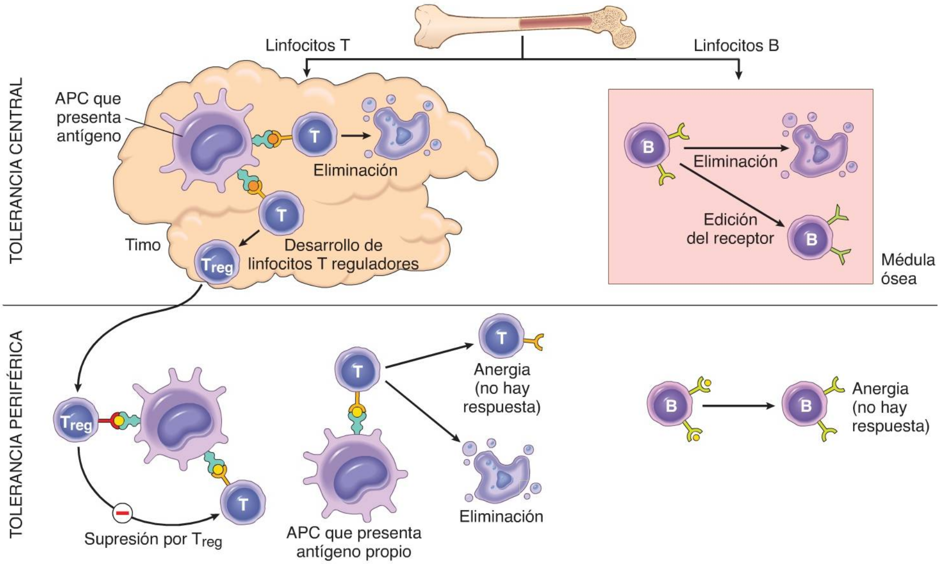


Figura 6-21 Mecanismos de la tolerancia inmunitaria frente a los antígenos propios. Se ilustran los principales mecanismos de la autotolerancia central y periférica en los linfocitos T y B. APC, célula presentadora de antígenos.

pueden ser autoinmunitarias, o la respuesta inmunitaria puede dirigirse contra microbios normalmente inocuos, como las bacterias comensales intestinales.

Las manifestaciones clínicas de los trastornos autoinmunitarios son sumamente variadas. En un extremo están los trastornos en los que las respuestas inmunitarias se dirigen contra un solo órgano o tejido, lo que da lugar a una *enfermedad específica de órgano,* y en el otro están las enfermedades en las que las reacciones autoinmunitarias se producen contra antígenos generalizados, lo que produce una *enfermedad sistémica* o *generalizada.* Ejemplos de enfermedades autoinmunitarias específicas de órgano son la diabetes mellitus de tipo 1, en la que linfocitos T y anticuerpos autorreactivos son específicos frente a las células β de los islotes pancreáticos, y la esclerosis múltiple, en la que linfocitos T autorreactivos reaccionan contra la mielina del sistema nervioso central. El mejor ejemplo de enfermedad autoinmunitaria sistémica es el LES, en el que una diversidad de anticuerpos dirigidos contra el ADN, las plaquetas, los eritrocitos y complejos de proteína-fosfolípidos da lugar a lesiones generalizadas por todo el cuerpo. En la mitad del espectro se sitúa el síndrome de Goodpasture, en el que los anticuerpos contra las membranas basales del pulmón y del riñón inducen lesiones en estos órganos.

Es obvio que la autoinmunidad da lugar a la pérdida de la autotolerancia, y se plantea la duda de cómo sucede esto. Antes de buscar respuestas a esta cuestión revisaremos los mecanismos de la tolerancia inmunitaria frente a antígenos propios.

Tolerancia inmunitaria

La tolerancia inmunitaria es el fenómeno de falta de respuesta a un antígeno inducido por la exposición de los linfocitos a ese antígeno. La *autotolerancia* se refiere a la falta de respuesta a los propios antígenos del sujeto y subyace a nuestra capacidad de vivir en armonía con nuestras células y tejidos. Como el receptor para los antígenos de los linfocitos se genera mediante la recombinación somática aleatoria de genes, constantemente se generan linfocitos con receptores capaces de reconocer antígenos propios, y estas células deben eliminarse o inactivarse tan pronto como reconozcan antígenos propios, con el fin de evitar que produzcan daño.

Los mecanismos de la autotolerancia pueden clasificarse ampliamente en dos grupos: tolerancia central y tolerancia periférica (fig. 6-21). Se considerará cada una brevemente.

Tolerancia central

En este proceso, los clones de linfocitos T y B autorreactivos que reconocen los antígenos propios durante su maduración en los órganos linfoides centrales (o generadores) (el timo para los linfocitos T y la médula ósea para los linfocitos B) son eliminados o convertidos en linfocitos inocuos. Los mecanismos de la tolerancia central en los linfocitos T y B muestran algunas similitudes y diferencias.

- En los linfocitos T en desarrollo, los reordenamientos somáticos génicos generan TCR diversos. Tal generación de los TCR independiente del antígeno produce muchos linfocitos que expresan receptores de afinidad alta para antígenos propios. Cuando los linfocitos inmaduros se encuentran los antígenos en el timo, muchas de las células mueren por apoptosis. Este proceso, llamado *selección* o *eliminación negativa,* es responsable de la eliminación de los linfocitos autorreactivos de la reserva de linfocitos T. Una amplia variedad de antígenos proteínicos propios, incluidos los antígenos considerados restringidos a los tejidos periféricos, son procesados y presentados por las células presentadoras de antígenos tímicas asociados a moléculas propias del CPH, y pueden, por tanto, ser reconocidos por linfocitos T potencialmente autorreactivos. Una proteína llamada AIRE (regulador autoinmunitario) estimula la expresión de algunos antígenos propios «restringidos a tejidos periféricos» en el timo y por ello es fundamental

para la eliminación de los linfocitos T inmaduros específicos frente a estos antígenos. Las mutaciones del gen *AIRE* son la causa de una poliendocrinopatía autoinmunitaria (v. capítulo 24). En el linaje de los linfocitos T CD4+, algunas de las células que reconocen antígenos propios en el timo no mueren, sino que evolucionan a linfocitos T reguladores (que se describen más adelante).

- Cuando los linfocitos B en desarrollo reconocen fuertemente antígenos propios en la médula ósea, muchas de las células reactivan la maquinaria de reordenación del gen del receptor para el antígeno y empiezan a expresar receptores para el antígeno nuevos, no específicos frente a antígenos propios. Este proceso se llama *edición del receptor;* se calcula que de una cuarta parte a la mitad de todos los linfocitos B del cuerpo pueden haber sufrido una edición del receptor durante su maduración. Si no se produce la edición del receptor, los linfocitos autorreactivos sufren apoptosis, con lo que se purgan linfocitos potencialmente peligrosos de la reserva madura.

La tolerancia central, sin embargo, es imperfecta. No todos los antígenos propios están en el timo y, por ello, linfocitos T portadores de receptores frente a tales autoantígenos se escapan a la periferia. Es similar a la «filtración» en el sistema de linfocitos B. Los linfocitos autorreactivos que se escapan a la selección negativa pueden infligir una lesión tisular, a no ser que sean eliminados o bloqueados en los tejidos periféricos.

Tolerancia periférica

Varios mecanismos silencian a los linfocitos T y B potencialmente autorreactivos en los tejidos periféricos; estos se han definido mejor para los linfocitos T. Estos mecanismos son:

- **Anergia. A los linfocitos que reconocen antígenos propios se les puede hacer perder su capacidad de respuesta funcional, un fenómeno llamado *anergia.*** Expusimos antes que la activación de linfocitos T específicos frente al antígeno exige dos señales: el reconocimiento del antígeno peptídico asociado a moléculas propias del CPH situadas en la superficie de las APC y un grupo de señales coestimuladoras («segundas señales») de las APC. Estas segundas señales las proporcionan ciertas moléculas asociadas al linfocito T, como el CD28, que se une a sus ligandos (los coestimuladores B7-1 y B7-2) situados en las APC. Si el antígeno se presenta a los linfocitos T sin cantidades adecuadas de coestimuladores, las células se hacen anérgicas. Como las moléculas coestimuladoras no se expresan o lo hacen débilmente en las células dendríticas en reposo de los tejidos normales, el encuentro entre los linfocitos T autorreactivos y sus autoantígenos específicos mostrados por estas células dendríticas puede llevar a la anergia. Se han demostrado varios mecanismos de anergia del linfocito T en varios sistemas experimentales. Uno de ellos, que tiene implicaciones clínicas, es que los linfocitos T que reconocen antígenos propios reciben una señal inhibidora de receptores que tienen una estructura homóloga al CD28, pero realizan funciones opuestas. Dos de estos receptores inhibidores son el CTLA-4, que (como el CD28) se une a moléculas B7, y el PD-1, que se une a dos ligandos que se expresan en una amplia variedad de células. Como el CTLA-4 tiene una mayor afinidad por las moléculas B7 que el CD28, el CTLA-4 puede unirse de forma preferente a sus ligandos cuando las concentraciones de B7 son bajas, como cuando las APC están presentando antígenos propios. Por el contrario, los productos microbianos desencadenan reacciones inmunitarias innatas, durante las cuales las concentraciones de B7 en las APC aumentan y el receptor de afinidad baja CD28 se une más a su ligando. De este modo, las afinidades de los receptores activadores e inhibidores y el grado de expresión del B7 pueden determinar el resultado del reconocimiento del antígeno por parte del linfocito T. La importancia de estos mecanismos la ha establecido el hallazgo de que los ratones en los que se ha anulado el gen que codifica CTLA-4 o PD-1 sufren enfermedades autoinmunitarias. Además, los polimorfismos en el gen *CTLA4* se asocian a algunas enfermedades endocrinas autoinmunitarias en los seres humanos. Es interesante que algunos tumores y virus pueden usar las mismas vías de regulación inmunitaria para eludir el ataque inmunitario. Este conocimiento ha conducido al desarrollo de anticuerpos que bloquean el CTLA-4 y el PD-1 para la inmunoterapia tumoral: al eliminar los frenos de la respuesta inmunitaria, estos anticuerpos promueven respuestas contra los tumores.

  La anergia también afecta a los linfocitos B maduros en los tejidos periféricos. Se cree que, si los linfocitos B se encuentran con antígenos propios en los tejidos periféricos, especialmente sin linfocitos T colaboradores específicos, los linfocitos B se vuelven incapaces de responder al estímulo antigénico consiguiente y pueden ser excluidos de los folículos linfoides, lo que provoca su muerte. Los linfocitos B también expresan receptores inhibidores que pueden intervenir en la limitación de su activación y evitar respuestas a antígenos propios.
- **La supresión realizada por los linfocitos T reguladores. Una población de linfocitos T, llamada *linfocitos T reguladores,* funciona evitando reacciones inmunitarias contra antígenos propios.** Los linfocitos T reguladores se desarrollan principalmente en el timo, como resultado del reconocimiento de antígenos propios (v. fig. 6-21), pero también se los puede inducir en los tejidos linfoides periféricos. Los linfocitos T reguladores mejor definidos son linfocitos CD4+ que expresan cantidades altas de CD25, la cadena α del receptor para la IL-2 y un factor de transcripción de la familia de cabeza de horquilla, llamado FOXP3. Tanto la IL-2 como el FOXP3 son necesarios para el desarrollo y mantenimiento de linfocitos T reguladores CD4+ funcionales. Las mutaciones en *FOXP3* dan lugar a una autoinmunidad grave en los seres humanos y los ratones; en los seres humanos, estas mutaciones son la causa de una enfermedad sistémica autoinmunitaria llamada *IPEX* (un acrónimo de alteración de la regulación *i*nmunitaria, *p*oliendocrinopatía y *e*nteropatía ligada al cromosoma *X*). En los ratones con una anulación del gen que codifica la IL-2 o el receptor para la cadena α o β del receptor para la IL-2, también se produce una autoinmunidad multiorgánica grave, porque la IL-2 es esencial para el mantenimiento de los linfocitos T reguladores. Estudios de asociación pangenómicos recientes han revelado que los polimorfismos en el gen *CD25* se asocian a la esclerosis múltiple y a otras enfermedades autoinmunitarias, lo que plantea la posibilidad de que un defecto en los linfocitos T reguladores contribuya a estas enfermedades. Los mecanismos por los que los linfocitos T reguladores suprimen las respuestas inmunitarias no se han definido completamente, pero su actividad inhibidora puede estar mediada en parte por la secreción de citocinas inmunodepresoras, como la IL-10 y el TGF-β, que inhiben la activación del linfocito y sus funciones efectoras. Los linfocitos T reguladores también expresan CTLA-4, que puede unirse a moléculas B7 situadas en las APC y reducir su capacidad de activar a los linfocitos T a través del CD28.

  Los linfocitos T reguladores pueden intervenir en la aceptación del feto. Los mamíferos placentarios se enfren-

tan a un desafío único, porque el feto en desarrollo expresa antígenos paternos que son extraños para la madre, pero que tiene que tolerar. Hay pruebas emergentes de que los linfocitos T reguladores evitan las reacciones inmunitarias contra los antígenos fetales que hereda del padre y, por lo tanto, son extraños para la madre. En línea con esta idea, durante la evolución, la placentación aparece simultáneamente a la capacidad de expresar de forma estable el factor de transcripción Foxp3. Los experimentos realizados en ratones han demostrado que los antígenos fetales inducen linfocitos T reguladores Foxp3+ de vida larga, y la pérdida de estas células provoca la pérdida del feto. Existe un gran interés en determinar la contribución de los linfocitos T reguladores en el embarazo humano y los posibles defectos de estas células como base de los abortos espontáneos de repetición.

- **Eliminación por apoptosis. Los linfocitos T que reconocen antígenos propios pueden recibir señales que promueven su muerte por apoptosis.** Se han propuesto dos mecanismos de eliminación de los linfocitos T maduros, basados, principalmente, en estudios realizados en ratones. Se ha propuesto que si los linfocitos T reconocen antígenos propios, pueden expresar un miembro proapoptósico de la familia Bcl, llamado Bim, sin los miembros antiapoptósicos de la familia, como Bcl-2 y Bcl-x (cuya inducción requiere un grupo completo de señales para la activación del linfocito). Bim sin oposición desencadena la apoptosis por la vía mitocondrial (v. capítulo 2). En un segundo mecanismo de muerte inducida por la activación de los linfocitos T CD4+ y de los linfocitos B participa el sistema del Fas-ligando del Fas. Los linfocitos, así como otras muchas células, expresan el receptor de muerte Fas (CD95), un miembro de la familia del receptor para el TNF. El ligando del Fas (FasL), una proteína de membrana que tiene una estructura homóloga a la de la citocina TNF, se expresa sobre todo en los linfocitos T activados. La unión del Fas al FasL induce la apoptosis de los linfocitos T activados (v. capítulo 2). Se ha propuesto que, si los antígenos propios se unen a receptores para el antígeno de linfocitos T autorreactivos, Fas y FasL se expresan conjuntamente, lo que lleva a la eliminación de las células por medio de una apoptosis mediada por Fas. Los linfocitos B autorreactivos pueden también eliminarse mediante la unión del FasL situado en los linfocitos T con el Fas situado en los linfocitos B. La importancia de este mecanismo en la eliminación periférica de los linfocitos autorreactivos se subraya en los dos ratones que tienen una mutación natural de Fas o FasL. Estos ratones sufren una enfermedad autoinmunitaria que se parece al LES humano, asociada a una proliferación linfática generalizada. En los seres humanos, una enfermedad parecida se debe a mutaciones en el gen *FAS;* se denomina *síndrome linfoproliferativo autoinmunitario (ALPS).*

Algunos antígenos están ocultos (secuestrados) al sistema inmunitario, porque los tejidos en los que se localizan no se comunican con la sangre ni con la linfa. Debido a ello, los antígenos propios de estos tejidos no desencadenan respuestas inmunitarias y son, en esencia, ignorados por el sistema inmunitario. Se cree que este es el caso de los testículos, los ojos y el encéfalo, todos los cuales se denominan *lugares con privilegio inmunitario,* porque es difícil inducir respuestas inmunitarias frente a antígenos introducidos en estos lugares. Si los antígenos de estos tejidos se liberan, por ejemplo, como consecuencia de un traumatismo o infección, el resultado puede ser una respuesta inmunitaria que lleve a una inflamación tisular prolongada y una lesión. Este es el mecanismo propuesto de la orquitis y uveítis postraumáticas.

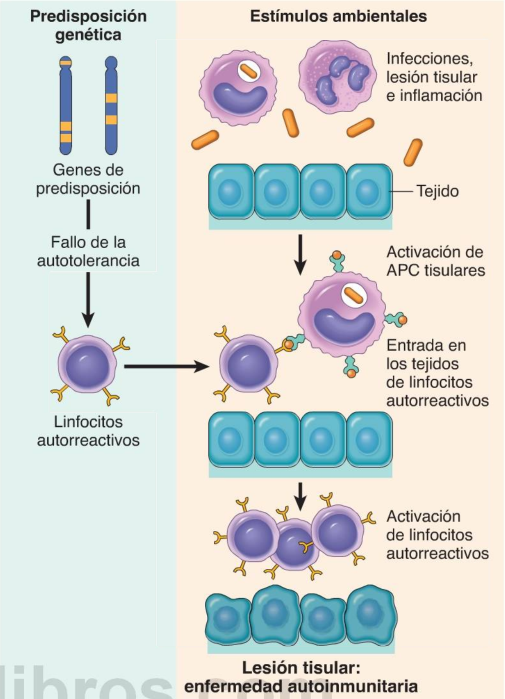


Figura 6-22 Patogenia de la autoinmunidad. La autoinmunidad se debe a múltiples factores, incluidos los genes de predisposición que pueden interferir con la autotolerancia y los desencadenantes ambientales (como infecciones, lesión tisular e inflamación) que promueven la entrada del linfocito en los tejidos, la activación de los linfocitos autorreactivos y el daño tisular.

Mecanismos de autoinmunidad: principios generales

El sistema inmunitario existe normalmente en un equilibrio en el que la activación del linfocito, que es necesaria para la defensa contra los microorganismos patógenos, está en armonía con los mecanismos de tolerancia, lo que impide reacciones contra los antígenos propios. La causa subyacente de las enfermedades autoinmunitarias es el fallo de la tolerancia, lo que permite elaborar respuestas contra antígenos propios. Comprender por qué falla la tolerancia en estas enfermedades es un objetivo importante de los inmunólogos.

La autoinmunidad surge de una combinación de la herencia de genes de predisposición, lo que puede contribuir a la rotura de la autotolerancia, y los desencadenantes ambientales, como las infecciones y el daño tisular, que promueven la activación de los linfocitos autorreactivos (fig. 6-22). La genética, como las interacciones entre los genes y el ambiente, es compleja y difícil de diseccionar, debido a lo cual queda mucho por saber sobre el enigma de la autoinmunidad. No obstante, han empezado a aparecer algunos indicios interesantes con el desarrollo de mejores técnicas para definir la predisposición genética y estudiar a los pacientes.

Se cree que los genes de predisposición y los desencadenantes ambientales inducen varios cambios que contribuyen al desarrollo de la autoinmunidad:

- **Tolerancia o regulación defectuosas.** Fundamental para el desarrollo de las enfermedades autoinmunitarias es el fracaso de los mecanismos que mantienen la autotolerancia. Como se comentará más adelante, algunos indicios sobre cómo estos mecanismos podrían romperse han llegado del análisis de los pacientes con trastornos autoinmunitarios hereditarios infrecuentes y de ratones con genes anulados que sufren lesiones autoinmunitarias. Sin embargo, a pesar de los avances en el conocimiento de los mecanismos subyacentes de la tolerancia y la regulación inmunitarias, no se sabe por qué pueden hacerse defectuosos en la mayoría de las enfermedades autoinmunitarias frecuentes.
- **Muestra anómala de antígenos propios.** Las anomalías pueden afectar a una mayor expresión y persistencia de antígenos propios que se eliminan normalmente, o a cambios estructurales en estos antígenos debidos a modificaciones enzimáticas o el estrés o la lesión celular. Si estos cambios llevan a mostrar epítopos antigénicos que no se muestran normalmente, el sistema inmunitario podría no tolerar estos epítopos, permitiendo que se produjeran respuestas frente a lo propio.
- **Inflamación o respuesta inmunitaria innata inicial.** Como se expuso antes, la respuesta inmunitaria innata es un fuerte estímulo para la posterior activación de los linfocitos y la generación de respuestas inmunitarias adaptativas. Los microbios o la lesión celular pueden desencadenar reacciones inflamatorias locales imitando respuestas inmunitarias innatas, y estas pueden ser inductoras cruciales de las enfermedades autoinmunitarias.

Aunque estas son hipótesis atractivas, sigue siendo objeto de especulación cuál de estas anomalías interviene realmente en una enfermedad autoinmunitaria específica.

Papel de los genes de predisposición

La mayoría de las enfermedades autoinmunitarias son trastornos multigénicos complejos. Desde hace décadas se sabe que la autoinmunidad tiene un componente génico. La incidencia de muchas enfermedades autoinmunitarias es mayor en los gemelos de los sujetos afectados que en la población general, y mayor en gemelos monocigóticos que dicigóticos, prueba de que los genes contribuyen al desarrollo de estos trastornos.

Asociación de alelos del HLA a la enfermedad. **Entre los genes conocidos que se sabe se asocian a la autoinmunidad, la mayor contribución es la de los genes del HLA** (tabla 6-7). La más llamativa de estas asociaciones se da entre la espondilitis anquilosante y el *HLA-B27;* los sujetos que heredan este alelo de la clase I del HLA tienen 100-200 veces más posibilidades (cociente de probabilidades, o riesgo relativo) de sufrir la enfermedad que aquellos que no tienen el *HLA-B27.* Muchas enfermedades autoinmunitarias se asocian a alelos diferentes de la clase II del *HLA.* Aunque es razonable proponer que estas asociaciones reflejan la capacidad de algunas moléculas del HLA de mostrar péptidos propios, ha sido difícil demostrar que las moléculas del HLA asociadas a la enfermedad lo hagan mejor o peor que las que no se asocian a la autoinmunidad. De este modo, siguen sin conocerse bien los mecanismos subyacentes de estas asociaciones morbosas. También es importante comprender que diferentes alelos del HLA pueden contribuir a la enfermedad, pero que su presencia no es, por sí misma, la causa de ninguna enfermedad. De este modo, en el ejemplo del HLA-B27, la gran mayoría de los sujetos que heredan este alelo nunca sufren espondilitis anquilosante.

Además de las enfermedades autoinmunitarias, algunos errores hereditarios del metabolismo, como la deficiencia de 21-hidroxilasa y la hemocromatosis hereditaria, se asocian también a alelos particulares del HLA (*HLA-BW47* y *HLA-A,* respectivamente). Sin embargo, en estos casos, los genes mutados que causan la deficiencia de 21-hidroxilasa y la hemocromatosis hereditaria están localizados por casualidad en el *locus* del CPH, y los alelos del HLA ligados son testigos inocentes que no son culpables de ninguna de estas enfermedades.

Tabla 6-7 Asociación de los alelos del HLA y las enfermedades inflamatorias

Enfermedad	Alelo del HLA	Cociente de probabilidades†
Artritis reumatoide (Ac anti-CCP positivos)‡	DRB1, alelo 1 SE¶	4
	DRB1, alelos 2 SE	12
Diabetes de tipo 1	Haplotipo DRB1*0301-DQA1*0501-DQB1*0201	4
	Haplotipo DRB1*0401-DQA1*0301-DQB1*0302	8
	Heterocigotos de haplotipo DRB1*0301/0401	35
Esclerosis múltiple	DRB1*1501	3
Lupus eritematoso sistémico	DRB1*0301	2
	DRB1*1501	1,3
Espondilitis anquilosante	B*27 (principalmente B*2705 y B*2702)	100-200
Enfermedad celíaca	Haplotipo DQA1*0501-DQB1*0201	7

†El cociente de probabilidades refleja valores aproximados de mayor riesgo de la enfermedad asociados a la herencia de alelos del HLA particulares. Los datos proceden de poblaciones de origen europeo.
‡Ac anti-CCP = anticuerpos dirigidos contra péptidos citrulinados cíclicos. Los datos proceden de pacientes con un resultado positivo en la prueba de anticuerpos en el suero.
¶SE se refiere al epítopo compartido, llamado así porque los alelos de tendencia se sitúan en una región de la proteína DRB1 (posiciones 70-74).
Por cortesía de la Dra. Michelle Fernando, Imperial College, London.

Asociación de genes diferentes al HLA a enfermedades autoinmunitarias. Los estudios de asociación pangenómicos y los estudios familiares han demostrado que múltiples genes diferentes al CPH se asocian a varias enfermedades autoinmunitarias (tabla 6-8). Algunos de estos genes son específicos de ciertas enfermedades, pero muchas de estas asociaciones se observan en múltiples trastornos, lo que lleva a pensar que los productos de estos genes afectan a mecanismos generales de la regulación inmunitaria y la autotolerancia. Tres asociaciones genéticas recientemente descritas son especialmente interesantes.

- Los polimorfismos en un gen llamado *PTPN22,* que codifica una fosfatasa de tirosina de las proteínas, se asocia a la artritis reumatoide, la diabetes de tipo 1 y otras enfermedades autoinmunitarias. Como estos trastornos tienen una prevalencia bastante alta (especialmente la artritis reumatoide), se dice que *PTPN22* es el gen más frecuentemente implicado en la autoinmunidad. Se ha propuesto que las variantes asociadas a la enfermedad codifican una fosfatasa con un defecto funcional, y que por ello es incapaz de controlar totalmente la actividad de las tirosina cinasas, que participan en muchas respuestas de los linfocitos y de otras células. El resultado neto es una activación excesiva del linfocito.
- Los polimorfismos en el gen *NOD2* se asocian a la enfermedad de Crohn, una forma de enfermedad inflamatoria intestinal, especialmente en ciertas poblaciones étnicas. NOD2, un miembro de la familia del receptor de tipo NOD (NLR) (expuesto antes), es un detector citoplásmico de los microbios que se expresa en el epitelio intestinal y en otras

Tabla 6-8 Genes diferentes al HLA asociados a enfermedades autoinmunitarias

Posible gen causal	Enfermedades	Función propuesta de la proteína y función de la mutación o polimorfismo en la enfermedad
Genes implicados en la regulación inmunitaria		
PTPN22	AR, DT1, EII	La tirosina fosfatasa de proteínas puede influir en las señales de los linfocitos y puede alterar la selección negativa o activación de los linfocitos autorreactivos
IL23R	EII, PS, EA	Receptor para la citocina IL-23 inductora de T_H17; puede alterar la diferenciación de linfocitos T CD4+ en linfocitos T_H17 efectores patogénicos
CTLA4	DT1, AR	Inhibe las respuestas del linfocito T al finalizar la activación y promover la actividad de los linfocitos T reguladores; puede interferir con la autotolerancia
IL2RA	EM, DT1	Cadena α del receptor para la IL-2, que es un factor de crecimiento y supervivencia para los linfocitos T reguladores y activados; puede afectar al desarrollo de células efectoras o la regulación de las respuestas inmunitarias
Genes implicados en las respuestas inmunitarias a los microbios		
NOD2	EII	Detector citoplásmico de bacterias expresadas en las células de Paneth y otras células epiteliales intestinales; puede controlar la resistencia a las bacterias comensales intestinales
ATG16	EII	Implicado en la autofagia; posible papel en la defensa contra los microbios y el mantenimiento de la función de barrera epitelial
IRF5, IFN1	LES	Papel en la producción de interferón de tipo I; el IFN de tipo I participa en la patogenia del LES (v. texto)

AR, artritis reumatoide; DT1, diabetes de tipo 1; EA, espondilitis anquilosante; EII, enfermedad inflamatoria intestinal; EM, esclerosis múltiple; LES, lupus eritematoso sistémico; PS, psoriasis.
El ligamiento probable de estos genes a varias enfermedades autoinmunitarias ha sido definido por los estudios de asociación pangenómicos (GWAS) y otros métodos de estudio de polimorfismos asociados a la enfermedad.
Adaptado de Zenewicz LA, Abraham C, Flavell RA, Cho JH: Unraveling the genetics of autoimmunity. Cell 2010;140:791.

células. De acuerdo con una hipótesis, la variante asociada a la enfermedad no puede detectar los microbios intestinales, incluidas las bacterias comensales, lo que da lugar a la entrada de estos microorganismos habitualmente bien tolerados y a una respuesta inflamatoria crónica contra ellos.

- Los polimorfismos en los genes que codifican para las cadenas α del *receptor para la IL-2 (CD25)* y del *receptor para la IL-7* se asocian a la esclerosis múltiple y otras enfermedades autoinmunitarias. Estas citocinas pueden controlar el mantenimiento de los linfocitos T reguladores.

Se han descrito otros muchos polimorfismos en enfermedades autoinmunitarias particulares, y mencionaremos algunas de ellas cuando describamos trastornos específicos. Aunque estas asociaciones genéticas están empezando a revelar indicios interesantes sobre la patogenia, aún hay que establecer los nexos entre los genes, las funciones de las proteínas que codifican y las enfermedades.

Previamente hemos mencionado que en los ratones y en los seres humanos, las anulaciones genéticas y las mutaciones espontáneas que afectan a varios genes individuales dan lugar a la autoinmunidad. Estos genes son *AIRE, CTLA4, PD1, FAS, FASL* e *IL2*, y su receptor *CD25*. Además, los linfocitos B expresan un receptor para el Fc que reconoce anticuerpos IgG unidos a antígenos e interrumpe la producción adicional de anticuerpos (un mecanismo normal de retroalimentación negativa). La anulación de este receptor da lugar a autoinmunidad, probablemente porque ya no puede controlarse a los linfocitos B. Estos ejemplos proporcionan una información útil sobre las vías de la autotolerancia y la regulación inmunitaria, pero las enfermedades causadas por estas mutaciones de un solo gen son infrecuentes, y las mutaciones de estos genes no son la causa de la mayoría de los trastornos autoinmunitarios frecuentes.

Papel de las infecciones

Las infecciones pueden desencadenar reacciones autoinmunitarias. Se han propuesto dos mecanismos que expliquen el nexo entre las infecciones y la autoinmunidad (fig. 6-23). Primero, las infecciones pueden aumentar la expresión de coestimuladores en las APC. Si estas células están presentando antígenos propios, el resultado puede ser una ruptura de la anergia y la activación de linfocitos T específicos frente a antígenos propios. Segundo, algunos microbios pueden expresar antígenos que tienen las mismas secuencias de aminoácidos que antígenos propios. Las respuestas inmunitarias contra los antígenos microbianos pueden dar lugar a la activación de linfocitos autorreactivos. Este fenómeno se denomina *imitación molecular*. Un claro ejemplo de tal imitación es la cardiopatía reumática, en la que anticuerpos contra proteínas estreptocócicas reaccionan de forma cruzada con proteínas miocárdicas y producen una miocarditis (v. capítulo 12). Una imitación molecular más sutil puede intervenir también en enfermedades autoinmunitarias clásicas.

Los microbios pueden inducir otras anomalías que promueven reacciones autoinmunitarias. Algunos virus, como el virus de Epstein-Barr (VEB) y el VIH, provocan una activación policlonal del linfocito B, que puede dar lugar a la producción de autoanticuerpos. La lesión tisular que es frecuente en las infecciones puede liberar antígenos propios y alterar la estructura de estos antígenos, de modo que activen a linfocitos T que no tolerarían estos nuevos antígenos modificados. Las infecciones pueden inducir la producción de citocinas que recluten linfocitos, incluidos linfocitos potencialmente autorreactivos, en zonas de antígenos propios.

Las infecciones pueden proteger contra algunas enfermedades autoinmunitarias. Aunque el papel de las infecciones en el desencadenamiento de la autoinmunidad ha recibido una gran atención, estudios epidemiológicos recientes indican que la incidencia de enfermedades autoinmunitarias está aumentando en los países desarrollados a medida que se controlan mejor las infecciones. En algunos modelos animales (p. ej., de diabetes de tipo 1), las infecciones reducen mucho la incidencia de enfermedad. Los mecanismos subyacentes no están claros; una posibilidad es que las infecciones promuevan una producción reducida de IL-2, y esta es esencial para mantener a los linfocitos T reguladores.

Recientemente se ha volcado un gran interés en la idea de que el microbioma normal del intestino y la piel influye en el desarrollo de la autoinmunidad. Es posible que diferentes microbios no patógenos influyan en las proporciones relativas de linfocitos T efectores y reguladores, y moldeen la respuesta del anfitrión hacia una activación aberrante o lejos de ella. Sin embargo, aún no está claro qué microbios contribuyen

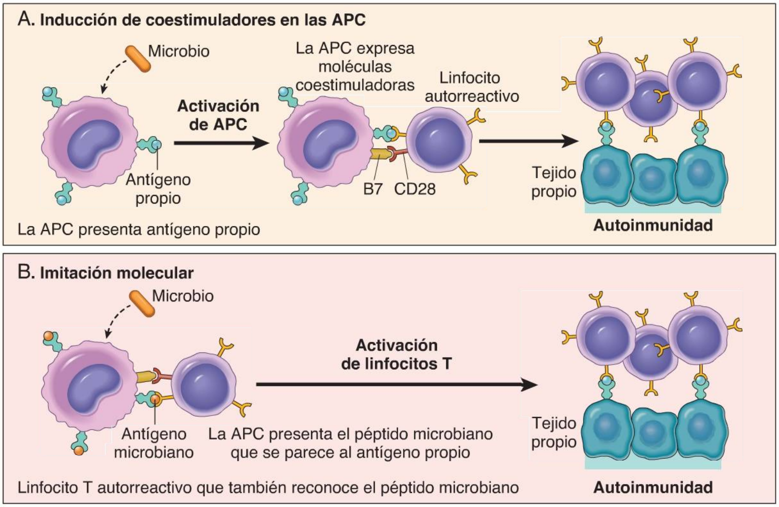


Figura 6-23 Función propuesta de las infecciones en la autoinmunidad. Las infecciones pueden promover la activación de los linfocitos autorreactivos mediante la inducción de la expresión de coestimuladores **(A),** o los antígenos microbianos pueden imitar a los antígenos propios y activar a los linfocitos autorreactivos como una reacción cruzada **(B).**

realmente a enfermedades específicas en los seres humanos, o si puede manipularse el microbioma para evitar o tratar estos trastornos.

CONCEPTOS CLAVE

Tolerancia inmunitaria y autoinmunidad

- La tolerancia (falta de respuesta) a los antígenos propios es una propiedad fundamental del sistema inmunitario, y la pérdida de la tolerancia es la base de las enfermedades autoinmunitarias.
- Tolerancia central: los linfocitos T inmaduros que reconocen los antígenos propios en los órganos linfoides centrales (generadores) son eliminados por apoptosis; en el linaje del linfocito B, algunos de los linfocitos autorreactivos producen un nuevo receptor para el antígeno que no es autorreactivo.
- Tolerancia periférica: los linfocitos T maduros que reconocen antígenos propios en los tejidos periféricos pierden su actividad funcional (anérgicos), o son suprimidos por los linfocitos T reguladores, o mueren por apoptosis.
- Los factores que llevan a un fallo de la autotolerancia y al desarrollo de la autoinmunidad son: 1) la herencia de genes de predisposición que pueden romper las diferentes vías de tolerancia, y 2) infecciones y lesión tisular que pueden exponer los antígenos propios y activar a las APC y a los linfocitos en los tejidos.
- Las enfermedades autoinmunitarias son habitualmente crónicas y progresivas, y el tipo de lesión tisular está determinado por la naturaleza de la respuesta inmunitaria dominante.

Características generales de las enfermedades autoinmunitarias

Las enfermedades causadas por autoinmunidad tienen algunas importantes características generales.

- **Las enfermedades autoinmunitarias tienden a ser crónicas, a veces con recaídas y remisiones, y el daño es, a menudo, progresivo.** Una razón de la cronicidad es que el sistema inmunitario contiene muchas asas de amplificación intrínsecas que permiten que un pequeño número de linfocitos específicos frente al antígeno cumplan su tarea de erradicar infecciones complejas. Cuando la respuesta se dirige inapropiadamente contra los tejidos propios, los mismos mecanismos de amplificación exacerban y prolongan la lesión. Otra razón de la persistencia y la progresión de la enfermedad autoinmunitaria es el fenómeno de la *expansión del epítopo,* en el que una respuesta inmunitaria contra un antígeno propio causa un daño tisular, libera otros antígenos y da lugar a la activación de linfocitos por estos epítopos recién encontrados.
- **Las manifestaciones clínico-patológicas de una enfermedad autoinmunitaria están determinadas por la naturaleza de la respuesta inmunitaria subyacente.** Algunas de estas enfermedades se deben a los autoanticuerpos, cuya formación puede asociarse a reacciones mal reguladas en el centro germinal. La mayoría de las enfermedades inflamatorias crónicas se deben a respuestas T_H1 y T_H17 anómalas y excesivas; ejemplos de estas enfermedades son la psoriasis, la esclerosis múltiple y algunos tipos de enfermedad inflamatoria intestinal. Los CTL CD8+ contribuyen a la muerte de las células, como las células de islotes β en la diabetes de tipo 1. En algunas enfermedades autoinmunitarias, como la artritis reumatoide, puede estar implicada la inflamación mediada por anticuerpos y linfocitos T.

Con esta información de base podemos proceder a exponer enfermedades autoinmunitarias específicas. La tabla 6-6 enumera trastornos autoinmunitarios sistémicos y específicos de órganos. Las enfermedades sistémicas tienden a afectar a los vasos sanguíneos y al tejido conjuntivo y, por tanto, se denominan a menudo *enfermedades vasculares del colágeno* o *enfermedades del tejido conjuntivo.* Nuestro objetivo aquí se centra en enfermedades autoinmunitarias sistémicas seleccionadas; los trastornos específicos de órgano se tratan en otro lugar de este libro.

Lupus eritematoso sistémico (LES)

El LES es una enfermedad autoinmunitaria que afecta a múltiples órganos, caracterizada por un gran número de autoanticuerpos, en particular anticuerpos antinucleares (ANA), en la que la lesión se debe, principalmente, al depósito de inmunocomplejos y a la unión de anticuerpos a varias células y tejidos. La enfermedad puede ser aguda o insidiosa en su comienzo y es típica su cronicidad, con remisiones y recaídas, a menudo febriles. Destaca la lesión de la piel, las articulaciones, el riñón y las serosas. Casi cualquier otro órgano del cuerpo puede, sin embargo, afectarse. La presentación clínica del LES es tan variable que el American College of Rheumatology ha establecido un grupo complejo de criterios para este trastorno, que es útil para los médicos y para el diseño y evaluación de los ensayos clínicos (tabla 6-9). Sin embargo, la enfermedad es muy heterogénea y cualquier paciente puede acudir con cualquier número de estas características clínicas. El LES es una enfermedad bastante frecuente, con una prevalencia que puede ser de hasta 1 por cada 2.500 en ciertas poblaciones. Igual que sucede con otras muchas enfermedades autoinmunitarias, el LES afecta, sobre todo, a las mujeres, con una frecuencia de 1 por cada 700 en mujeres en edad fértil y una relación mujer:hombre de 9:1 durante la edad reproductiva de 17 a 55 años. En comparación, la relación mujer:hombre es solo de 2:1 en la enfermedad que se desarrolla durante la infancia o después de los 65 años. La prevalencia de la enfermedad es 2 a 3 veces más alta en los sujetos de raza negra e hispanos que en los de raza blanca. Aunque el LES debuta a menudo en las décadas de los 20 y 30 años, puede manifestarse a cualquier edad, incluso al principio de la infancia.

Espectro de autoanticuerpos en el LES

La principal característica del LES es la producción de autoanticuerpos. Algunos anticuerpos reconocen diversos componentes nucleares y citoplásmicos de la célula que no son específicos de órgano ni especie, y otros se dirigen contra antígenos de la superficie celular de las células sanguíneas. Aparte de su valor en el diagnóstico y tratamiento de los pacientes con LES, estos autoanticuerpos tienen un significado patogénico importante, como, por ejemplo, en la glomerulonefritis mediada por inmunocomplejos tan típica de esta enfermedad. Se encuentran autoanticuerpos en muchas enfermedades además del LES, y anticuerpos de diferentes especificidades tienden a asociarse a diferentes trastornos autoinmunitarios (tabla 6-10).

Anticuerpos antinucleares (ANA). Estos se dirigen contra antígenos nucleares y pueden agruparse en cuatro categorías: 1) anticuerpos frente al ADN; 2) anticuerpos frente a las histonas; 3) anticuerpos frente a proteínas diferentes a las histonas unidas al ARN, y 4) anticuerpos frente a antígenos nucleolares.

La tabla 6-10 enumera varios ANA y su asociación al LES, así como a otras enfermedades autoinmunitarias que se expondrán más adelante. El método más ampliamente utilizado para detectar los ANA es la inmunofluorescencia indirecta, que puede identificar anticuerpos que se unen a varios antígenos nucleares, como el ADN, el ARN y proteínas (llamados en conjunto *ANA genéricos*). El patrón de fluorescencia nuclear indica el tipo de anticuerpo presente en el suero del paciente. Se reconocen los siguientes patrones básicos (fig. 6-24):

Tabla 6-9 Criterios revisados de la clasificación del lupus eritematoso sistémico de 1997*

Criterio	Definición
1. Exantema malar	Eritema fijo, plano o elevado sobre las eminencias malares que tiende a respetar los pliegues nasolabiales
2. Exantema discoide	Placas eritematosas elevadas con descamación queratósica adherente y tapones foliculares; puede producirse una cicatrización atrófica en las lesiones antiguas
3. Fotosensibilidad	Exantema como resultado de una reacción inusual a la luz solar, por anamnesis u observación física
4. Úlceras orales	Úlceras orales o nasofaríngeas, habitualmente indoloras, observadas por un médico
5. Artritis	Artritis no erosiva que afecta a dos o más articulaciones periféricas, caracterizada por dolor, tumefacción o derrame
6. Serositis	Pleuritis: anamnesis convincente de dolor pleurítico, roce oído por un médico o signos de derrame pleural, o Pericarditis: demostrada por electrocardiograma, roce o signo de derrame pericárdico
7. Trastorno renal	Proteinuria persistente $>$ 0,5 g/dl o $>$ 3 si no se realiza la cuantificación o Moldes celulares: pueden ser de eritrocitos, hemoglobina, granulares, tubulares o mixtos
8. Trastorno neurológico	Convulsiones: sin fármacos causales o trastornos metabólicos conocidos (p. ej., uremia, cetoacidosis o desequilibrio electrolítico), o Psicosis: sin fármacos causales o trastornos metabólicos conocidos (p. ej., uremia, cetoacidosis o desequilibrio electrolítico)
9. Trastorno hematológico	Anemia hemolítica: con reticulocitosis, o Leucopenia: $< 4 \times 10^9$ células/l (4.000 células/mm^3) totales en dos o más ocasiones, o Linfopenia: $< 1{,}5 \times 10^9$ células/l (1.500 células/mm^3) en dos o más ocasiones, o Trombocitopenia: $< 100 \times 10^9$ células/l (100×10^3 células/mm^3) sin la presencia de fármacos causales
10. Trastorno inmunitario	Anticuerpo anti-ADN frente a ADN natural en título anómalo, o Anti-Sm: presencia de anticuerpo frente a antígeno nuclear Sm, o Hallazgo de anticuerpos antifosfolipídicos basado en: 1) una concentración sérica anómala de anticuerpos IgG o IgM anticardiolipínicos; 2) una prueba positiva del anticoagulante lúpico usando una prueba estándar, o 3) una falsa prueba serológica positiva de sífilis durante al menos 6 meses y confirmada por la inmovilización de *Treponema pallidum* o la prueba de absorción de anticuerpos fluorescentes treponémicos negativas
11. Anticuerpos antinucleares	Un título anómalo de anticuerpos antinucleares por inmunofluorescencia o análisis equivalente en cualquier momento y sin la presencia de fármacos que se sabe que se asocian a un síndrome lúpico inducido por fármacos

*Esta clasificación, basada en 11 criterios, se propuso para identificar a los pacientes en los estudios clínicos. Se dice que una persona tiene LES si están presentes cuatro o más de los 11 criterios, de forma seriada o simultánea, durante cualquier período de observación.

Tomado de Tan EM, et al: The revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 1982;25:1271; y Hochberg MC: Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 1997;40:1725.

Tabla 6-10 Autoanticuerpos en las enfermedades autoinmunitarias sistémicas

Enfermedad	Especificidad del autoanticuerpo	Positividad (%)	Asociación a características morbosas específicas
Lupus eritematoso sistémico (LES)	ADN bicatenario	40-60	Nefritis; específica del LES
	U1-RNP	30-40	
	Antígeno Smith (Sm) (proteína del núcleo de partículas de RNP pequeñas)	20-30	Específica del LES
	Nucleoproteínas Ro (SS-A)/La (SS-B)	30-50	Bloqueo cardíaco congénito; lupus neonatal
	Complejos fosfolípido-proteína (anti-PL)	30-40	Síndrome antifosfolipídico (en ~10% de pacientes con LES)
	Múltiples antígenos nucleares («ANA genéricos»)	95-100	Se encuentra en otras enfermedades autoinmunitarias, inespecífica
Esclerosis sistémica	ADN topoisomerasa 1	30-70	Enfermedad cutánea difusa, enfermedad pulmonar; específica de la esclerosis sistémica
	Proteínas centroméricas (CENP) A, B, C	20-40	Enfermedad cutánea limitada, pérdida isquémica de los dedos, hipertensión pulmonar
	ARN polimerasa III	15-20	Inicio agudo, crisis renal esclerodérmica, cáncer
Síndrome de Sjögren	Ro/SS-A	70-95	
	La/SS-B		
Miositis autoinmunitaria	Histidilo aminoacil-ARNt sintetasa, Jo1	25	Enfermedad pulmonar intersticial, fenómeno de Raynaud
	Antígeno nuclear Mi-2	5-10	Dermatomiositis, exantema cutáneo
	MDA5 (receptor citoplásmico para ARN vírico)	20-35 (japonés)	Lesiones vasculares cutáneas, enfermedad pulmonar intersticial
	Proteína nuclear TIF1γ	15-20	Dermatomiositis, cáncer
Artritis reumatoide	CCP (péptidos cíclicos citrulinados); varias proteínas citrulinadas	60-80	Específico de la artritis reumatoide
	Factor reumatoide (inespecífico)	60-70	

Los autoanticuerpos enumerados se asocian a frecuencias altas de enfermedades particulares. Los anticuerpos antinucleares «genéricos» (ANA), que pueden reaccionar contra muchos antígenos nucleares, son positivos en una gran fracción de los pacientes con LES, pero también lo son en otras enfermedades autoinmunitarias. El porcentaje de positividad se refiere al porcentaje aproximado de pacientes con la prueba positiva de detección de cada anticuerpo.
La tabla se compiló con la ayuda del Dr. Antony Rosen, Johns Hopkins University.

- *La tinción nuclear homogénea o difusa* refleja habitualmente anticuerpos frente a la cromatina, las histonas y, en ocasiones, el ADN bicatenario.
- *Los patrones de tinción anular o periférica* son a menudo indicativos de anticuerpos frente al ADN bicatenario y, a veces, frente a proteínas de la envoltura nuclear.
- *El patrón moteado* se refiere a la presencia de manchas uniformes o de tamaño variable. Este es uno de los patrones más observados de fluorescencia y, por tanto, el menos específico. Refleja la presencia de anticuerpos frente a constituyentes nucleares diferentes al ADN, como el antígeno Sm, la ribonucleoproteína y los antígenos reactivos SS-A y SS-B.
- *El patrón nucleolar* se refiere a la presencia de algunas pocas manchas definidas de fluorescencia dentro del núcleo y representa anticuerpos frente al ARN. Este patrón se refiere más a menudo en pacientes con esclerosis sistémica.
- *Patrón centromérico.* Los pacientes con esclerosis sistémica contienen a menudo anticuerpos específicos contra los centrómeros, que dan lugar a este patrón.

Los patrones de fluorescencia no son absolutamente específicos del tipo de anticuerpo y, debido a que puede haber muchos autoanticuerpos, son frecuentes las combinaciones de patrones. La sensibilidad y naturaleza subjetiva de este análisis han suscitado preocupación y se está intentado reemplazarlo por el ELISA con antígenos nucleares específicos y de otro tipo. No obstante, al patrón de tinción se le reconoce valor diagnóstico y la prueba se sigue usando. **Los anticuerpos frente al ADN bicatenario y el también conocido como antígeno Smith (Sm) son casi diagnósticos del LES.**

Otros autoanticuerpos. Además de los ANA, los pacientes con lupus tienen una gran cantidad de autoanticuerpos adicionales. Algunos se dirigen contra células sanguíneas, como los eritrocitos, las plaquetas y los linfocitos; otros reaccionan con proteínas que forman complejos con los fosfolípidos. Los *anticuerpos antifosfolipídicos* están presentes en el 30 a 40% de los pacientes con lupus. En realidad, se dirigen contra epítopos de proteínas plasmáticas que se muestran cuando las proteínas forman complejos con los fosfolípidos. Entre estas proteínas están la protrombina, la anexina V, la β_2-glucoproteína I, la proteína S y la proteína C. Los anticuerpos contra el complejo fosfolípido-β_2-glucoproteína también se unen al antígeno cardiolipina, usado en el estudio serológico de la sífilis, y, por lo tanto, los pacientes con lupus pueden tener un falso resultado positivo en la prueba de la sífilis. Algunos de estos anticuerpos interfieren con las pruebas de coagulación de laboratorio, como el tiempo de tromboplastina parcial. Por tanto, estos anticuerpos se denominan, a veces, *anticoagulante lúpico.* A pesar de los retrasos observados en la coagulación en el laboratorio, sin embargo, los pacientes con anticuerpos antifosfolipídicos tienen complicaciones relacionadas con una coagulación excesiva (un *estado hipercoagulable*), como la trombosis (v. capítulo 4).

Etiología y patogenia del LES

El defecto fundamental en el LES es un fallo en los mecanismos que mantienen la autotolerancia. Aunque lo que causa este fallo en la autotolerancia sigue siendo desconocido, como ocurre en la mayoría de las enfermedades autoinmunitarias, intervienen factores génicos y ambientales.

Factores génicos. El LES es una enfermedad con un trasfondo génico complejo al que contribuyen genes del CPH y otros múltiples genes. Muchas líneas de trabajo apoyan una predisposición genética.

- Los familiares de los pacientes tienen un mayor riesgo de sufrir LES. Hasta el 20% de los familiares de primer grado sin afectación clínica tienen autoanticuerpos y otras anomalías inmunorreguladoras.
- Hay una mayor frecuencia de concordancia (> 20%) en los gemelos monocigóticos que en los dicigóticos (1 a 3%).

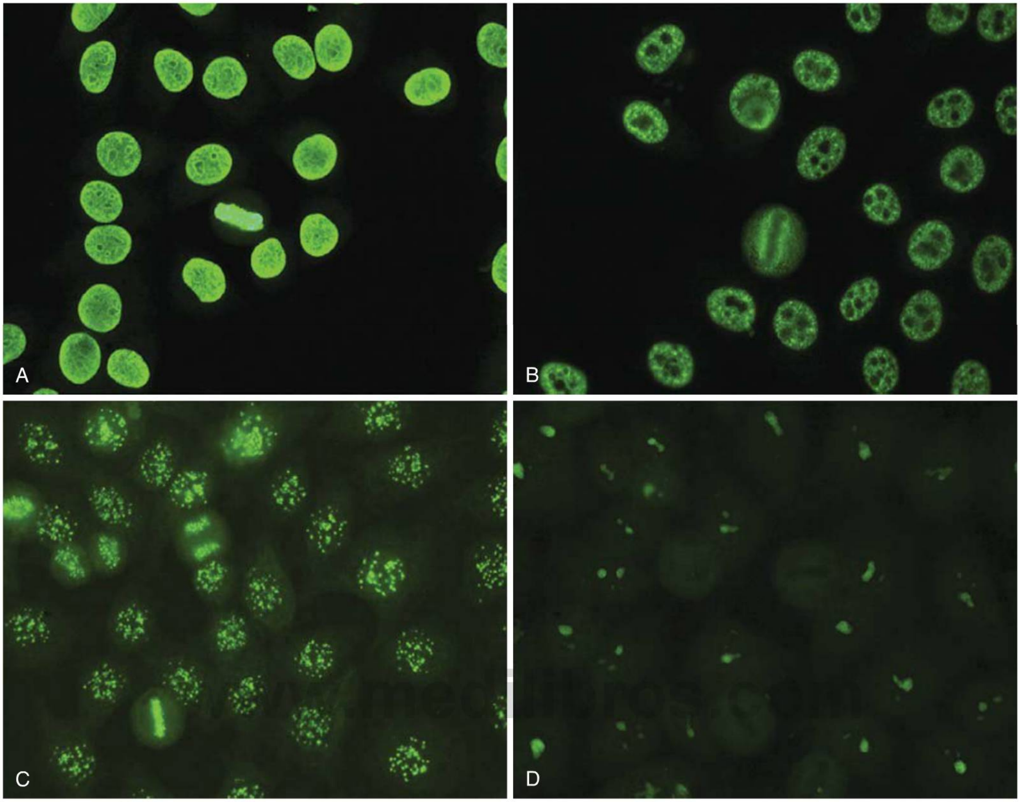


Figura 6-24 Patrones de tinción de los anticuerpos antinucleares. **A.** La tinción homogénea o difusa de los núcleos es típica de los anticuerpos reactivos ADNbc, los nucleosomas y las histonas, y es frecuente en el LES. **B.** El patrón moteado se observa con anticuerpos contra varios antígenos nucleares, incluidos Sm y RNP. **C.** El patrón de tinción con anticuerpos contra el centrómero se observa en algunos casos de esclerosis sistémica, síndrome de Sjögren y otras enfermedades. **D.** El patrón nucleolar es típico de los anticuerpos contra las proteínas nucleolares. (Imágenes reproducidas de Wiik AS, et al, J. Autoimm. 35:276, 2010, con autorización.)

- Los estudios de asociaciones del HLA apoyan el concepto de que los genes del CPH regulan la producción de autoanticuerpos particulares. Alelos específicos del *locus HLA-DQ* se han ligado a la producción de anticuerpos anti-ADN bicatenario, anti-Sm y antifosfolipídicos, aunque el riesgo relativo es pequeño.
- Algunos pacientes con lupus han heredado deficiencias de los primeros componentes del complemento, como C2, C4 o C1q. La falta del complemento puede dificultar la eliminación de los inmunocomplejos circulantes por el sistema mononuclear fagocítico, lo que favorece su depósito tisular. Los ratones con genes silenciados que carecen de C4 o de ciertos receptores para el complemento también tienden a sufrir una autoinmunidad lúpica. Se han propuesto varios mecanismos, como la imposibilidad de eliminar los inmunocomplejos y la pérdida de la autotolerancia del linfocito B. También se ha propuesto que la deficiencia de C1q da lugar a una eliminación defectuosa de las células apoptósicas por parte de los fagocitos. Muchas células sufren normalmente apoptosis y, si sus componentes nucleares no se eliminan, pueden desencadenar respuestas inmunitarias.
- Los estudios de asociación pangenómicos han identificado varios *loci* génicos que pueden asociarse a la enfermedad. Muchos de estos *loci* codifican proteínas implicadas en las señales del linfocito y en las respuestas al interferón, ambas presentes en la patogenia del lupus, como se expondrá más adelante. El riesgo relativo de cada *locus* es pequeño, e incluso tomados en su conjunto, estos *loci* suponen el 20% o menos de la predisposición genética, lo que indica el papel importante de los factores ambientales, que se expondrá más adelante.

Factores inmunitarios. Estudios recientes en modelos animales y pacientes han revelado varias aberraciones inmunitarias que, en conjunto, pueden dar lugar a persistencia y activación incontrolada de los linfocitos autorreactivos.

- **El fracaso en la autotolerancia de los linfocitos B** da lugar a una eliminación defectuosa de linfocitos B autorreactivos en la médula ósea o a defectos en los mecanismos de tolerancia periférica.
- **Los linfocitos T CD4+ colaboradores** específicos frente a antígenos del nucleosoma también escapan a la tolerancia y contribuyen a la producción de autoanticuerpos patogénicos de afinidad alta. Los autoanticuerpos en el LES muestran características de anticuerpos dependientes del linfo-

cito T producidos en los centros germinales, y se ha detectado un número aumentado de linfocitos T colaboradores foliculares en la sangre de los pacientes con LES.

- **La unión del TLR al ADN nuclear y al ARN** contenidos en los inmunocomplejos puede activar a los B linfocitos. Estos TLR actúan normalmente detectando productos microbianos, incluidos ácidos nucleicos. De este modo, los linfocitos B específicos frente a los antígenos nucleares pueden obtener segundas señales de los TLR y activarse, lo que da lugar a una mayor producción de autoanticuerpos antinucleares.
- **Los interferones de tipo I** intervienen en la activación del linfocito en el LES. En los pacientes con LES se han descrito cantidades elevadas de interferones de tipo I circulantes y una firma molecular en las células sanguíneas que indica la exposición a estas citocinas, y que se correlaciona con la gravedad de la enfermedad. Los interferones de tipo I son citocinas antivíricas que se producen normalmente durante las respuestas inmunitarias innatas a los virus. Puede ser que los ácidos nucleicos se unan a los TLR situados en las células dendríticas y estimulen la producción de interferones. En otras palabras, los propios ácidos nucleicos imitan a sus correlatos microbianos. No está claro cómo los interferones contribuyen al desarrollo del LES; estas citocinas pueden activar a las células dendríticas y a los linfocitos B y promover las respuestas T_H1, todo lo cual puede estimular la producción de autoanticuerpos patogénicos.
- Otras citocinas que podrían intervenir en la activación descontrolada del linfocito B son el miembro de familia del TNF llamado BAFF, que promueve la supervivencia de los linfocitos B. En algunos pacientes y modelos animales se ha descrito una mayor producción de BAFF, lo que ha conducido a intentar bloquear la citocina o su receptor como tratamiento del LES.

Factores ambientales. Hay muchas indicaciones de que los factores ambientales podrían participar en la patogenia del LES.

- **La exposición a la luz ultravioleta (UV)** exacerba la enfermedad en muchos sujetos. La radiación UV puede inducir la apoptosis en las células y alterar el ADN de tal modo que se haga inmunógeno, quizás debido al reconocimiento potenciado por el TLR. Además, la luz UV puede modular la respuesta inmunitaria, por ejemplo, al estimular a los queratinocitos a que produzcan IL-1, una citocina que se sabe que promueve la inflamación.
- El **sesgo del sexo** del LES es en parte atribuible a acciones de las hormonas sexuales y en parte se relaciona con genes en el cromosoma X, independiente de los efectos hormonales.
- Los **fármacos** como la hidralacina, la procainamida y la D-penicilamina pueden inducir una respuesta similar al LES en los seres humanos.

Un modelo de la patogenia del LES. Está claro a partir de esta exposición que las anomalías inmunitarias en el LES, tanto las demostradas como las propuestas, son variadas y complejas. No obstante, podemos intentar sintetizar los resultados obtenidos en los estudios en seres humanos y en los modelos animales en un modelo hipotético de la patogenia del LES (fig. 6-25). La radiación UV y otros estímulos ambientales provocan la apoptosis de las células. La eliminación inadecuada de los núcleos de estas células da lugar a una gran carga de antígenos nucleares. Anomalías subyacentes en los linfocitos B y T son responsables de la tolerancia defectuosa, debido a lo cual los linfocitos autorreactivos sobreviven y permanecen funcionales. Estos linfocitos son estimulados por antígenos nucleares propios y se producen anticuerpos contra los antígenos. Los complejos de los antígenos y anticuerpos se unen al receptor para el Fc de los linfocitos B y las células dendríticas, y pueden interiorizarse. Los componentes de los ácidos nucleicos se unen a los TLR y estimulan a los linfocitos B para que produzcan más autoanticuerpos. Los estímulos de los TLR también activan a las células dendríticas para que produzcan interferones y otras citocinas, que aumentan más la respuesta inmunitaria y producen más apoptosis. El resultado neto es un ciclo de liberación de antígeno y activación inmunitaria que da lugar a la producción de autoanticuerpos de afinidad alta.

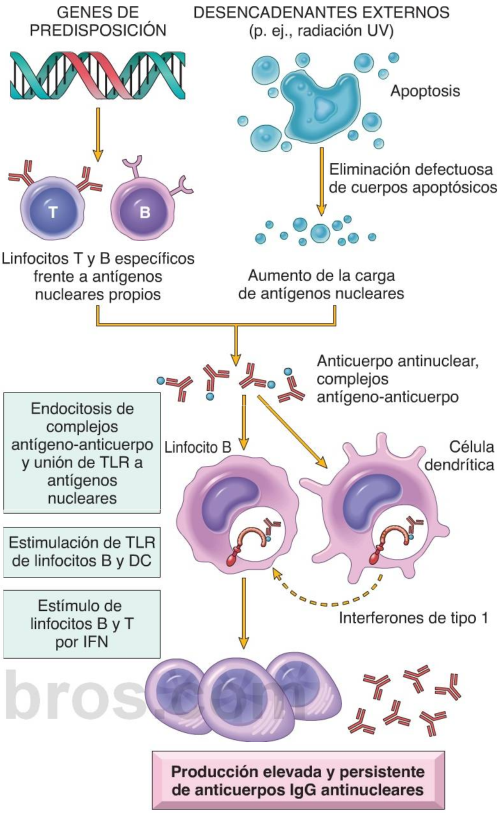


Figure 6-25 Modelo de la patogenia del lupus eritematoso sistémico. En este modelo hipotético, los genes de predisposición interfieren con el mantenimiento de la autotolerancia y los desencadenantes externos llevan a la persistencia de antígenos nucleares. El resultado es una respuesta de anticuerpos frente a antígenos nucleares propios, que se amplifica por la acción de los ácidos nucleicos sobre las células dendríticas (DC) y los linfocitos B, y la producción de interferones de tipo 1. TLR, receptores del tipo señuelo.

Mecanismo de la lesión tisular. Diferentes autoanticuerpos son la causa de la mayoría de las lesiones del LES.

- **La mayoría de las lesiones sistémicas se deben a los inmunocomplejos (hipersensibilidad de tipo III).** Pueden detectarse complejos ADN-anti-ADN en los glomérulos y

los vasos sanguíneos pequeños. Las concentraciones séricas bajas del complemento (secundarias al consumo de las proteínas del complemento) y los depósitos granulares de complemento e inmunoglobulinas en los glomérulos apoyan adicionalmente la importancia de los inmunocomplejos en la enfermedad. Los infiltrados de linfocitos T son también frecuentes en los riñones, pero no se ha establecido el papel de estas células en el daño tisular.

- **Los autoanticuerpos específicos frente a los eritrocitos, los leucocitos y las plaquetas opsonizan a estas células y promueven su fagocitosis y lisis.** No hay pruebas de que los ANA, que participan en la formación de inmunocomplejos, puedan penetrar en las células intactas. Pero si se exponen los núcleos celulares, los ANA pueden unirse a ellos. En los tejidos, los núcleos de las células dañadas reaccionan con los ANA, pierden su patrón cromatínico y se hacen homogéneos, lo que produce los conocidos como cuerpos LE o cuerpos de hematoxilina. Relacionada con este fenómeno está la *célula LE*, que se observa fácilmente cuando se agita la sangre en el laboratorio. La célula LE es cualquier leucocito fagocítico (neutrófilo o macrófago sanguíneo) que ha engullido un núcleo desnaturalizado de una célula dañada. La demostración de las células LE en el laboratorio se utilizó en el pasado como prueba del LES. Con las nuevas técnicas de detección de los ANA, sin embargo, esta prueba tiene ahora solo un interés histórico. A veces se encuentran células LE en derrames pericárdicos o pleurales de los pacientes.
- **Síndrome por anticuerpos antifosfolipídicos.** Los pacientes con anticuerpos antifosfolipídicos pueden sufrir trombosis venosas y arteriales, que pueden asociarse a abortos espontáneos de repetición y a isquemia cerebral u ocular focal. Esta constelación de características clínicas, asociadas al lupus, se denomina *síndrome por anticuerpos antifosfolipídicos secundario.* Los mecanismos de la trombosis no se han definido, y se ha propuesto a los anticuerpos contra los factores de coagulación, las plaquetas y las células endoteliales como responsables de la trombosis (v. capítulo 4). Algunos pacientes producen estos autoanticuerpos y el síndrome clínico sin un LES asociado. De ellos se dice que tienen un *síndrome por anticuerpos antifosfolipídicos primario* (v. capítulo 4).
- Las manifestaciones neuropsiquiátricas del LES se han atribuido a los anticuerpos que reaccionan con las neuronas o los receptores para varios neurotransmisores y atraviesan la barrera hematoencefálica. Sin embargo, esto no se ha establecido, y los mecanismos implicados en otros factores inmunitarios, como las citocinas, pueden subyacer a la disfunción cognitiva y otras anomalías del SNC que se asocian al LES.

Tabla 6-11 Manifestaciones clínico-patológicas del lupus eritematoso sistémico

Manifestación clínica	Prevalencia en pacientes (%)*
Hematológicas	100
Artritis, artralgias o mialgias	80-90
Piel	85
Fiebre	55-85
Astenia	80-100
Pérdida de peso	60
Renal	50-70
Neuropsiquiátricas	25-35
Pleuritis	45
Pericarditis	25
Digestivas	20
Fenómeno de Raynaud	15-40
Ocular	5-15
Neuropatía periférica	15

*Los porcentajes son aproximados y pueden variar con la edad, la etnia y otros factores. Tabla compilada con la ayuda del Dr. Meenakshi Jolly, Rush Medical Center, Chicago.

MORFOLOGÍA

Los cambios morfológicos del LES son sumamente variables. La frecuencia de afectación de órganos individuales se muestra en la tabla 6-11. Las lesiones más características se deben al depósito de inmunocomplejos en los vasos sanguíneos, los riñones, el tejido conjuntivo y la piel.

Vasos sanguíneos. Puede haber una vasculitis aguda necrosante, que afecta a los capilares, las arterias pequeñas y las arteriolas de cualquier tejido. La arteritis se caracteriza por depósitos fibrinoides en las paredes vasculares. En las fases crónicas, los vasos sufren un engrosamiento fibroso con un estrechamiento de la luz.

Riñón. Hasta el 50% de los pacientes con LES tienen una afectación renal clínica. Todas las lesiones glomerulares que se describen después son el resultado del depósito de inmunocomplejos que están presentes de forma habitual en el mesangio o a lo largo de toda la membrana basal, y a veces por todo el glomérulo. La formación *in situ* y el depósito de inmunocomplejos circulantes preformados pueden contribuir a la lesión, pero la razón del amplio espectro de lesiones histopatológicas (y de manifestaciones clínicas) en los pacientes con nefritis lúpica sigue sin conocerse.

El riñón casi siempre muestra alguna anomalía si se examina con microscopia electrónica e inmunofluorescencia. De acuerdo con la clasificación aceptada en la actualidad, se observan seis patrones de enfermedad glomerular en el LES. Debe señalarse que hay cierto solapamiento entre estas clases, y que las lesiones pueden evolucionar con el tiempo de una clase a otra. De este modo, es difícil determinar el porcentaje exacto de los pacientes con cada una de las seis clases de lesiones. Es suficiente decir que la clase I es la menos frecuente y la clase IV el patrón más frecuente.

- La **nefritis mesangial mínima lúpica** (clase I) es muy infrecuente y se caracteriza por el depósito de inmunocomplejos en el mesangio, que se identifica mediante inmunofluorescencia y microscopia electrónica, pero sin cambios estructurales en la microscopia óptica.
- La **nefritis proliferativa mesangial** (clase II) se caracteriza por una proliferación de células mesangiales, acompañada a menudo de la acumulación de matriz mesangial y depósitos mesangiales granulares de inmunoglobulinas y complemento sin afectación de los capilares glomerulares.
- La **nefritis lúpica focal** (clase III) se define por la afectación de menos del 50% de todos los glomérulos. Las lesiones pueden ser segmentarias (que afectan solo a una parte del glomérulo) o globales (que afectan a todo el glomérulo). Los glomérulos afectados pueden presentar tumefacción y proliferación de las células endoteliales y mesangiales asociadas a una acumulación de leucocitos, necrosis capilar y trombos hialinos. También hay, a menudo, una proliferación extracapilar asociada a una necrosis focal y a la formación de medias lunas (fig. 6-26*A*). La presentación clínica va desde una hematuria y proteinuria leves a una insuficiencia renal aguda. Son frecuentes los moldes de eritrocitos en la orina cuando la enfermedad está activa. Algunos pacientes progresan a una glomerulonefritis difusa. Las lesiones inflamatorias activas (o proliferativas) pueden curar completamente o llevar a la fibrosis glomerular global o segmentaria crónica.

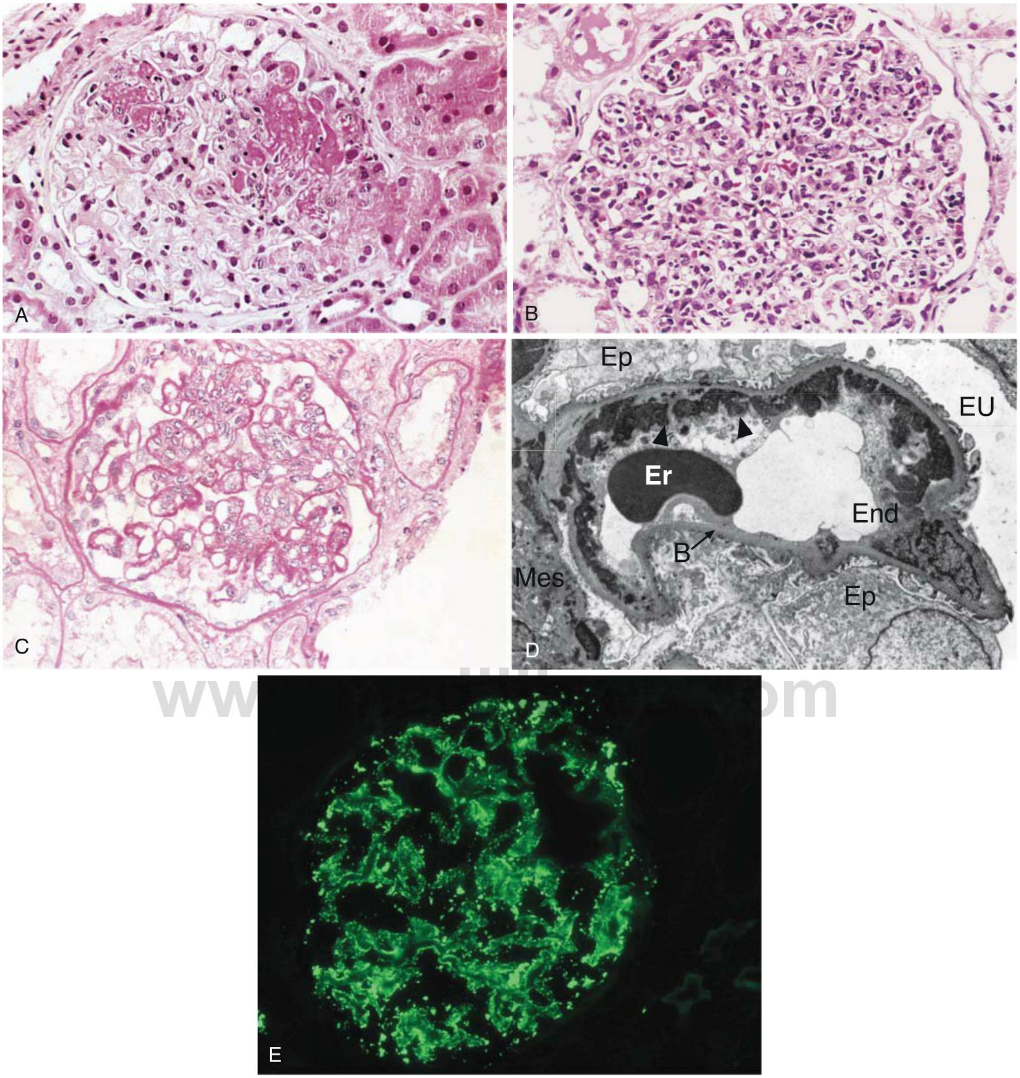


Figura 6-26 Nefritis lúpica. **A.** Glomerulonefritis proliferativa focal, con dos lesiones necrosantes focales en las posiciones de las 11 y las 2 del reloj (tinción con hematoxilina y eosina). La proliferación extracapilar no es destacada en este caso. **B.** Glomerulonefritis proliferativa difusa. Obsérvese el acentuado incremento de la celularidad en el glomérulo (tinción con hematoxilina y eosina). **C**. Nefritis lúpica que muestra un glomérulo con varias lesiones en «asa de alambre» que representan depósitos subendoteliales extensos de inmunocomplejos (tinción con ácido peryódico de Schiff). **D.** Microfotografía electrónica de un asa capilar glomerular renal de un paciente con nefritis por LES. Los depósitos densos subendoteliales *(puntas de flecha)* corresponden a «asas de alambre» observadas mediante microscopia óptica. La letra B *(con flecha)* se refiere a la membrana basal. **E.** Depósito de anticuerpos IgG en un patrón granular, detectado por inmunofluorescencia. B, membrana basal; End, endotelio; Ep, célula epitelial con pedículos; EU, espacio urinario; Er, eritrocito en luz capilar; Mes, mesangio. (**A-C,** por cortesía del Dr. Helmut Rennke, Department of Pathology, Brigham and Women's Hospital, Boston, Mass. **D,** por cortesía del Dr. Edwin Eigenbrodt, Department of Pathology, University of Texas, Southwestern Medical School, Dallas, Texas. **E,** por cortesía del Dr. Jean Olson, Department of Pathology, University of California, San Francisco, Calif.)

- La **nefritis lúpica difusa** (clase IV) es la forma más frecuente y grave de nefritis lúpica. Las lesiones son similares a las de la clase III, pero difieren en extensión; en la nefritis de la clase IV, la mitad o más de los glomérulos están afectados. Como en la clase III, las lesiones pueden ser segmentarias o globales y, en función de ello, pueden subclasificarse en segmentarias de la clase IV (IV-S) o globales de la clase IV (IV-G). Los glomérulos afectados muestran una proliferación de células endoteliales, mesangiales y epiteliales (fig. 6-26*B*), y las últimas producen medias lunas celulares que llenan el espacio de Bowman (v. capítulo 20). Los depósitos subendoteliales de inmunocomplejos pueden crear un engrosamiento circunferencial de la pared capilar, formando estructuras en «asa de alambre» en la microscopia óptica (fig. 6-26*C*). Los inmunocomplejos pueden detectarse fácilmente mediante microscopia electrónica (fig. 6-26*D*) e inmunofluorescencia (fig. 6-26*E*). Las lesiones pueden progresar hasta la fibrosis de los glomérulos. Los pacientes con una glomerulonefritis difusa suelen estar sintomáticos y muestran hematuria, así como proteinuria. La hipertensión y la insuficiencia renal grave son también frecuentes.
- La **nefritis membranosa lúpica** (clase V) se caracteriza por un engrosamiento difuso de las paredes capilares debido al depósito subepitelial de inmunocomplejos, similar a la nefropatía membranosa idiopática, descrita en el capítulo 20. Los inmunocomplejos suelen acompañarse habitualmente de una mayor producción de material similar a la membrana basal. Esta lesión se acompaña habitualmente de una proteinuria intensa o de un síndrome nefrótico, y puede aparecer a la vez de una nefritis lúpica focal o difusa.
- La **nefritis esclerosante avanzada lúpica** (clase VI) se caracteriza por una esclerosis de más del 90% de los glomérulos, y representa una nefropatía terminal.
- Los cambios en el intersticio y los túbulos son frecuentes en los pacientes con nefritis lúpica. En pocas ocasiones, las **lesiones tubulointersticiales** son la anomalía dominante. Hay inmunocomplejos definidos similares a los de los glomérulos en las membranas basales capilares tubulares o peritubulares en muchos pacientes con nefritis lúpica, pero no se ha establecido la importancia clínica de estos depósitos extraglomerulares. A menudo hay folículos bien organizados de linfocitos B en el intersticio, con células plasmáticas que pueden ser fuente de autoanticuerpos.

Piel. El eritema característico afecta a la cara y al puente de la nariz y las mejillas (el exantema en «mariposa») en alrededor del 50% de los pacientes, pero puede observarse un exantema similar en las extremidades y el tronco. Puede haber también urticaria, ampollas, lesiones maculopapulares y úlceras. La exposición a la luz solar incita o acentúa el eritema. Las zonas afectadas muestran en el estudio histológico una degeneración vacuolar de la capa basal de la epidermis (fig. 6-27*A*). En la dermis hay un edema variable e inflamación perivascular. La vasculitis con necrosis fibrinoide puede ser prominente. La microscopia de inmunofluorescencia muestra el depósito de inmunoglobulinas y complemento a lo largo de la unión dermoepidérmica (fig. 6-27*B*), que puede estar también presente en la piel no afectada. Este hallazgo no es diagnóstico del LES y se observa, a veces, en la esclerodermia o la dermatomiositis.

Articulaciones. La afectación articular suele ser la de una sinovitis no erosiva con escasa deformidad, lo que contrasta con la artritis reumatoide.

Sistema nervioso central. Los síntomas neuropsiquiátricos del LES se han adscrito a menudo a la vasculitis aguda, pero en los estudios histológicos del sistema nervioso de estos pacientes pocas veces hay una vasculitis significativa. En cambio, se observa en ocasiones una oclusión no inflamatoria de los vasos pequeños por una proliferación de la íntima, lo que puede deberse al daño endotelial por autoanticuerpos o inmunocomplejos.

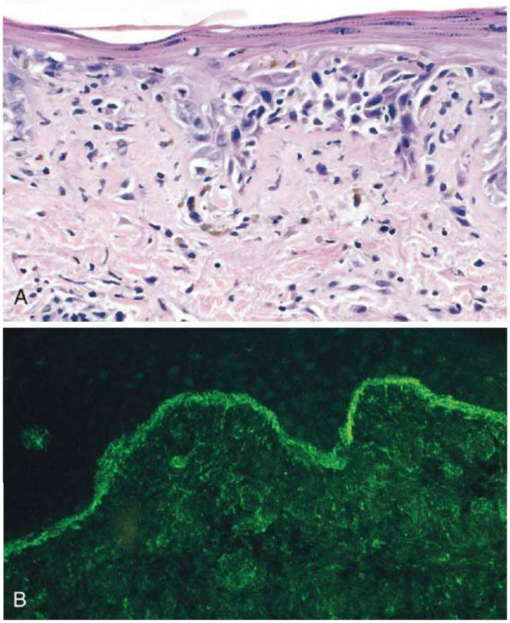


Figura 6-27 Lupus eritematoso sistémico que afecta a la piel. **A.** Sección teñida con hematoxilina y eosina que muestra degeneración licuefactiva de la capa basal de la epidermis y edema en la unión dermoepidérmica. **B.** Microfotografía de inmunofluorescencia teñida en busca de IgG que revela depósitos de Ig a lo largo de la unión dermoepidérmica. (**A,** por cortesía de Dr. Jag Bhawan, Boston University School of Medicine, Boston, Mass. **B,** por cortesía del Dr. Richard Sontheimer, Department of Dermatology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, Texas.)

Pericarditis y afectación de otras cavidades serosas. La inflamación de las membranas serosas puede ser aguda, subaguda o crónica. Durante las fases agudas, las superficies mesoteliales están cubiertas, a veces, de un exudado fibrinoso. Después se espesan, se vuelven opacas y se cubren de un tejido fibroso desmechado que puede llevar a una obliteración parcial o total de la cavidad serosa. Puede haber derrames pleurales y pericárdicos.

La afectación del ***aparato cardiovascular*** puede manifestarse en forma de lesión de cualquier capa del corazón. Hay una afectación pericárdica sintomática o asintomática hasta en el 50% de los pacientes. La miocarditis, o infiltración de células mononucleares, es menos frecuente y puede producir taquicardia en reposo o anomalías electrocardiográficas. Las anomalías valvulares, sobre todo de las válvulas mitral y aórtica, se manifiestan en forma de un engrosamiento difuso de las valvas que puede asociarse a una disfunción (estenosis o insuficiencia). La endocarditis valvular (también llamada de Libman-Sacks) era más frecuente antes del uso generalizado de los corticoesteroides. Esta endocarditis verrugosa no bacteriana adopta la forma de depósitos verrugosos únicos o múltiples de 1 a 3 mm en cualquier válvula cardíaca, de forma característica sobre la superficie de las valvas (fig. 6-28). En comparación, las vegetaciones de la endocarditis infecciosa son considerablemente mayores, y las de la cardiopatía reumática (v. capítulo 12) son más pequeñas y limitadas a las líneas de cierre de las valvas.

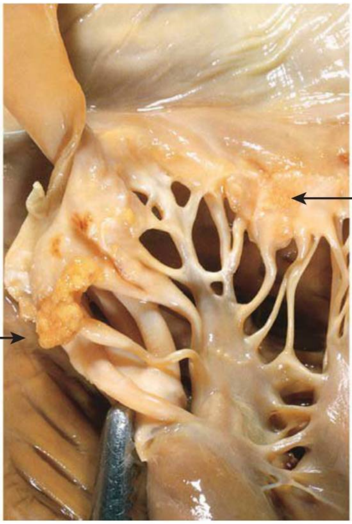


Figura 6-28 Endocarditis de Libman-Sacks de la válvula mitral en el lupus eritematoso. Las vegetaciones unidas al borde de la valva engrosada están indicadas por *flechas*. (Por cortesía del Dr. Fred Schoen, Department of Pathology, Brigham and Women's Hospital, Boston, Mass.)

Un número creciente de pacientes tienen signos clínicos de enfermedad arterial coronaria (angina, infarto de miocardio) debido a una ateroesclerosis coronaria. Esta complicación es particularmente notable en pacientes jóvenes con una enfermedad larga, y especialmente prevalente en aquellos que han recibido corticoesteroides. La patogenia de la ateroesclerosis coronaria acelerada no está clara, pero es probable que sea multifactorial. Los factores de riesgo de la ateroesclerosis, incluidas la hipertensión, la obesidad y la hiperlipidemia, son más frecuentes en los pacientes con LES que en la población general. Además, los inmunocomplejos y los anticuerpos antifosfolipídicos pueden producir un daño endotelial y promover la ateroesclerosis.

Bazo. La esplenomegalia, el engrosamiento capsular y la hiperplasia folicular son sus manifestaciones frecuentes. Las arterias peniciliares centrales pueden mostrar una hiperplasia concéntrica de la íntima y del músculo liso, lo que produce lesiones «en piel de cebolla».

Pulmones. Además de la pleuritis y los derrames pleurales, que están presentes en casi el 50% de los pacientes, en algunos casos se da fibrosis intersticial crónica e hipertensión pulmonar secundaria. Ninguno de estos cambios es específico del LES.

Otros órganos y tejidos. Los cuerpos LE, o hematoxinófilos, de la médula ósea u otros órganos son muy indicativos del LES. Los ganglios linfáticos pueden estar aumentados de tamaño con folículos hiperplásicos o incluso mostrar una linfadenitis necrosante.

Características clínicas. El LES es una enfermedad multisistémica con una presentación clínica muy variable y cuyo diagnóstico se basa en una constelación de cambios clínicos, serológicos y morfológicos (v. tabla 6-9). El paciente suele ser una mujer joven con algunas de las siguientes características, aunque no necesariamente todas: un exantema en mariposa en la cara, fiebre, dolor, pero no deformidad, en una o más de las articulaciones periféricas (pies, tobillos, rodillas, caderas, dedos de las manos, muñecas, codos, hombros), dolor torácico pleurítico y fotosensibilidad. En muchos pacientes, sin embargo, la presentación del LES es sutil y críptica, tomando formas como una enfermedad febril de origen desconocido, hallazgos urinarios anómalos o una enfermedad articular que simula una artritis reumatoide o una fiebre reumática. Los ANA «genéricos», detectados mediante análisis de inmunofluorescencia, se encuentran en casi el 100% de los pacientes, pero no son específicos del LES. Diversos hallazgos clínicos pueden señalar la afectación renal, como la hematuria, los moldes de eritrocitos, la proteinuria y, en algunos casos, el síndrome nefrótico clásico (v. capítulo 20). Se observan signos de laboratorio de alguna alteración hematológica en casi todos los casos, pero, en algunos pacientes, la anemia o la trombocitopenia pueden ser la manifestación de presentación y el problema clínico dominante. En otros, los problemas clínicos destacados pueden ser las aberraciones mentales, como la psicosis o las convulsiones, o la enfermedad arterial coronaria. Los pacientes con LES también tienden a las infecciones, probablemente debido a la disfunción inmunitaria subyacente y el tratamiento con fármacos inmunodepresores.

El curso de la enfermedad es variable e impredecible. Algunos casos agudos infrecuentes dan lugar a la muerte en semanas a meses. Más a menudo, con un tratamiento adecuado, la enfermedad se caracteriza por reactivaciones y remisiones a lo largo de un período de años o incluso décadas. Durante las reactivaciones agudas, la mayor formación de inmunocomplejos da lugar a una activación del complemento, lo que conduce, a menudo, a una hipocomplementemia. Las reactivaciones de la enfermedad se tratan habitualmente con corticoesteroides u otros fármacos inmunodepresores. Incluso sin tratamiento, en algunos pacientes la enfermedad puede llevar un curso poco activo con manifestaciones relativamente leves, como los cambios cutáneos y la hematuria leve, durante años. El pronóstico ha mejorado significativamente, y podemos esperar una supervivencia de alrededor del 90% a los 5 años y del 80% a los 10 años. Las causas más frecuentes de muerte son la insuficiencia renal y las infecciones intercurrentes. La enfermedad arterial coronaria también se está convirtiendo en una causa importante de muerte. Los pacientes tratados con corticoesteroides y fármacos inmunodepresores presentan los riesgos habituales asociados a tal tratamiento.

Como se mencionó antes, la afectación de la piel junto con la enfermedad multisistémica es bastante frecuente en el LES. Los siguientes apartados describen dos síndromes en los que la afectación cutánea es la manifestación exclusiva o más destacada.

Lupus eritematoso discoide crónico. El lupus eritematoso discoide crónico es una enfermedad en la que las manifestaciones cutáneas pueden simular a las del LES, pero las manifestaciones sistémicas son infrecuentes. Se caracteriza por la presencia de placas cutáneas que muestran grados variables de edema, eritema, descamación, tapones foliculares y atrofia cutánea rodeadas de un borde eritematoso elevado. Se afectan habitualmente la cara y el cuello cabelludo, pero en ocasiones aparecen lesiones diseminadas ampliamente. La enfermedad se confina habitualmente a la piel, pero del 5 al 10% de los pacientes con lupus eritematoso discoide sufre manifestaciones multisistémicas después de muchos años. Por el contrario, algunos pacientes con LES pueden tener lesiones discoides prominentes en la piel. Alrededor del 35% de los pacientes muestran una prueba positiva de detección de ANA genéricos, pero pocas veces hay anticuerpos

frente al ADN bicatenario. Los estudios de inmunofluorescencia de muestras de biopsia cutáneas muestran un depósito de inmunoglobulinas y C3 en la unión dermoepidérmica similar al del LES.

Lupus eritematoso cutáneo subagudo. Este trastorno también se manifiesta con una afectación cutánea predominante y puede distinguirse del lupus eritematoso discoide crónico por varios criterios. El exantema en esta enfermedad tiende a ser generalizado, superficial y no cicatricial, aunque pueden aparecer lesiones cicatriciales en algunos pacientes. La mayoría de los pacientes tienen síntomas sistémicos leves compatibles con el LES. Además, hay una fuerte asociación a anticuerpos frente al antígeno SS-A y al genotipo *HLA-DR3*. De este modo, el término *lupus eritematoso cutáneo subagudo* parece definir un grupo intermedio entre el LES y el lupus eritematoso localizado solo en la piel.

Lupus eritematoso inducido por fármacos

Puede aparecer un síndrome similar al lupus eritematoso en pacientes que reciben diversos fármacos, como la hidralacina, la procainamida, la isoniacida y la D-penicilamina, por nombrar solo algunos. El tratamiento con anti-TNF, que es eficaz en la artritis reumatoide y en otras enfermedades autoinmunitarias, también puede causar un lupus inducido por fármacos, lo que resulta sorprendente. Muchos de estos fármacos se asocian al desarrollo de ANA, pero la mayoría de los pacientes no tiene síntomas de lupus eritematoso. Por ejemplo, el 80% de los pacientes que reciben procainamida tienen pruebas de ANA positivas, pero solo un tercio de ellos manifiestan síntomas clínicos, como las artralgias, la fiebre y la serositis. Aunque se afectan múltiples órganos, la afectación del sistema nervioso central y renal es infrecuente, lo que es característico. También hay diferencias serológicas y genéticas con el LES clásico. Los anticuerpos específicos frente al ADN bicatenario son infrecuentes, pero hay una frecuencia sumamente elevada de anticuerpos específicos frente a las histonas. Las personas con el alelo *HLA-DR4* tienen un mayor riesgo de sufrir síndromes similares al lupus después de la administración de hidralacina, mientras que aquellos con el *HLA-DR6* (pero no *DR4*) tienen un mayor riesgo con la procainamida. La enfermedad remite después de la retirada del fármaco causal.

CONCEPTOS CLAVE

Lupus eritematoso sistémico

- El LES es una enfermedad autoinmunitaria sistémica causada por autoanticuerpos producidos contra numerosos antígenos propios y por la formación de inmunocomplejos.
- Los principales autoanticuerpos y los responsables de la formación de los inmunocomplejos circulantes se dirigen contra antígenos nucleares. Otros autoanticuerpos reaccionan con los eritrocitos, las plaquetas y varios complejos de fosfolípidos con proteínas.
- Las manifestaciones de la enfermedad son la nefritis, las lesiones cutáneas y la artritis (causada por el depósito de inmunocomplejos), y las anomalías hematológicas y neurológicas.
- Se desconoce la causa subyacente a la pérdida de la autotolerancia en el LES; puede incluir el exceso o persistencia de antígenos nucleares, múltiples genes de predisposición heredados y desencadenantes ambientales (p. ej., radiación UV, que puede provocar apoptosis celular y libera proteínas nucleares).

Artritis reumatoide

La artritis reumatoide es una enfermedad inflamatoria crónica que afecta sobre todo a las articulaciones, pero puede hacerlo a tejidos extraarticulares, como la piel, los vasos sanguíneos, los pulmones y el corazón. Numerosas pruebas apoyan la naturaleza autoinmunitaria de la enfermedad. Debido a que las principales manifestaciones de la enfermedad se dan en las articulaciones, se expone en el capítulo 26.

Síndrome de Sjögren

El síndrome de Sjögren es una enfermedad crónica caracterizada por sequedad ocular *(queratoconjuntivitis seca)* y oral *(xerostomía)* debido a la destrucción inmunitaria de las glándulas lagrimales y salivales. Se produce en forma de trastorno aislado (forma primaria), también conocido como síndrome seco, o más a menudo asociado a otras enfermedades autoinmunitarias (forma secundaria). Entre los trastornos asociados, la artritis reumatoide es la más frecuente, pero algunos pacientes tienen LES, polimiositis, esclerodermia, vasculitis, enfermedad mixta del tejido conjuntivo o tiroiditis.

Etiología y patogenia

La reducción característica de lágrimas y saliva *(síndrome seco)* es el resultado de la infiltración linfocítica y de la fibrosis de las glándulas lagrimales y salivales. El infiltrado contiene, sobre todo, linfocitos T CD4+ colaboradores activados y algunos linfocitos B, incluidas células plasmáticas. Alrededor del 75% de los pacientes tienen factor reumatoide (un anticuerpo reactivo frente a la IgG propia), ya coexista o no con la artritis reumatoide. Los ANA se detectan en el 50 al 80% de los pacientes mediante un análisis de inmunofluorescencia. También se ha identificado una gran cantidad de anticuerpos específicos y no específicos de órgano. Los más importante son los anticuerpos dirigidos contra dos antígenos de las ribonucleoproteínas, SS-A (Ro) y SS-B (La) (v. tabla 6-10), que pueden detectarse hasta en el 90% de los pacientes mediante pruebas sensibles. Estos anticuerpos se consideran marcadores serológicos de la enfermedad. Los pacientes con títulos altos de anticuerpos frente a SS-A tienen más probabilidades de tener una enfermedad de inicio temprano, una enfermedad de mayor duración y manifestaciones extraglandulares, como la vasculitis cutánea y la nefritis. Estos autoanticuerpos también están presentes en un porcentaje menor de pacientes con LES y, por ello, no son diagnósticos del síndrome de Sjögren.

Como con las otras enfermedades autoinmunitarias, el síndrome de Sjögren muestra cierta asociación, aunque débil, a ciertos alelos del HLA. Los estudios realizados en sujetos de raza blanca y negra indican el ligamiento de la forma primaria a los *loci HLA-B8*, *HLA-DR3* y *DRW52*, así como *HLA-DQA1* y *HLA-DQB1*; en pacientes con anticuerpos anti-SS-A o anti-SS-B son frecuentes alelos específicos de *HLA-DQA1* y *HLA-DQB1*. Esto indica que, como en el LES, la herencia de ciertas moléculas de la clase II predispone al desarrollo de autoanticuerpos particulares.

Aunque la patogenia del síndrome de Sjögren sigue sin aclararse, participa la activación aberrante de los linfocitos T y B. El desencadenante inicial puede ser una infección vírica de las glándulas salivales, que causa la muerte celular y la liberación de antígenos tisulares propios. En los sujetos con predisposición genética, los linfocitos T CD4+ y los linfocitos B específicos frente a estos autoantígenos pueden haber perdido la tolerancia y ser capaces de reaccionar. El resultado es la inflamación, el daño tisular y, finalmente, la fibrosis. Sin

embargo, el papel de citocinas particulares o subgrupos de linfocitos T en el desarrollo de las lesiones no se ha establecido. La naturaleza de los autoantígenos reconocidos por estos linfocitos es aún misteriosa. Una proteína del citoesqueleto llamada α-fodrina es un posible autoantígeno, pero aún no se ha establecido su papel en el desarrollo de la enfermedad. Se observan enfermedades similares al síndrome de Sjögren en algunos pacientes con infecciones por el virus linfótropo T humano (VLTH), el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) o el virus de la hepatitis C, pero se desconoce el nexo entre estos virus y el trastorno autoinmunitario.

MORFOLOGÍA

Como ya se ha mencionado, **las glándulas lagrimales y salivales son las principales dianas de la enfermedad,** aunque también pueden afectarse otras glándulas exocrinas, como las que revisten las vías respiratorias y digestivas, y la vagina. El primer hallazgo histológico en las glándulas salivales principales y secundarias es una infiltración linfocítica periductal y perivascular. Finalmente, el infiltrado linfocítico se hace extenso (fig. 6-29) y pueden verse folículos linfoides en las glándulas salivales principales con centros germinales. Las células epiteliales que revisten los conductos pueden mostrar hiperplasia, lo que condiciona su obstrucción. Posteriormente se observa atrofia de los ácinos, fibrosis e hialinización; aún más tarde en el curso se observan atrofia y sustitución del parénquima por grasa. En algunos casos, el infiltrado linfocítico puede ser tan intenso que se observa una imagen similar a un linfoma. De hecho, estos pacientes tienen un riesgo alto de sufrir un linfoma B, y puede ser necesario evaluar la clonalidad para distinguir la inflamación crónica reactiva intensa de la afectación temprana por un linfoma.

La falta de lágrimas conduce a la sequedad del epitelio corneal, que se inflama, erosiona y ulcera; la mucosa oral puede atrofiarse, con fisuras y úlceras inflamatorias; y la sequedad y las costras de la nariz pueden producir úlceras e incluso perforar el tabique nasal.

Características clínicas. El síndrome de Sjögren es más frecuente en mujeres de 50 a 60 años. Como podría esperarse, los síntomas se deben a una destrucción inflamatoria de las glándulas exocrinas. La *queratoconjuntivitis* produce visión borrosa, quemazón y prurito, y se acumulan las secreciones espesas en el saco conjuntival. La *xerostomía* ocasiona dificultades para tragar alimentos sólidos, una reducción en la capacidad gustativa, hendiduras y fisuras en la boca, y sequedad de la mucosa bucal. Se produce un aumento de tamaño de la glándula parótida en la mitad de los pacientes; otros síntomas son la sequedad de la mucosa nasal, la epistaxis, la bronquitis y neumonitis de repetición. Se observan manifestaciones de la *enfermedad extraglandular* en un tercio de los pacientes, e incluyen la sinovitis, la fibrosis pulmonar difusa y la neuropatía periférica. Estas son más frecuentes en los pacientes con títulos elevados de anticuerpos específicos frente a SS-A. Al contrario que el LES, las lesiones glomerulares son sumamente infrecuentes en el síndrome de Sjögren. Los defectos de la función tubular, sin embargo, como la acidosis tubular renal, la uricosuria y la fosfaturia, se observan a menudo y se asocian a una nefritis tubulointersticial en el estudio histológico (v. capítulo 20). Alrededor del 60% de los pacientes tienen otro trastorno autoinmunitario acompañante, como la artritis reumatoide, y estos pacientes también tienen síntomas y signos de ese trastorno.

La combinación de afectación inflamatoria lagrimal y salival se llamó *enfermedad de Mikulicz.* El nombre ha sido ahora reemplazado por el de *síndrome de Mikulicz,* ampliado hasta incluir el aumento de tamaño de las glándulas lagrimales y salivales debido a cualquier causa, incluidos la sarcoidosis, el linfoma y otros tumores. *La biopsia del labio (para examinar las glándulas salivales secundarias) es esencial para el diagnóstico del síndrome de Sjögren.*

Los ganglios linfáticos de los pacientes con síndrome de Sjögren están a menudo hiperplásicos, pero la respuesta linfocítica más intensa se observa en los tejidos que son el foco de la respuesta autoinmunitaria, en particular las glándulas salivales y lagrimales. En los estadios precoces de la enfermedad, este infiltrado inmunitario consta de una mezcla de linfocitos T y B policlonales. Sin embargo, si la reacción continúa sin control, hay una fuerte tendencia con el tiempo a que clones individuales dentro de la población de linfocitos B obtengan ventajas para crecer, probablemente debido a la adquisición de mutaciones somáticas. La aparición de un clon de linfocitos B dominante es habitualmente indicativa del desarrollo de un linfoma marginal, un tipo específico de neoplasia maligna de linfocitos B que surge a menudo en el marco de una inflamación linfocítica crónica. Alrededor del 5% de los pacientes con Sjögren sufren un linfoma, una incidencia que es 40 veces mayor de lo normal. Otros trastornos autoinmu-

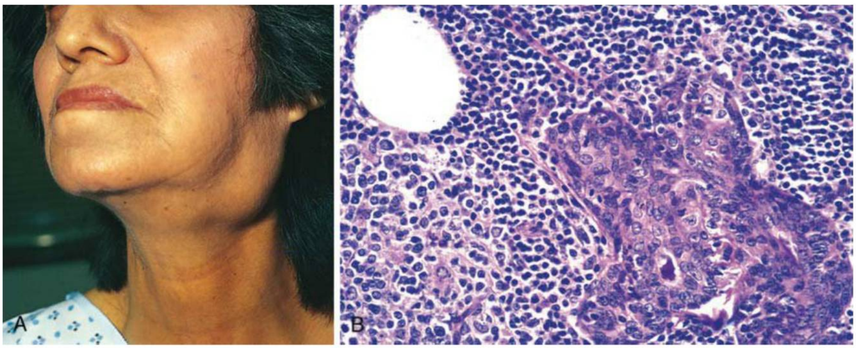


Figura 6-29 Síndrome de Sjögren. **A.** Aumento de tamaño de la glándula salival. **B.** Intensa infiltración linfocítica y de células plasmáticas con hiperplasia epitelial ductal en una glándula salival. (**A,** por cortesía del Dr. Richard Sontheimer, Department of Dermatology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, Texas. **B,** por cortesía del Dr. Dennis Burns, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, Texas.)

nitarios (p. ej., la tiroiditis de Hashimoto) también se asocian a un riesgo elevado de linfoma marginal (v. capítulo 13), que suele originarse en el órgano o tejido diana de la inflamación autoinmunitaria.

CONCEPTOS CLAVE

Síndrome de Sjögren

- El síndrome de Sjögren es una enfermedad inflamatoria que afecta, sobre todo, a las glándulas salivales y lagrimales, y produce sequedad oral y ocular.
- Se cree que la enfermedad se debe a una reacción autoinmunitaria de los linfocitos T contra un antígeno propio desconocido expresado en estas glándulas o a reacciones inmunitarias contra los antígenos de un virus que infecta los tejidos.

Esclerosis sistémica (esclerodermia)

La esclerosis sistémica se caracteriza por: 1) inflamación crónica que se considera resultado de la autoinmunidad; 2) daño generalizado de los vasos sanguíneos pequeños, y 3) fibrosis intersticial y perivascular progresiva de la piel y de múltiples órganos. Aunque el término *esclerodermia* está incrustado en la medicina clínica, es mejor llamar a esta enfermedad *esclerosis sistémica,* porque se caracteriza por una fibrosis excesiva por todo el cuerpo. La piel es la más afectada, pero también se afectan con frecuencia el tubo digestivo, los riñones, el corazón, los músculos y los pulmones. En algunos pacientes, la enfermedad parece limitada a la piel durante muchos años, pero en la mayoría progresa a la afectación visceral con la muerte por insuficiencia renal, insuficiencia cardíaca, insuficiencia pulmonar o malabsorción intestinal. La heterogeneidad clínica de la esclerosis sistémica se ha reconocido clasificando la enfermedad en dos categorías principales: *esclerodermia difusa,* caracterizada por una afectación extensa de la piel desde el comienzo, con progresión rápida y afectación visceral temprana; y *esclerodermia limitada,* en la que la afectación cutánea se limita, a menudo, a los dedos de las manos, los antebrazos y la cara. La afectación visceral es tardía; por ello, el curso clínico es relativamente benigno. Algunos pacientes con enfermedad limitada también sufren una combinación de calcinosis, fenómeno de Raynaud, alteración de la motilidad esofágica, esclerodactilia y telangiectasias, lo que se denomina *síndrome CREST.* Diversas otras variantes y trastornos relacionados, como la fascitis eosinófila, son mucho menos frecuentes y no se describen aquí.

Etiología y patogenia

La causa de la esclerosis sistémica es desconocida, pero es probable que la **enfermedad se deba a tres procesos interrelacionados: respuestas autoinmunitarias, daño vascular y depósito de colágeno** (fig. 6-30).

- **Autoinmunidad.** Se ha propuesto que linfocitos T CD4+ que responden a un antígeno aún sin identificar se acumulan en la piel y liberan citocinas que activan a las células inflamatorias y a los fibroblastos. Aunque los infiltrados inflamatorios suelen estar dispersos en la piel de los pacientes con esclerosis sistémica, pueden encontrarse linfocitos T CD4+ activados en muchos pacientes, y se han aislado linfocitos T_H2 en la piel. Varias citocinas producidas por estos linfocitos T, incluidos el TGF-β y la IL-13, pueden estimular la transcripción de genes que codifican el colágeno y otras proteínas de la matriz extracelular (p. ej., fibronectina) en los fibroblastos. Otras citocinas reclutan leucocitos y propagan la inflamación crónica.

  También hay pruebas de una activación inadecuada de la inmunidad humoral, y la presencia de varios autoanticuerpos, sobre todo de ANA, proporciona información diagnóstica y pronóstica. No está claro el papel de estos ANA en la patogenia de la enfermedad; se ha propuesto que algunos de estos anticuerpos pueden estimular la fibrosis, pero las pruebas que apoyan esta idea no son convincentes.
- **Lesión vascular. La enfermedad microvascular está presente de forma constante en el curso de la esclerosis sistémica y puede ser la primera lesión.** La proliferación de la íntima es evidente en las arterias digitales de los pacientes con esclerosis sistémica. La dilatación capilar con fuga, así como su destrucción, es también frecuente. Las asas capilares del lecho ungueal se distorsionan pronto en el curso de la enfermedad y después desaparecen. También se han observado signos reveladores de activación endotelial (p. ej., aumento de las concentraciones de

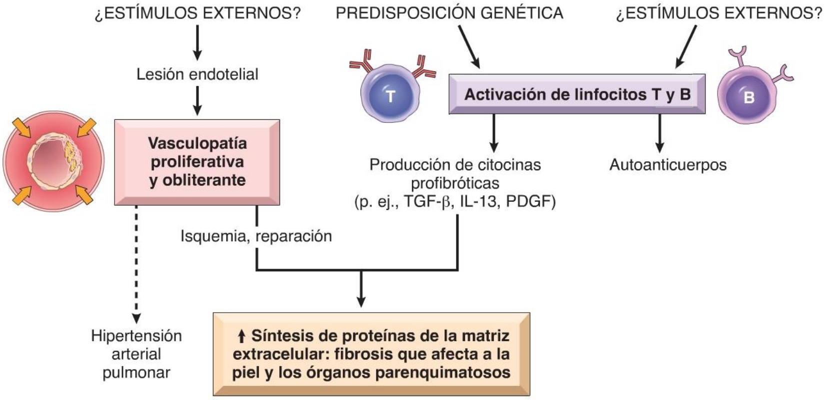


Figura 6-30 Modelo de la patogenia de la esclerosis sistémica. Algunos estímulos externos desconocidos producen anomalías vasculares y una activación inmunitaria en los sujetos con predisposición genética, y ambas contribuyen a la fibrosis excesiva.

factor de von Willebrand) y aumento de la activación plaquetaria (incremento del porcentaje de agregados plaquetarios circulantes). Sin embargo, se desconoce qué causa la lesión vascular; podría ser el acontecimiento iniciador o el resultado de la inflamación crónica, con una liberación de mediadores por las células inflamatorias que dañen el endotelio microvascular. Los ciclos repetidos de lesión endotelial seguidos de la agregación plaquetaria conducen a la liberación de plaquetas y factores endoteliales (p. ej., PDGF, TGF-β) que desencadenan la fibrosis perivascular. Las células musculares lisas vasculares también muestran anomalías, como una mayor expresión de receptores adrenérgicos. Finalmente, el estrechamiento generalizado de la microvasculatura provoca una lesión isquémica y cicatrización.

- **Fibrosis.** La fibrosis progresiva característica de la enfermedad puede ser la culminación de múltiples anomalías, como la acumulación de macrófagos activados por la vía alternativa, las acciones de las citocinas fibrógenas producidas por los leucocitos infiltrantes, la hiperreactividad de los fibroblastos a estas citocinas y la cicatrización tras la lesión isquémica causada por las lesiones vasculares. Hay algunas pruebas de que los fibroblastos de los pacientes con esclerosis sistémica presentan una anomalía intrínseca que les hace producir cantidades excesivas de colágeno, que tiene una estructura normal. Esta idea se basa en estudios realizados en fibroblastos cultivados y se desconoce si esta anomalía se relaciona con la patogenia en vivo.

MORFOLOGÍA

Casi todos los órganos pueden afectarse en la esclerosis sistémica. Se producen cambios destacados en la piel, el tubo digestivo, el sistema osteomuscular y el riñón, pero también hay a menudo lesiones en los vasos sanguíneos, el corazón, los pulmones y los nervios periféricos.

Piel. La gran mayoría de los pacientes tienen una atrofia esclerótica y difusa de la piel, que empieza habitualmente en los dedos de las manos y las regiones distales de las extremidades superiores y se extiende en sentido proximal hasta afectar a las zonas superiores de los brazos, los hombros, el cuello y la cara. Desde el punto de vista histológico, hay edema e infiltrados perivasculares que contienen linfocitos T CD4+, junto con tumefacción y degeneración de las fibras de colágeno, que se hacen eosinófilas. Los capilares y las arterias pequeñas (150 a 500 μm de diámetro) pueden mostrar un engrosamiento de la lámina basal, una lesión celular endotelial y una oclusión parcial. Con la progresión de la enfermedad hay una fibrosis creciente de la dermis, que se une fuertemente a las estructuras subcutáneas. Hay un incremento acentuado del colágeno compacto en la dermis, habitualmente con adelgazamiento de la epidermis, pérdida de las crestas interpapilares, atrofia de los anejos dérmicos y engrosamiento hialino de las paredes de las arteriolas y capilares dérmicos (fig. 6-31*B*). Pueden surgir calcificaciones subcutáneas focales y a veces difusas, especialmente en pacientes con el síndrome CREST. En las fases avanzadas, los dedos de las manos toman un aspecto afilado en forma de garra con limitación del movimiento de las articulaciones, y la cara parece una máscara dibujada. La pérdida del riego sanguíneo puede provocar úlceras cutáneas y hasta cambios atróficos en las últimas falanges (fig. 6-31*C*). A veces, las puntas de los dedos de las manos sufren una autoamputación.

Tubo digestivo. El tubo digestivo se afecta en alrededor del 90% de los pacientes. Puede producirse una atrofia progresiva y sustitución fibrosa colágena de la muscular a cualquier nivel del intestino, aunque es más acentuada en el esófago. Los dos tercios inferiores del esófago desarrollan a menudo una inflexibilidad similar a la de una manguera de goma. La disfunción asociada del esfínter esofágico inferior provoca reflujo gastroesofágico y sus complicaciones, incluidas la metaplasia de Barrett (v. capítulo 17) y las estenosis. La mucosa está adelgazada y puede ulcerarse, y se observa una colagenización excesiva de la lámina propia y de la submucosa. La pérdida de vellosidades y de microvellosidades en el intestino delgado es la base anatómica del síndrome de malabsorción que se encuentra a veces.

Sistema osteomuscular. La inflamación de la sinovial, asociada a la hipertrofia e hiperplasia de las partes blandas sinoviales, es frecuente en las primeras fases; la fibrosis surge después. Estos cambios recuerdan a los de la artritis reumatoide, pero la destrucción articular no es frecuente en la esclerosis sistémica. En un pequeño subgrupo de los pacientes (aproximadamente el 10%), puede encontrarse una miositis inflamatoria indistinguible de la polimiositis.

Riñones. Las anomalías renales se producen en dos tercios de los pacientes con esclerosis sistémica. Las más destacadas son las lesiones vasculares. Las arterias interlobulillares muestran un engrosamiento de la íntima como resultado del depósito de material mucinoso o finamente colágeno, que muestra características histoquímicas de glucoproteínas y de mucopolisacáridos ácidos. También se produce una proliferación concéntrica de las células de la íntima. Estos cambios pueden parecerse a los que se observan en la hipertensión maligna, pero, en la esclerodermia, las alteraciones se limitan a los vasos de 150 a 500 μm de diámetro y no siempre se asocian a la hipertensión. La hipertensión, sin embargo, aparece en el 30% de los pacientes con esclerodermia y en el 20% sigue un curso con deterioro rápido y ominoso (hipertensión maligna). En los pacientes hipertensos, las alteraciones vasculares son más pronunciadas y se asocian, a menudo, a una necrosis fibrinoide que afecta a las arteriolas junto con trombosis e infarto. Estos pacientes mueren a menudo de insuficiencia renal, responsable de alrededor del 50% de las muertes en las personas con esta enfermedad. No hay cambios glomerulares específicos.

Pulmones. Los pulmones están afectados en más del 50% de los sujetos con esclerosis sistémica. Esta afectación puede manifestarse en forma de hipertensión pulmonar y fibrosis intersticial. El vasoespasmo pulmonar, secundario a la disfunción vascular endotelial pulmonar, se considera importante en la patogenia de la hipertensión pulmonar. La fibrosis pulmonar, cuando está presente, es indistinguible de la que se observa en la fibrosis pulmonar idiopática (v. capítulo 15).

Corazón. La pericarditis con derrame, la fibrosis miocárdica y el engrosamiento de las arteriolas intramiocárdicas se producen en un tercio de los pacientes. No obstante, la manifestación clínica de la afectación miocárdica es menos frecuente.

Características clínicas. La esclerosis sistémica tiene una relación mujer:hombre de 3:1, con una incidencia máxima en el grupo de edad de 50 a 60 años. Aunque la esclerosis sistémica comparte muchas características con el LES, la artritis reumatoide (v. capítulo 26) y la polimiositis (v. capítulo 27), sus características distintivas son los cambios cutáneos llamativos, sobre todo el engrosamiento cutáneo. El *fenómeno de Raynaud,* que se manifiesta como una vasoconstricción episódica de las arterias y las arteriolas de las extremidades, se observa en casi todos los pacientes y precede a otros síntomas en el 70% de los casos. La *disfagia* atribuible a la fibrosis esofágica y su hipomotilidad resultante están presentes en más del 50% de los pacientes. Finalmente, la destrucción de la pared esofágica conduce a la atonía y la dilatación,

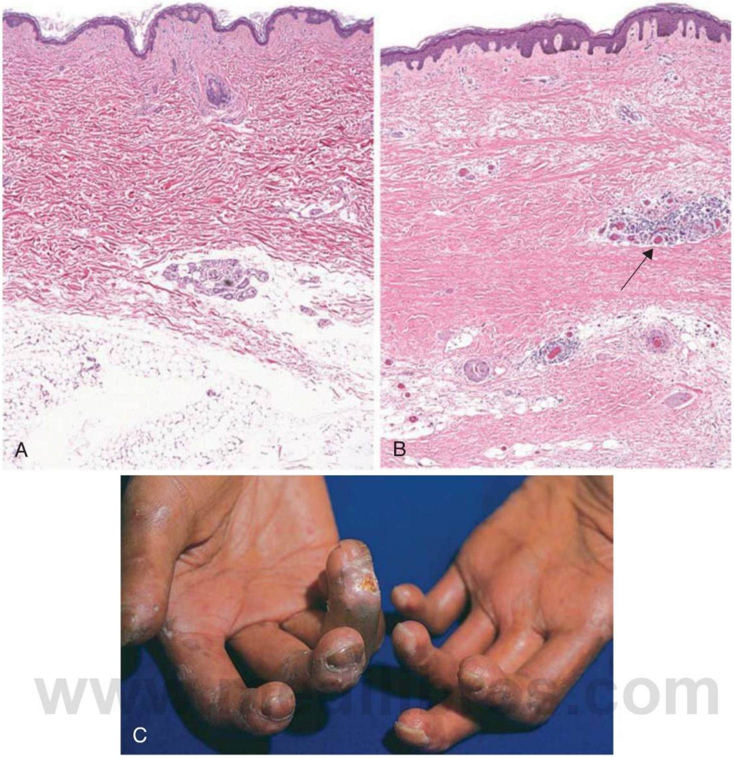


Figura 6-31 Esclerosis sistémica. **A.** Piel normal. **B.** Biopsia cutánea de un paciente con esclerosis sistémica. Obsérvese el depósito extenso de colágeno denso en la dermis con práctica ausencia de anejos cutáneos (p. ej., folículos pilosos) y focos de inflamación *(flecha).* **C.** La fibrosis subcutánea extensa ha inmovilizado prácticamente los dedos de las manos, lo que crea una deformidad en flexión en forma de garra. La pérdida del riego sanguíneo ha provocado úlceras cutáneas. (**C,** por cortesía del Dr. Richard Sontheimer, Department of Dermatology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, Texas.)

especialmente en su extremo inferior. El dolor abdominal, la obstrucción intestinal o el síndrome de malabsorción con pérdida de peso y anemia reflejan la afectación del intestino delgado. Las dificultades respiratorias causadas por la fibrosis pulmonar pueden dar lugar a una disfunción cardíaca derecha, y la fibrosis miocárdica puede causar arritmias o insuficiencia cardíaca. Aparece una proteinuria leve en hasta el 30% de los pacientes, pero pocas veces la proteinuria es suficientemente importante para causar un síndrome nefrótico. La manifestación más inquietante es la hipertensión maligna (v. capítulo 11), con el consiguiente desarrollo de una insuficiencia renal mortal, pero, sin ella, la progresión de la enfermedad puede ser lenta. La enfermedad tiende a ser más grave en los sujetos de raza negra, especialmente en las mujeres de esta raza. Como el tratamiento de las crisis renales ha mejorado, la enfermedad pulmonar se ha convertido en la principal causa de muerte en la esclerosis sistémica.

Casi todos los pacientes tienen ANA que reaccionan con varios antígenos nucleares. Se han descrito dos ANA que se asocian a la esclerosis sistémica. Uno de ellos, dirigido contra la *ADN topoisomerasa I* (anti-Scl 70), es muy específico. Dependiendo del grupo étnico y del análisis, está presente en el 10-20% de los pacientes con esclerosis sistémica difusa. Los pacientes que tienen este anticuerpo tienen más posibilidades de tener una fibrosis pulmonar y una enfermedad vascular periférica. El otro, un *anticuerpo anticentromérico,* se encuentra en el 20-30% de los pacientes, que tienden a tener el síndrome CREST. Los pacientes con este síndrome tienen una afectación cutánea relativamente limitada, confinada a menudo a los dedos de las manos, los antebrazos y la cara, y una calcificación de los tejidos subcutáneos. La afectación visceral, incluidas las lesiones esofágicas, la hipertensión pulmonar y la cirrosis biliar, pueden no darse en absoluto u ocurrir de forma tardía. Estos pacientes viven, en general, más que los que tienen una esclerosis sistémica con afectación visceral difusa desde el comienzo.

CONCEPTOS CLAVE

Esclerosis sistémica

- La esclerosis sistémica (llamada habitualmente esclerodermia) se caracteriza por una fibrosis progresiva que afecta a la piel, el tubo digestivo y otros tejidos.
- La fibrosis puede ser el resultado de la activación de los fibroblastos por las citocinas producidas por los linfocitos T, pero se desconoce qué desencadena las respuestas del linfocito T.

- En la esclerosis sistémica es frecuente la lesión endotelial y la enfermedad microvascular, que puede ocasionar una isquemia crónica, pero se desconoce la patogenia de la lesión vascular.

Miopatías inflamatorias

Las miopatías inflamatorias comprenden un grupo infrecuente y heterogéneo de trastornos caracterizados por lesión e inflamación, sobre todo, de los músculos esqueléticos, que tiene probablemente un origen inmunitario. En esta categoría se incluyen tres trastornos distintos, la *dermatomiositis,* la *polimiositis* y la *miositis con cuerpos de inclusión.* Estos pueden aparecer solos o con otras enfermedades inmunitarias, en particular la esclerosis sistémica. Estas enfermedades se describirán en el capítulo 27.

Enfermedad mixta del tejido conjuntivo

El término *enfermedad mixta del tejido conjuntivo* se utiliza para describir una enfermedad con características clínicas que son una mezcla de características del LES, la esclerosis sistémica y la polimiositis. La enfermedad se caracteriza, desde el punto de vista serológico, por los títulos altos de anticuerpos frente a la ribonucleoproteína U1 que contiene partículas de ribonucleoproteína. La enfermedad mixta del tejido conjuntivo debuta habitualmente con sinovitis de los dedos de las manos, fenómeno de Raynaud y miositis leve, pero la afectación renal es moderada y hay una buena respuesta a los corticoesteroides, al menos a corto plazo. Dado que las características clínicas se solapan con las de otras enfermedades, se ha señalado que la enfermedad mixta del tejido conjuntivo no es una entidad distinta, sino que diferentes pacientes representan subgrupos de LES, esclerosis sistémica y polimiositis. La enfermedad puede evolucionar con el tiempo al LES clásico o a la esclerosis sistémica. Sin embargo, un subgrupo de pacientes no evoluciona a otras enfermedades y la respuesta positiva a los corticoesteroides no es universal, lo que hace pensar que puede haber una entidad de enfermedad mixta del tejido conjuntivo distinta a otras enfermedades autoinmunitarias. Las complicaciones graves de la enfermedad mixta del tejido conjuntivo son la hipertensión pulmonar, la enfermedad pulmonar intersticial y la enfermedad renal.

Panarteritis nudosa y otras vasculitis

La panarteritis nudosa pertenece a un grupo de enfermedades caracterizadas por una inflamación necrosante de las paredes de los vasos sanguíneos que muestran indicios intensos de deberse a un mecanismo patogénico inmunitario. El término general *vasculitis no infecciosas* diferencia a estos trastornos de los debidos a la infección directa de la pared vascular sanguínea (como ocurre en la pared de un absceso) y sirve para subrayar que cualquier tipo de vaso puede estar afectado: arterias, arteriolas, venas o capilares.

Las vasculitis no infecciosas se encuentran en muchos marcos clínicos. En el capítulo 11 se presenta una clasificación y una descripción detallada de las vasculitis, y también se exponen los mecanismos inmunitarios.

Enfermedad relacionada con la IgG4

La enfermedad relacionada con la IgG4 (ER-IgG4) es una nueva constelación de trastornos caracterizada por infiltrados tisulares dominados por células plasmáticas productoras de anticuerpos IgG4 y de linfocitos, sobre todo de linfocitos T, una fibrosis estoriforme, una flebitis obliterante y, habitualmente, un aumento de la IgG4 sérica. Aunque reconocida solo recientemente cuando se identificaron manifestaciones extrapancreáticas en pacientes con pancreatitis autoinmunitaria, la enfermedad relacionada con la IgG4 se ha descrito ahora en casi cualquier sistema orgánico: el árbol biliar, las glándulas salivales, los tejidos periorbitarios, los riñones, los pulmones, los ganglios linfáticos, las meninges, la aorta, la mama, la próstata, el tiroides, el pericardio y la piel. Muchos trastornos médicos vistos desde hace tiempo como limitados a un solo órgano forman parte del espectro de la ER-IgG4. Entre ellos están el síndrome de Mikulicz (aumento de tamaño y fibrosis de las glándulas salivales y lagrimales), la tiroiditis de Riedel, la fibrosis retroperitoneal idiopática, la pancreatitis autoinmunitaria y los seudotumores inflamatorios de las órbitas, los pulmones y los riñones, por nombrar algunos. La enfermedad afecta más a menudo a hombres de mediana edad y mayores.

La patogenia de este trastorno no se conoce y, aunque la producción de IgG4 en las lesiones es una característica fundamental de la enfermedad, no se conoce si este tipo de anticuerpo contribuye al trastorno. El papel clave de los linfocitos B se apoya en ensayos clínicos tempranos en los que la eliminación de los linfocitos B con reactivos contra ellos, como el rituximab, lograron una mejoría clínica. No está claro si la enfermedad es realmente de naturaleza autoinmunitaria, y no se han identificado autoantígenos diana.

Rechazo de trasplantes de tejidos

El rechazo del trasplante se expone aquí porque implica a varias de las reacciones inmunitarias que subyacen a las enfermedades inmunitarias inflamatorias. Un obstáculo importante al trasplante es el proceso del *rechazo,* en el que el sistema inmunitario del receptor reconoce al injerto como extraño y lo ataca.

Mecanismos de reconocimiento y rechazo de los aloinjertos

El rechazo es un proceso en el que los linfocitos T y los anticuerpos producidos contra antígenos del injerto reaccionan contra los injertos tisulares y los destruyen. A continuación expondremos cómo los antígenos del donante procedentes del injerto son reconocidos por los linfocitos en el receptor y cómo los linfocitos y sus productos destruyen el injerto.

Reconocimiento de aloantígenos del injerto por los linfocitos T y B

Las principales diferencias antigénicas entre un donante y un receptor que dan lugar al rechazo de los trasplantes son las diferencias en los alelos del HLA. Los injertos intercambiados entre sujetos de la misma especie (la situación clínica habitual) se llaman *aloinjertos,* y los injertos de una especie a otra (aún en fase experimental) se llaman *xenoinjertos.* Como los genes del HLA son muy polimórficos, hay siempre algunas diferencias entre los sujetos (excepto, por supuesto, los gemelos idénticos). Tras el trasplante, los linfocitos T del receptor reconocen los antígenos del donante en el injerto (los antígenos alógenos, o aloantígenos) por dos vías, llamadas *directa* e *indirecta* (fig. 6-32).

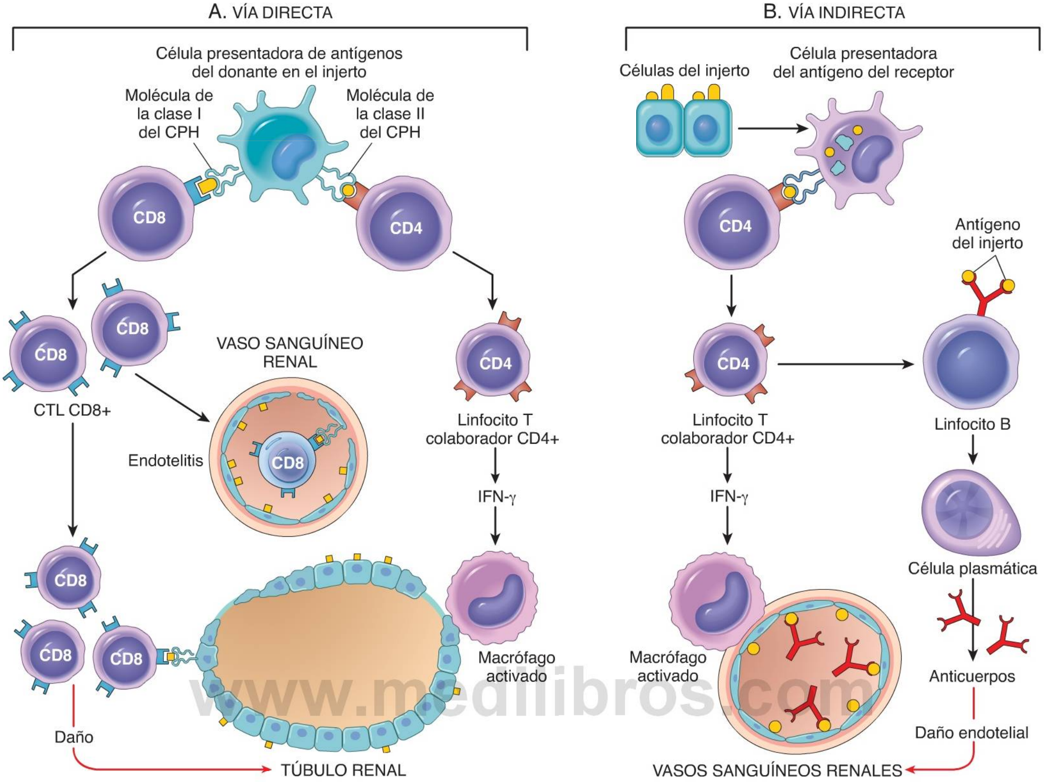


Figura 6-32 Reconocimiento de aloantígenos en injertos de órganos. **A.** En la vía directa, los antígenos de las clases I y II del CPH del donante en las células presentadoras de antígenos en el injerto (junto con coestimuladores, no se muestra) son reconocidos por los linfocitos T CD8+ citotóxicos y los linfocitos T CD4+ colaboradores del anfitrión, respectivamente. Los linfocitos CD4+ proliferan y producen citocinas (p. ej., IFN-γ), que inducen daño tisular por una reacción inflamatoria local. Los linfocitos T CD8+ que responden a los antígenos del injerto se diferencian en CTL que matan a las células del injerto. **B.** En la vía indirecta, los antígenos del injerto son captados, procesados y mostrados por las APC del anfitrión y activan a los linfocitos T CD4+, que dañan el injerto mediante una reacción inflamatoria, y estimulan a los linfocitos B a producir anticuerpos. Se muestra un ejemplo de la reacción frente a aloinjertos renales, pero los mismos principios son aplicables a todos los injertos de órganos sólidos.

- **Vía directa de alorreconocimiento.** En la vía directa, los linfocitos T del receptor del trasplante reconocen las moléculas alógenas (del donante) del CPH en la superficie de las APC en el injerto. Se cree que las células dendríticas transportadas en los órganos del donante son las APC más importantes para el inicio de la respuesta contra el injerto, porque no solo expresan cantidades altas de moléculas de las clases I y II del CPH, sino que también contienen moléculas coestimuladoras (p. ej., B7-1 y B7-2). Los linfocitos T del anfitrión se encuentran con las células dendríticas del donante dentro del órgano injertado o después de que las células dendríticas hayan migrado a los ganglios linfáticos que drenan la zona. Los linfocitos T CD8+ reconocen moléculas de la clase I del CPH y se diferencian en CTL activos. Los linfocitos T CD4+ colaboradores reconocen moléculas alógenas de la clase II, y proliferan y se diferencian en células efectoras T_H1 (y posiblemente T_H17). El reconocimiento directo de las moléculas alógenas del CPH parece paradójico, dadas las reglas de la restricción por el CPH propio: si los linfocitos T están restringidos normalmente para reconocer péptidos extraños mostrados por moléculas propias del CPH, ¿por qué deben estos linfocitos T reconocer un CPH extraño? La explicación probable es que las moléculas alógenas del CPH, con sus péptidos unidos, se parecen o imitan a los complejos CPH propio-péptido extraño que reconocen los linfocitos T restringidos por el CPH propio. En otras palabras, el reconocimiento de moléculas alógenas del CPH es una reacción cruzada de linfocitos T seleccionados para reconocer el CPH propio más péptidos extraños.
- **Vía indirecta de alorreconocimiento.** En la vía indirecta, los linfocitos T del receptor reconocen antígenos CPH del injerto donante después de que son presentados por las propias APC del receptor. Este proceso implica la captación y procesamiento de moléculas del CPH del órgano injertado por las APC del anfitrión. Los péptidos derivados del tejido del donante son presentados por las propias moléculas del CPH del anfitrión, como cualquier otro péptido extraño. De este modo, la vía indirecta es similar al procesamiento y presentación fisiológicos de otros antígenos extraños (p. ej., microbianos). La vía indirecta genera linfocitos T CD4+ que entran en el injerto y reconocen los antí-

genos del injerto que muestran las APC del anfitrión que han entrado también en el injerto, y el resultado es un tipo de hipersensibilidad tardía de reacción inflamatoria. Sin embargo, los CTL CD8+ que pueden generarse por la vía indirecta no pueden matar células del injerto, porque estos CTL reconocen antígenos del injerto presentados por las APC del anfitrión y no pueden reconocer directamente a las células del injerto. Por tanto, cuando los linfocitos T reaccionan con un injerto por la vía indirecta, el principal mecanismo de rechazo celular puede ser la producción de citocinas por el linfocito T y la inflamación.

La frecuencia de linfocitos T que pueden reconocer los antígenos extraños en un injerto es mucho mayor que la frecuencia de linfocitos T específicos frente a cualquier microbio. Por esta razón, las respuestas inmunitarias a los aloinjertos son más fuertes que las respuestas a los microorganismos patógenos. Resulta predecible que estas fuertes reacciones destruyan los injertos rápidamente y su control requiera fármacos inmunodepresores poderosos.

Los linfocitos B también reconocen antígenos en el injerto, incluidos el HLA y otros antígenos que difieren entre el donante y el receptor. La activación de estos linfocitos B exige, habitualmente, la ayuda del linfocito T.

Reacciones mediadas por el linfocito T

La función crucial de los linfocitos T en el rechazo del trasplante se ha demostrado en seres humanos y en animales experimentales. Los linfocitos T pueden contribuir al rechazo agudo y crónico.

- **El rechazo celular agudo,** también llamado *rechazo agudo mediado por linfocitos T,* se ve con mayor frecuencia en los primeros meses que siguen al trasplante y viene precedido por signos clínicos y bioquímicos de fracaso orgánico. Se ha pensado que la lisis directa de las células del injerto por los CTL CD8+ era un componente importante de la reacción. Sin embargo, estudios más recientes han establecido que un componente importante de este proceso es una reacción inflamatoria en el injerto desencadenado por citocinas secretadas por linfocitos T CD4+ activados. La inflamación da lugar a un aumento de la permeabilidad vascular y a la acumulación local de células mononucleares (linfocitos y macrófagos), y la lesión del injerto se debe a los macrófagos activados.
- Los linfocitos T también contribuyen al **rechazo crónico,** de forma que los linfocitos que reaccionan contra los aloantígenos en la pared vascular secretan citocinas que inducen una inflamación local y pueden estimular la proliferación de células vasculares endoteliales y musculares lisas.

Reacciones mediadas por anticuerpos

Aunque los linfocitos T son centrales en el rechazo de los trasplantes de órganos, los anticuerpos producidos contra los aloantígenos en el injerto son también importantes mediadores del rechazo. Las reacciones mediadas por anticuerpos pueden tomar tres formas.

- **El rechazo hiperagudo se produce cuando hay anticuerpos preformados contra el donante en la circulación del receptor.** Tales anticuerpos pueden estar presentes en un receptor que ha rechazado antes un trasplante. Las mujeres multíparas que producen anticuerpos contra antígenos del HLA paternos desprendidos del feto pueden tener anticuerpos preformados que reaccionarán con los injertos tomados de sus parejas o hijos, o incluso de sujetos no emparentados que compartan alelos del HLA con las parejas. Las transfusiones sanguíneas previas también pueden llevar a una presensibilización, porque las plaquetas y los leucocitos son ricos en antígenos HLA, y los donantes y los receptores no tienen habitualmente el mismo HLA. El rechazo hiperagudo era una preocupación en los primeros días del trasplante renal, pero, con la práctica actual de hacer pruebas cruzadas, es decir, de estudiar en el suero del receptor la existencia de anticuerpos contra las células del donante, ya no es un problema clínico significativo.
- **El rechazo agudo mediado por anticuerpos** se debe a anticuerpos contra el donante producidos después del trasplante. En los receptores que no se han sensibilizado antes a los antígenos del trasplante, la exposición a los antígenos de las clases I y II del HLA del injerto del donante, así como a otros antígenos que difieren entre el donante y el receptor, puede inducir anticuerpos. Los anticuerpos formados por el receptor pueden causar lesiones por varios mecanismos, como la citotoxicidad dependiente del complemento, la inflamación y la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos. El objetivo inicial de estos anticuerpos en el rechazo parece ser la vasculatura del injerto.
- **El rechazo crónico mediado por anticuerpos** aparece habitualmente de forma lenta, sin un rechazo agudo previo, y afecta, sobre todo, a los componentes vasculares. Se detectan anticuerpos en la circulación, pero no es fácil identificarlos dentro del injerto. Los mecanismos de las lesiones vasculares no se conocen.

Rechazo de injertos renales

Como los riñones fueron los primeros órganos sólidos que se trasplantaron y se han trasplantado más riñones que cualquier otro órgano, gran parte de nuestro conocimiento de los aspectos clínicos y anatomopatológicos del trasplante de órganos sólidos se basa en estudios de aloinjertos renales.

MORFOLOGÍA

En función de la morfología y los mecanismos subyacentes, las reacciones de rechazo se clasifican en hiperagudas, agudas y crónicas. Los cambios morfológicos en estos patrones se describirán más adelante y se relacionan con los trasplantes renales. Pueden surgir cambios análogos en cualquier otro órgano vascularizado trasplantado y se expondrán en los capítulos relevantes.

Rechazo hiperagudo

Esta forma de rechazo se produce a los pocos minutos u horas del trasplante. Un riñón que sufre un rechazo hiperagudo se vuelve cianótico, moteado y flácido, y puede excretar unas pocas gotas de sangre en la orina. En la pared vascular se depositan inmunoglobulinas y complemento, lo que provoca lesión endotelial y trombos de fibrina y plaquetas (fig. 6-33). Los neutrófilos se acumulan rápidamente dentro de las arteriolas, los glomérulos y los capilares peritubulares. A medida que estos cambios se hacen difusos e intensos, los glomérulos sufren una oclusión trombótica en los capilares y las paredes arteriales una necrosis fibrinoide. La corteza renal sufre una necrosis inmediata (infarto), y hay que extirpar estos riñones que no funcionan.

Rechazo agudo

Puede ocurrir a los días del trasplante en el receptor no tratado o aparecer bruscamente meses o incluso años después, cuando se reduce la inmunodepresión o se termina. En cualquier paciente pueden predominar los mecanismos inmunitarios celulares o humorales.

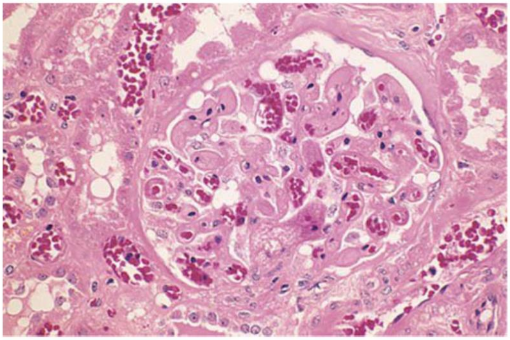


Figura 6-33 Rechazo hiperagudo. Rechazo hiperagudo de un aloinjerto renal que muestra trombos de plaquetas y fibrina, infiltración temprana del neutrófilo y lesión isquémica grave en un glomérulo.

- **Rechazo celular agudo (mediado por linfocitos T)**. Desde una perspectiva histológica, el rechazo agudo mediado por linfocitos T puede verse con dos patrones.
  - En el **patrón tubulointersticial** (a veces llamado de tipo I), hay una extensa inflamación intersticial con infiltración de los túbulos, denominada **tubulitis,** asociada a una lesión tubular focal (fig. 6-34*A*). Como podría esperarse, la tinción inmunohistoquímica revela linfocitos T CD4+ y CD8+, que expresan marcadores de linfocitos T activados, como la cadena α del receptor para la IL-2.
  - El **patrón vascular** muestra una inflamación de los vasos (**endotelitis,** tipo II) (fig. 6-34*B*), a veces con necrosis de las paredes vasculares (tipo III). Los vasos afectados tienen células endoteliales tumefactas, y en algunos lugares pueden visualizarse linfocitos entre el endotelio y la pared vascular. El reconocimiento del rechazo celular es importante, porque, si no le acompaña un rechazo humoral, los pacientes responden bien al tratamiento inmunodepresor.
- El **rechazo agudo mediado por anticuerpos** se manifiesta principalmente por un daño de los glomérulos y de los vasos sanguíneos pequeños. Las lesiones consisten de forma típica en una inflamación de los glomérulos y de los capilares peritubulares, asociada a un depósito del producto de escisión del complemento C4d, que se produce durante la activación del sistema del complemento por la vía clásica dependiente de los anticuerpos (fig. 6-35). Los vasos pequeños pueden mostrar también una trombosis focal.

La ciclosporina, un fármaco inmunodepresor, también es nefrotóxica, y por ello pueden superponerse cambios histológicos resultado del tratamiento con ciclosporina (p. ej., depósitos hialinos arteriolares).

Rechazo crónico

En los últimos años, el rechazo agudo se ha controlado en gran medida mediante el tratamiento inmunodepresor, y el rechazo crónico ha surgido como una causa cada vez más frecuente de fracaso del injerto. Los pacientes con rechazo crónico se presentan con una insuficiencia renal progresiva que se manifiesta con un aumento de la creatinina sérica a lo largo de un período de 4 a 6 meses. El rechazo crónico está dominado por cambios vasculares, entre los que se encuentran: 1) el engrosamiento de la íntima con inflamación; 2) la glomerulopatía, con duplicación de la membrana basal, probablemente secundaria a una lesión endotelial crónica, y 3) una capilaritis peritubular con la formación de múltiples capas en las membranas basales capilares peritubulares (fig. 6-36). Pueden producirse una fibrosis intersticial y una atrofia tubular con pérdida del parénquima renal secundario a las lesiones vasculares. Los riñones que sufren un rechazo crónico tienen habitualmente infiltrados intersticiales de células mononucleares, incluidos linfocitos NK y células plasmáticas.

Formas de aumentar la supervivencia del injerto

El emparejamiento del HLA entre el donante y el receptor varía en diferentes trasplantes de órganos sólidos. En los trasplantes renales, se obtiene un beneficio importante si se emparejan todos los alelos polimórficos del HLA (los alelos heredados del *HLA-A, B* y *DR*). Sin embargo, habitualmente no se empareja el HLA en los trasplantes de hígado, corazón y pulmones, porque otras consideraciones, como la compatibilidad anatómica, la gravedad de la enfermedad subyacente y la necesidad de minimizar el tiempo de almacenamiento del órgano, superan los posibles beneficios del emparejamiento del HLA.

Excepto en gemelos idénticos, que expresan obviamente los mismos antígenos de histocompatibilidad, el *tratamiento inmunodepresor* es una necesidad práctica en todas las demás combinaciones de donantes y receptores. Los fármacos inmunodepresores que se utilizan en la actualidad son los corticoesteroides (que reducen la inflamación), el micofenolato de mofetilo (que inhibe la proliferación del linfocito) y el tacroli-

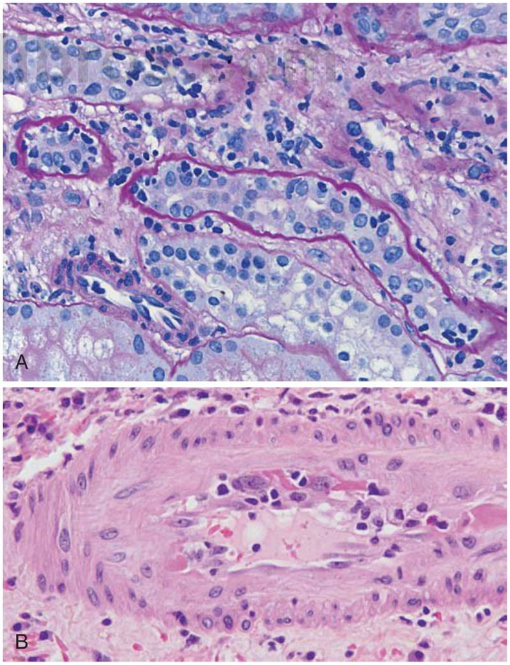


Figura 6-34 Rechazo agudo mediado por el linfocito T (celular) de un aloinjerto renal. **A.** Células inflamatorias en el intersticio y entre células epiteliales de los túbulos (tubulitis). **B.** Vasculitis del rechazo, con células inflamatorias que atacan y socavan el endotelio (endotelitis). (Por cortesía de los Dres. Zoltan Laszik y Kuang-Yu Jen, Department of Pathology, University of California San Francisco.)

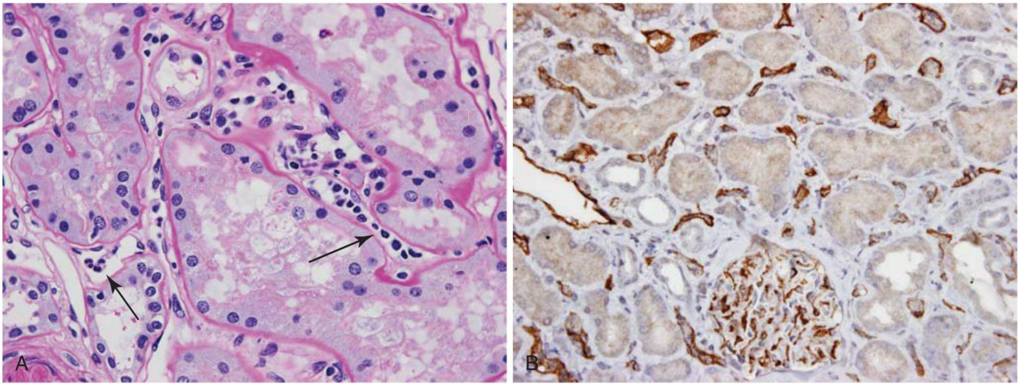


Figura 6-35 Rechazo agudo mediado por anticuerpos (humoral). **A.** Microfotografía óptica que muestra una inflamación (capilaritis) en los capilares peritubulares *(flechas).* **B.** Tinción con inmunoperoxidasa que muestra el depósito de C4d en los capilares peritubulares y en un glomérulo. (Por cortesía del Dr. Zoltan Laszik, Department of Pathology, University of California San Francisco, Calif.)

mús (FK506). El tacrolimús, como su predecesor la ciclosporina, es un inhibidor de la fosfatasa calcineurina, que es necesaria para la activación de un factor de transcripción llamado factor nuclear de los linfocitos T activados (NFAT). El NFAT estimula la transcripción de genes de citocinas, en particular del gen que codifica la IL-2. De este modo, el tacrolimús inhibe las funciones del linfocito T. Otros fármacos que se utilizan para tratar el rechazo son los anticuerpos que eliminan a los linfocitos T y B, y las mezclas de IgG intravenosas (IGIV), que suprimen la inflamación por mecanismos desconocidos. La plasmaféresis se utilizó en casos de rechazo grave mediado por anticuerpos. Otra estrategia más reciente para reducir las respuestas inmunitarias contra el injerto es evitar que los linfocitos T del anfitrión reciban señales coestimuladoras de las células dendríticas durante la fase inicial de la sensibilización. Esto puede conseguirse interrumpiendo la interacción entre las moléculas B7 situadas en las células dendríticas del injerto con los receptores CD28 de los linfocitos T del anfitrión, por ejemplo, administrando proteínas que se unan a los coestimuladores B7.

Aunque la inmunodepresión prolonga la supervivencia del injerto, conlleva sus propios riesgos. El precio pagado en forma de aumento de la tendencia a sufrir infecciones oportunistas no es pequeño. Una de las complicaciones infecciosas más frecuentes es la reactivación del *virus del polioma.* El virus establece una infección latente en las células epiteliales en la vía genitourinaria inferior de los sujetos sanos y, tras la inmunodepresión, se reactiva, infecta los túbulos renales y puede incluso hacer fracasar el injerto. Estos pacientes también tienen un mayor riesgo de sufrir linfomas inducidos por el VEB, carcinomas epidermoides inducidos por el virus del papiloma humano y sarcomas de Kaposi (v. capítulo 11), todos, probablemente, como resultado de la reactivación de infecciones víricas latentes debido a la disminución de las

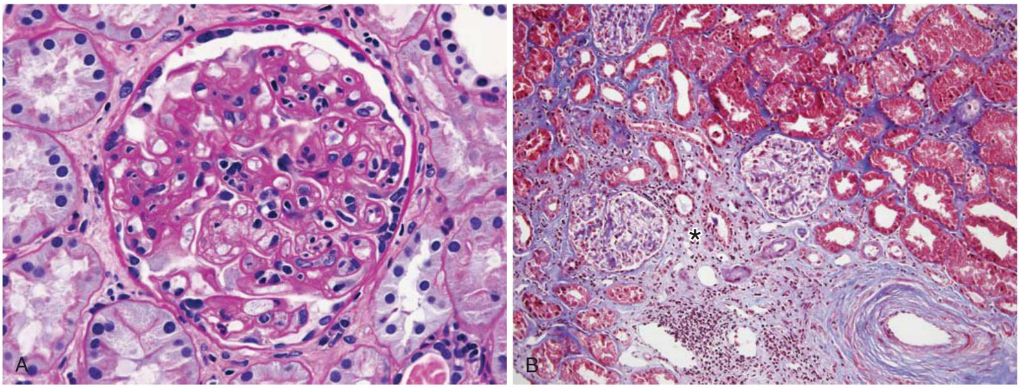


Figura 6-36 Rechazo crónico de un aloinjerto renal. **A.** Glomerulopatía del trasplante, manifestación característica del rechazo crónico mediado por anticuerpos. El glomérulo muestra células inflamatorias dentro de las asas capilares (glomerulitis), acumulación de matriz mesangial y duplicación de la membrana basal capilar. **B.** Fibrosis intersticial y atrofia tubular. En esta tinción tricrómica, la zona azul *(asterisco)* muestra una fibrosis, que contrasta con el riñón normal en la parte superior derecha. En la parte inferior derecha hay una arteria que muestra una arterioesclerosis marcada. (Por cortesía del Dr. Zoltan Laszik, Department of Pathology, University of California San Francisco, Calif.)

defensas del anfitrión. Para evitar los efectos indeseables de la inmunodepresión, se están realizando grandes esfuerzos para inducir la tolerancia específica del donante en los receptores de trasplantes. Por ejemplo, administrar células del donante a receptores de injertos puede impedir reacciones frente al injerto, quizás porque el inóculo del donante contiene células, como células dendríticas inmaduras, que inducen tolerancia a los aloantígenos del donante. Este método puede dar lugar a un *quimerismo mixto* prolongado, en el que el receptor vive con las células del donante inyectadas. Otras estrategias que se están estudiando son la inyección de linfocitos T reguladores y el bloqueo de las señales coestimuladoras necesarias para la activación del linfocito, como ya se ha mencionado.

Trasplante de otros órganos sólidos

Además del riñón, pueden trasplantarse otros órganos, como el hígado (v. capítulo 18), el corazón (v. capítulo 12), los pulmones y el páncreas. La reacción de rechazo contra los trasplantes hepáticos no es tan fuerte como podría esperarse en función del grado de disparidad en el HLA. La base molecular de este «privilegio» no se conoce.

Trasplante de células madre hematopoyéticas

El uso de trasplantes de células madre hematopoyéticas (HSC) para las neoplasias malignas hematológicas, los síndromes con fracaso medular (como la anemia aplásica) y los trastornos causados por defectos hereditarios de las HSC (como la anemia falciforme, la talasemia y las inmunodeficiencias) está aumentando cada año. El trasplante de células madre hematopoyéticas «modificadas con técnicas genéticas» también puede ser útil para la genoterapia de células somáticas y se está evaluando en algunas inmunodeficiencias. Las HSC se obtenían de la médula ósea, pero ahora se obtienen, habitualmente, de la sangre periférica después de movilizarlas de la médula ósea administrando factores de crecimiento hematopoyéticos, o de la sangre del cordón umbilical de niños recién nacidos, una fuente rica en HSC. En la mayoría de los trastornos en los que se indica un trasplante de HSC, al receptor se le irradia o trata con dosis elevadas de quimioterapia para destruir el sistema inmunitario (y, a veces, las células cancerosas) y «abrir» nichos en el microambiente de la médula que nutran a las HSC, lo que permite la integración de las HSC trasplantadas. Varias características distinguen los trasplantes de HSC de los trasplantes de órganos sólidos. Dos problemas intrínsecos del trasplante de HSC son la enfermedad de injerto contra anfitrión (EICA) y la inmunodeficiencia.

La EICA se produce cuando se trasplantan células inmunocompetentes o sus precursores a receptores con deficiencias inmunitarias, y las células transferidas reconocen aloantígenos en el anfitrión y atacan a sus tejidos. Se observa, sobre todo, en el marco del trasplante de HSC, aunque en algunos casos puede producirse tras el trasplante de órganos sólidos ricos en células linfoides (p. ej., el hígado) o la transfusión de sangre sin irradiar. Cuando los receptores inmunodeprimidos reciben preparados de HSC procedentes de donantes alógenos, los linfocitos T inmunocompetentes presentes en el inóculo del donante reconocen los antígenos del HLA del receptor como extraños y reaccionan contra ellos. Para tratar de minimizar la EICA, los trasplantes de HSC se realizan entre donantes y receptores con un HLA compatible usando métodos precisos de secuenciación del ADN para la tipificación molecular de los alelos del HLA.

- La **EICA aguda** se produce a los días o semanas del trasplante de médula ósea alógena. Aunque puede afectarse cualquier órgano, las principales manifestaciones clínicas se deben a la afectación del sistema inmunitario y de los epitelios de la piel, el hígado y el intestino. La afectación de la piel en el EICA se manifiesta en forma de un exantema generalizado que puede llevar a la descamación en los casos graves. La destrucción de los conductos biliares pequeños da lugar a ictericia, y las úlceras mucosas en el intestino dan lugar a una diarrea sanguinolenta. Aunque la lesión tisular puede ser grave, los tejidos afectados no muestran habitualmente una infiltración intensa por linfocitos. Se cree que, además de la citotoxicidad directa de los linfocitos T CD8+, las citocinas liberadas por los linfocitos T sensibilizados del donante infligen un daño considerable.
- La **EICA crónica** puede seguir al síndrome agudo u ocurrir lentamente. Estos pacientes tienen una lesión cutánea extensa, con destrucción de los anejos cutáneos y fibrosis de la dermis. Los cambios pueden parecerse a los de la esclerosis sistémica (expuesta antes). También es frecuente la enfermedad hepática crónica que se manifiesta por ictericia colestásica. La lesión del tubo digestivo puede causar estenosis esofágicas. El sistema inmunitario está devastado, con una involución del timo y una pérdida de linfocitos en los ganglios linfáticos. No es sorprendente que los pacientes experimenten infecciones recurrentes y peligrosas para la vida. Algunos pacientes sufren manifestaciones de la autoinmunidad, que se creen el resultado de linfocitos T colaboradores CD4+ injertados que reaccionan con los linfocitos B del anfitrión y los estimulan, y que en parte son capaces de producir autoanticuerpos.

Como la EICA está mediada por linfocitos T contenidos en las células trasplantadas del donante, la eliminación de los linfocitos T del donante antes de la transfusión elimina prácticamente la enfermedad. Este protocolo ha resultado, sin embargo, ser una bendición con dos caras: se reduce la EICA, pero aumentan la recidiva del tumor en los pacientes leucémicos, así como la incidencia de fracasos del injerto y de linfoma de linfocitos B relacionados con el VEB. Parece que los linfocitos T polifacéticos no solo median la EICA, sino que también son necesarios para la integración de las HSC trasplantadas, la supresión de los clones de linfocitos B infectados por el VEB y el control de las células leucémicas. Este último efecto injerto contra leucemia puede ser muy llamativo. De hecho, la inducción deliberada del efecto de la leucemia frente al injerto mediante la infusión de linfocitos T alógenos se usa para tratar la leucemia mielógena crónica que ha recaído después de un trasplante de HSC.

La inmunodeficiencia es una complicación frecuente del trasplante de HSC. La inmunodeficiencia puede ser el resultado del tratamiento previo, la preparación mieloeliminadora para el injerto, un retraso en la repoblación del sistema inmunitario del receptor y el ataque de los linfocitos injertados sobre las células inmunitarias del anfitrión. Los sujetos afectados están muy inmunodeprimidos y son presa fácil de las infecciones. Aunque muchos tipos diferentes de microorganismos pueden infectar a los pacientes, la infección por citomegalovirus es particularmente importante. Esto se debe, habitualmente, a la activación de una infección previamente silente. La neumonitis inducida por citomegalovirus puede ser una complicación mortal.

CONCEPTOS CLAVE

Reconocimiento y rechazo de los trasplantes (aloinjertos)

- La respuesta de rechazo contra los trasplantes de órganos sólidos la inician principalmente los linfocitos T del anfitrión que reconocen los antígenos HLA extraños del injerto, bien de forma directa (en la APC en el injerto) o indirecta (después de la captación y presentación por las APC del anfitrión).
- Tipos y mecanismos de rechazo de trasplantes de órganos sólidos:
  - Rechazo hiperagudo. Anticuerpos preformados contra el donante se unen al endotelio del injerto inmediatamente después del trasplante, lo que lleva a la trombosis, la lesión isquémica y el fallo rápido del injerto.
  - Rechazo celular agudo. Los linfocitos T destruyen el parénquima (y los vasos) del injerto por citotoxicidad y reacciones inflamatorias.
  - Rechazo humoral agudo. Los anticuerpos dañan los vasos del injerto.
  - Rechazo crónico. Dominado por la arterioesclerosis, este tipo se debe a la activación de los linfocitos T y a los anticuerpos. Los linfocitos T pueden secretar citocinas que inducen la proliferación de las células musculares lisas vasculares, y los anticuerpos producen una lesión endotelial. Las lesiones vasculares y las reacciones de los linfocitos T producen una fibrosis parenquimatosa.
- El tratamiento del rechazo del injerto se basa en los fármacos inmunodepresores, que inhiben las respuestas inmunitarias contra el injerto.
- El trasplante de células madre hematopoyéticas (HSC) requiere un emparejamiento cuidadoso entre el donante y el receptor, y se complica a menudo con la enfermedad de injerto contra anfitrión (EICA) y con inmunodeficiencias.

Síndromes por inmunodeficiencia

Las inmunodeficiencias pueden dividirse en **primarias** (o **congénitas**), que tienen una causa genética, o **secundarias** (o **adquiridas**), que pueden surgir como complicaciones de cánceres, infecciones, malnutrición o efectos adversos de la inmunodepresión, la irradiación o la quimioterapia para el cáncer y otras enfermedades. Las inmunodeficiencias se manifiestan en la clínica por un aumento de las infecciones, que pueden ser nuevas o una reactivación de infecciones latentes. Los síndromes por inmunodeficiencias primarias son accidentes de la naturaleza que proporcionan puntos de vista útiles sobre algunas moléculas cruciales del sistema inmunitario humano. Aquí expondremos brevemente las inmunodeficiencias más importantes y mejor definidas, a lo que seguirá una descripción más detallada del síndrome de la inmunodeficiencia adquirida (sida), el ejemplo más devastador de inmunodeficiencia secundaria.

Inmunodeficiencias primarias

La mayoría de las enfermedades por inmunodeficiencia primaria tienen un origen genético y afectan a los mecanismos de defensa de la inmunidad innata (fagocitos, linfocitos NK o complemento), o a los brazos humoral o celular de la inmunidad adaptativa (mediados por los linfocitos B y T, respectivamente). Aunque estos trastornos se consideraron en algún momento bastante infrecuentes, alguna forma de inmunodeficiencia genética leve está presente, de hecho, en muchos sujetos. La mayoría de las inmunodeficiencias primarias se detectan en la lactancia, entre los 6 meses y los 2 años de vida, y los signos delatores son las infecciones de repetición. Aquí presentamos algunos ejemplos de inmunodeficiencias, empezando con defectos en la inmunidad innata y después defectos en la maduración y activación de los linfocitos B y T. Concluimos con defectos inmunitarios asociados a algunas enfermedades sistémicas.

Defectos de la inmunidad innata

Los defectos heredados en la respuesta inmunitaria innata temprana suelen afectar a las funciones del leucocito o del sistema del complemento, y todos llevan a un aumento de la vulnerabilidad a las infecciones (tabla 6-12). A continuación se resumen algunos de los defectos cuya base molecular se ha definido.

Defectos de la función del leucocito

- **Defectos hereditarios de la adhesión del leucocito.** Los sujetos con *deficiencias en la adhesión del leucocito de tipo 1* tienen un defecto en la biosíntesis de la cadena β_2 compartida por las integrinas LFA-1 y Mac-1. La *deficiencia de la adhesión del leucocito de tipo 2* se debe a la falta de sialil-Lewis X, el ligando que contiene fucosa para las selectinas E y P, como resultado de un defecto en una fucosil-transferasa, la enzima que une las fucosas a los esqueletos proteínicos. El principal problema clínico en ambos trastornos es el de las infecciones bacterianas recurrentes debido a una función inadecuada del granulocito.

Tabla 6-12 Defectos en la inmunidad innata

Enfermedad	Defecto
Defectos en la función del leucocito	
Deficiencia de la adhesión del leucocito 1	Defecto en la adhesión del leucocito debido a mutaciones en la cadena β de las integrinas CD11/CD18
Deficiencia de la adhesión del leucocito 2	Defecto en la adhesión del leucocito debido a mutaciones en la fucosiltransferasa necesaria para la síntesis del oligosacárido sialilado (receptor para selectinas)
Síndrome de Chédiak-Higashi	Reducción de las funciones del leucocito debido a mutaciones que afectan a la proteína implicada en el tráfico de la membrana lisosómica
Enfermedad granulomatosa crónica	Reducción del estallido oxidativo
Ligada al cromosoma X	Oxidasa del fagocito (componente de membrana)
Autosómica recesiva	Oxidasa del fagocito (componentes citoplásmicos)
Deficiencia de mieloperoxidasa	Reducción de actividad microbicida por un defecto en el sistema MPO-H_2O_2
Defectos en el sistema del complemento	
Deficiencia de C2, C4	Defecto en la activación de la vía clásica que da lugar a una menor resistencia a la infección y una menor eliminación de inmunocomplejos
Deficiencia de C3	Defectos en todas las funciones del complemento
Deficiencia de proteínas reguladoras del complemento	Excesiva activación del complemento; entre los síndromes clínicos están el angioedema, la hemoglobinuria paroxística, otros

La tabla enumera algunas de las inmunodeficiencias hereditarias más frecuentes que afectan a los leucocitos fagocíticos y al sistema del complemento.
Modificado en parte de Gallin JI: Disorders of phagocytic cells. In Gallin JI, et al (eds): Inflammation: Basic Principles and Clinical Correlates, 2nd ed. New York, Raven Press, 1992, pp 860, 861.

- **Defectos hereditarios en la función del fagolisosoma.** Uno de estos trastornos es el *síndrome de Chédiak-Higashi,* un trastorno autosómico recesivo caracterizado por una fusión defectuosa de los fagosomas y los lisosomas, que da lugar a una función defectuosa de los fagocitos y a una tendencia a las infecciones. Las principales anomalías del leucocito son la neutropenia (reducción del número de neutrófilos), una desgranulación defectuosa y un retraso en la lisis de los microbios. Los leucocitos contienen gránulos gigantes, que pueden visualizarse fácilmente en las extensiones de sangre periférica y se creen el resultado de una fusión aberrante del fagolisosoma. Además, hay anomalías en los melanocitos (que llevan al albinismo), las células del sistema nervioso (asociadas a defectos nerviosos) y las plaquetas (lo que causa trastornos hemorrágicos). El gen asociado a este trastorno codifica una gran proteína citosólica llamada LYST, que se cree que regula el tráfico lisosómico.
- **Defectos hereditarios en la actividad microbicida.** La importancia de los mecanismos bactericidas dependientes del oxígeno se demuestra por la existencia de un grupo de trastornos congénitos llamados *enfermedad granulomatosa crónica,* que se caracterizan por defectos en la actividad bactericida y vuelven a los pacientes proclives a las infecciones bacterianas recurrentes. La enfermedad granulomatosa crónica se debe a defectos hereditarios en los genes que codifican componentes de la *oxidasa del fagocito,* la enzima fagolisosómica que genera superóxido ($O_2^{\bullet-}$). Las variantes más frecuentes son un defecto ligado al cromosoma X de uno de los componentes membranarios (gp91phox) y defectos autosómicos recesivos en los genes que codifican dos de los componentes citoplásmicos (p47phox y p67phox). El nombre de esta enfermedad se explica por la reacción inflamatoria crónica rica en macrófagos que intenta controlar la infección cuando la defensa inicial del neutrófilo es inadecuada. Esto lleva, a menudo, a la formación de grupos de macrófagos activados que aíslan a los microbios, lo que forma granulomas.
- **Defectos en las señales producidas por el TLR.** Se han descrito defectos infrecuentes en varios TLR. Los defectos en el TLR3, un receptor para el ARN vírico, dan lugar a una encefalitis de repetición por el herpes simple, y los defectos en MyD88, la proteína adaptadora situada a continuación de múltiples TLR, se asocian a neumonías bacterianas destructivas. Ha sido una sorpresa que estas anomalías hereditarias se presenten con estos fenotipos clínicos restringidos.

Deficiencias que afectan al sistema del complemento

Se han descrito deficiencias hereditarias de casi todos los componentes del sistema del complemento y de varios de sus reguladores. Además, una enfermedad, la hemoglobinuria paroxística nocturna, se caracteriza por una deficiencia adquirida de factores reguladores del complemento.

- La deficiencia de C2 es la deficiencia de una proteína del complemento más frecuente. Una deficiencia de C2 o C4, componentes tempranos de la vía clásica, se asocia a un aumento de las infecciones bacterianas o víricas. Sin embargo, muchos pacientes no tienen manifestaciones clínicas, probablemente porque la vía alternativa del complemento es adecuada para controlar la mayoría de las infecciones. Sorprendentemente, en algunos de estos pacientes, así como en los pacientes con una deficiencia de C1q, la manifestación dominante es la de una enfermedad autoinmunitaria similar al LES, como se expuso anteriormente.
- La deficiencia de los componentes de la vía alternativa (properdina y factor D) es infrecuente. Se asocia a infecciones piógenas de repetición.
- El componente C3 del complemento es necesario para las vías clásica y alternativa, y por ello una deficiencia de esta proteína da lugar a la propensión a infecciones piógenas recurrentes. También hay una mayor incidencia de glomerulonefritis por inmunocomplejos; sin el complemento, la inflamación mediada por inmunocomplejos se debe, probablemente, a una activación del leucocito dependiente del receptor para el Fc.
- Los componentes terminales del complemento C5, 6, 7, 8 y 9 son necesarios para el ensamblaje del complejo de ataque de la membrana implicado en la lisis de los microorganismos. Con una deficiencia de estos componentes de acción tardía se produce un aumento de la tendencia a las infecciones de repetición por *Neisseria* (gonocócicas y meningocócicas); las bacterias *Neisseria* tienen paredes celulares finas y son especialmente sensibles a las acciones líticas del complemento. Algunos pacientes heredan una forma defectuosa de la lectina ligadora de manosa, la proteína plasmática que inicia la vía de la lectina del complemento. Estos sujetos también muestran una mayor tendencia a las infecciones.
- Una deficiencia del inhibidor de C1 (C1 INH) provoca el *angioedema hereditario.* Este trastorno autosómico dominante es más frecuente que los estados de deficiencia del complemento. Las dianas del inhibidor de C1 son las proteasas, en concreto C1r y C1s de la cascada del complemento, el factor XII de la vía de la coagulación y el sistema de la calicreína. Con la deficiencia de INH de C1, la activación descontrolada de la calicreína puede aumentar la producción de péptidos vasoactivos, como la bradicinina. Aunque no se conoce la naturaleza exacta del compuesto bioactivo producido en el angioedema hereditario, estos pacientes tienen episodios de edema que afectan a la piel y las mucosas, como la laringe y el tubo digestivo. Esto puede dar lugar a una asfixia peligrosa para la vida o a náuseas, vómitos y diarrea después de un traumatismo leve o un estrés emocional. Las crisis agudas de angioedema hereditario pueden tratarse con concentrados del inhibidor de C1 preparados a partir de plasma humano.
- Las deficiencias de otras proteínas reguladoras del complemento son la causa de la hemoglobinuria paroxística nocturna (v. capítulo 14) y de algunos casos de síndrome hemolítico urémico (v. capítulo 20).

Defectos de la inmunidad adaptativa

Los defectos de la inmunidad adaptativa se subclasifican a menudo en función del componente primario afectado (es decir, los linfocitos B, T o ambos). Sin embargo, estas distinciones no son claras; por ejemplo, los defectos del linfocito T casi siempre conducen a una alteración en la síntesis de anticuerpos y, por ello, las deficiencias aisladas de los linfocitos T son a menudo indistinguibles en la clínica de las deficiencias combinadas de linfocitos T y B. Estas inmunodeficiencias se deben a anomalías en la maduración o activación del linfocito. Con los avances realizados en los análisis genéticos, ahora se han identificado las mutaciones responsables de muchas de estas enfermedades (fig. 6-37).

Defectos de la maduración del linfocito

Las deficiencias genéticas que afectan a la maduración de los linfocitos T o B se presentan con anomalías en la inmunidad celular o humoral que son de intensidad variable.

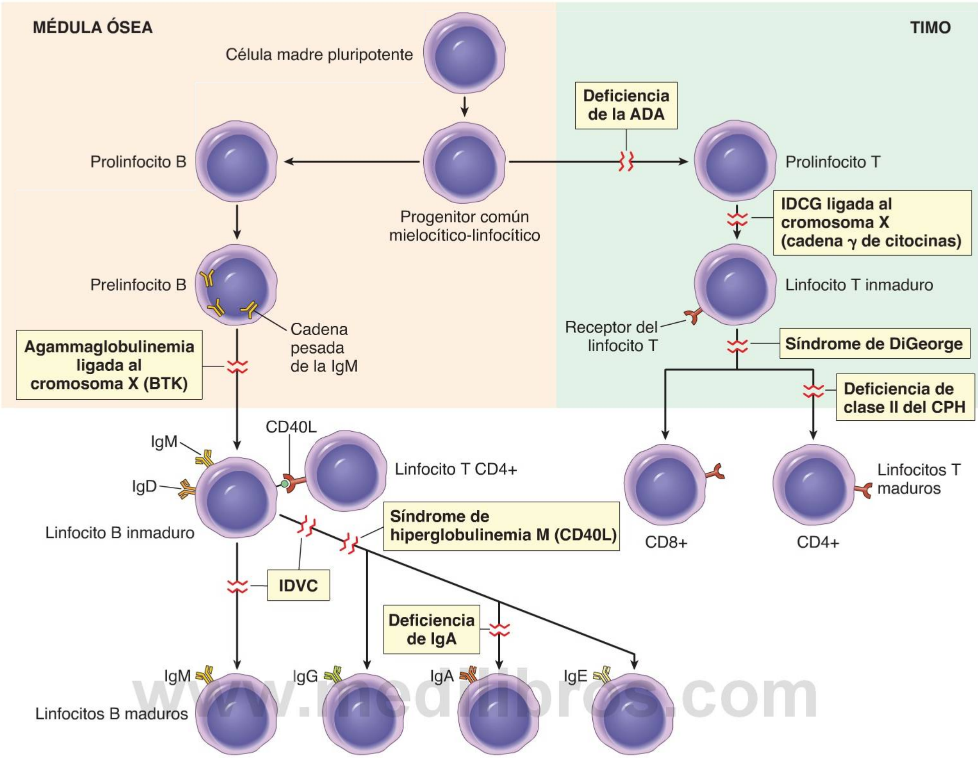


Figura 6-37 Enfermedades por inmunodeficiencia primaria. Se muestran las principales vías de desarrollo del linfocito y los bloqueos de estas vías en algunas enfermedades por inmunodeficiencia primaria. Los genes afectados en algunos de estos trastornos se indican entre paréntesis. ADA, adenosina desaminasa; CD40L, ligando de CD40 (también conocido como CD154); IDCG, inmunodeficiencia combinada grave; IDVC, inmunodeficiencia variable común.

Inmunodeficiencia combinada grave

La inmunodeficiencia combinada grave (IDCG) es una constelación de síndromes con características genéticas diferentes que tienen defectos comunes en las respuestas inmunitarias humorales y celulares. Los lactantes afectados se presentan con un muguet (candidiasis oral) prominente, un exantema en la zona del pañal extenso y retraso del crecimiento. Algunos pacientes sufren un exantema morbiliforme poco después del nacimiento, porque los linfocitos T maternos atraviesan la placenta y atacan al feto, lo que provoca una EICA. Las personas con IDCG son sumamente proclives a las infecciones graves y recurrentes a una amplia variedad de microorganismos patógenos, como *Candida albicans, Pneumocystis jiroveci*, *Pseudomonas,* citomegalovirus, varicela y una gran variedad de bacterias. Sin un trasplante de HSC, la muerte se produce en el primer año de vida. A pesar de las manifestaciones clínicas frecuentes, los defectos subyacentes son muy variados en las diferentes formas de IDCG, y en muchos casos se desconoce la alteración genética. El defecto de la IDCG reside a menudo en el compartimento de los linfocitos T, con un deterioro secundario de la inmunidad humoral.

IDCG ligada al cromosoma X. La forma más frecuente, responsable del 50 al 60% de los casos, es la ligada al cromosoma X y, por ello, la IDCG es más frecuente en los niños que en las niñas. El defecto genético en la forma ligada al cromosoma X es una **mutación en la cadena γ común (γc) de los receptores para citocinas.** Esta proteína transmembrana es un componente transductor de señales de los receptores para la IL-2, la IL-4, la IL-7, la IL-9, la IL-11, la IL-15 y la IL-21. La IL-7 es necesaria para la supervivencia y proliferación de los progenitores linfocíticos, en particular de los precursores del linfocito T. Debido al defecto en la producción de señales por el receptor para la IL-7, hay un defecto profundo en las primeras fases del desarrollo del linfocito, especialmente del linfocito T. El número de linfocitos T suele estar muy reducido y, aunque el número de linfocitos B puede ser normal, la síntesis de anticuerpos está reducida por la falta de colaboración del linfocito T. La IL-15 es importante para la maduración y la proliferación de los linfocitos NK y, como la cadena γ común es un componente del receptor para la IL-15, estos sujetos tienen, a menudo, también una deficiencia de linfocitos NK.

IDCG autosómica recesiva. Las formas restantes de IDCG son trastornos autosómicos recesivos. La forma más frecuente de IDCG autosómica recesiva es la **deficiencia de la enzima adenosina desaminasa (ADA).** Aunque no se conocen del todo los mecanismos por los que la deficiencia de ADA produce una IDCG, se ha propuesto que la deficiencia de ADA lleva a la acumulación de desoxiadenosina y de sus derivados (p. ej., desoxi-ATP), que son tóxicos para los linfocitos inmaduros que se dividen con rapidez, especialmente los del linaje del linfocito T. Por ello puede haber una mayor reducción del número de linfocitos T que de linfocitos B.

Se han identificado otras causas menos frecuentes de IDCG autosómica recesiva:

- Mutaciones en los genes activadores de la recombinasa (RAG) o de otros componentes de la maquinaria de recombinación de los genes del receptor para el antígeno pueden impedir reordenamientos genéticos somáticos que son esenciales para el ensamblaje de los genes del receptor del linfocito T y de las Ig. Esto bloquea el desarrollo de los linfocitos T y B.
- Una cinasa intracelular llamada Jak3 es esencial para la transducción de señales a través de la cadena γ común del receptor para citocinas (que está mutado en la IDCG ligada al cromosoma X, como se expuso anteriormente). Las mutaciones de Jak3 tienen, por tanto, el mismo efecto que las mutaciones en la cadena γc.
- Se han descrito varias mutaciones en las moléculas transmisoras de señales, incluidas las cinasas asociadas al receptor del linfocito T para el antígeno y los componentes de los canales de calcio que son necesarios para la entrada de calcio y la activación de muchas vías transmisoras se señales.

Los hallazgos histológicos en la IDCG dependen del defecto subyacente. En las dos formas más frecuentes (mutación γc y deficiencia de ADA), el timo es pequeño y carece de células linfoides. En la IDCG ligada al cromosoma X, el timo contiene lobulillos de células epiteliales indiferenciadas que recuerdan al timo fetal, mientras que en la IDCG causada por una deficiencia de ADA pueden encontrarse restos de corpúsculos de Hassall. En ambas enfermedades, también existe una hiperplasia de otros tejidos linfoides, con una pérdida acentuada de zonas de linfocitos T y, en algunos casos, de zonas de linfocitos T y B.

En la actualidad, el trasplante de HSC es la piedra angular del tratamiento, pero la IDCG ligada al cromosoma X es la primera enfermedad humana en la que la genoterapia ha tenido éxito. Para la genoterapia se expresa un gen γc normal utilizando un vector vírico en HSC tomadas de los pacientes, y las células se trasplantan después de nuevo a los pacientes. La experiencia clínica es pequeña, pero algunos pacientes han conseguido reconstituir sus sistemas inmunitarios durante 1 año después del tratamiento. Pero, lamentablemente, alrededor del 20% de estos pacientes han sufrido una leucemia linfoblástica de linfocitos T, lo que subraya los peligros de este particular método de terapia génica. La proliferación incontrolada de linfocitos T puede haberse desencadenado por la activación de oncogenes por el virus integrado junto con la ventaja para el crecimiento conferida por el gen de γc introducido. Los ensayos actuales están usando nuevos vectores con componentes de seguridad integrados. A los pacientes con deficiencia de ADA también se les ha tratado con trasplantes de HSC y, de forma más reciente, con la administración de la enzima o la terapia génica con la introducción de un gen de *ADA* normal en los precursores del linfocito T.

Agammaglobulinemia ligada al cromosoma X (agammaglobulinemia de Bruton)

La agammaglobulinemia ligada al cromosoma X se caracteriza por la falta de desarrollo de los precursores del linfocito B (prolinfocitos B y prelinfocitos B) en linfocitos B maduros. Es una de las formas más frecuentes de inmunodeficiencia primaria. Durante la maduración normal del linfocito B en la médula ósea, los genes de la cadena pesada de las Ig se reordenan, en primer lugar, en los linfocitos pre-B, y estos se expresan en la superficie celular asociados a un «sustituto» de la cadena ligera, donde producen señales que inducen el reordenamiento de los genes de las cadenas ligeras y su mayor maduración. Esta necesidad de señales iniciadas por las Ig es un mecanismo de control de calidad que asegura que la maduración proceda solo si se expresan proteínas de Ig funcionales. La agammaglobulinemia ligada al cromosoma X se debe a mutaciones en una tirosina cinasa citoplásmica, llamada *tirosina cinasa de Bruton (Btk);* el gen que la codifica se sitúa en el brazo largo del cromosoma X en Xq21.22. La Btk es una tirosina cinasa de proteínas que se asocia al complejo receptor Ig de los linfocitos pre-B y B maduros, y es necesario para transducir señales desde el receptor. Cuando muta, el receptor del linfocito pre-B no puede producir señales y la maduración se detiene en esta fase. Como no se producen cadenas ligeras, no puede ensamblarse el receptor completo para la molécula de antígeno (que contiene cadenas pesadas y ligeras de Ig) ni transportarse a la membrana celular.

Como una enfermedad ligada al cromosoma X, este trastorno se observa solo en hombres, pero se han descrito casos esporádicos en mujeres, posiblemente causados por mutaciones en algún otro gen que funcione en la misma vía. **La enfermedad no se manifiesta habitualmente hasta alrededor de los 6 meses de edad, hasta que se agotan las inmunoglobulinas maternas.** En la mayoría de los casos, infecciones bacterianas recurrentes de la vía respiratoria, como las faringitis aguda y crónica, la sinusitis, la otitis media, la bronquitis y la neumonía, llaman la atención sobre el defecto inmunitario subyacente. Casi siempre los microorganismos causales son *Haemophilus influenzae, Streptococcus pneumoniae* o *Staphylococcus aureus*. Estos microorganismos son opsonizados normalmente por anticuerpos y eliminados por fagocitosis. Como los anticuerpos son importantes para neutralizar virus infecciosos presentes en el torrente sanguíneo o en las secreciones mucosas, o que pasan de una célula a otra, los sujetos con esta enfermedad también son proclives a las infecciones víricas, especialmente a aquellas causadas por enterovirus, como los virus eco, los poliovirus y el virus de Coxsackie. Estos virus infectan el tubo digestivo y desde allí pueden diseminarse hasta el sistema nervioso a través de la sangre. De este modo, la vacunación con poliovirus vivos conlleva un riesgo de poliomielitis paralítica y los virus eco pueden causar una encefalitis mortal. Por razones análogas, *Giardia lamblia,* un protozoo intestinal que normalmente controla la IgA secretada, produce infecciones persistentes en las personas con este trastorno. En general, sin embargo, la mayoría de las infecciones víricas, micóticas y por protozoos intracelulares se manejan bien gracias a que está intacta la inmunidad mediada por los linfocitos T.

La forma clásica de esta enfermedad tiene las siguientes características:

- Los linfocitos B faltan o están muy reducidos en la circulación, y las concentraciones séricas de todas las clases de inmunoglobulinas están disminuidas. Los linfocitos pre-B, que expresan el marcador del linaje B CD19, pero no la Ig de membrana, se encuentran en un número normal en la médula ósea.
- Los centros germinales de los ganglios linfáticos, las placas de Peyer, el apéndice y las amígdalas están poco desarrollados.
- No hay células plasmáticas en ninguna parte del cuerpo.
- Las reacciones mediadas por los linfocitos T son normales.

Las enfermedades autoinmunitarias, como la artritis y la dermatomiositis, aparecen hasta en el 35% de los sujetos con esta enfermedad, lo que es paradójico asociado a una inmunodeficiencia. También es probable que estos trastornos autoinmunitarios se deban a la pérdida de la autotolerancia debida a la autoinmunidad, pero las infecciones crónicas asociadas a

la inmunodeficiencia pueden intervenir en la inducción de las reacciones inflamatorias. El tratamiento de la agammaglobulinemia ligada al cromosoma X es el tratamiento restitutivo con inmunoglobulinas. En el pasado, la mayoría de los pacientes sucumbían a la infección en la lactancia o principio de la infancia. El tratamiento con Ig intravenosas profilácticas permite a la mayoría de los sujetos alcanzar la vida adulta.

Síndrome de DiGeorge (hipoplasia tímica)

El síndrome de DiGeorge es una deficiencia de linfocitos T que se debe a un fallo en el desarrollo de la tercera y cuarta bolsas faríngeas. La última da lugar al timo, las paratiroides, algunas de las células C del tiroides y al último cuerpo braquial. De este modo, los sujetos con este síndrome tienen una pérdida variable de la inmunidad mediada por los linfocitos T (debido a la hipoplasia o pérdida del timo), tetania (debido a la falta de las paratiroides) y malformaciones congénitas en el corazón y los grandes vasos. Además, el aspecto de la boca, los pabellones auriculares y la cara puede ser anómalo. La falta de la inmunidad celular se debe al número bajo de linfocitos T en la sangre y los tejidos linfoides, y a las malas defensas contra ciertas infecciones micóticas y víricas. Las zonas de linfocitos T de los órganos linfoides (zonas paracorticales de los ganglios linfáticos y vainas periarteriolares del bazo) están vacías. Las concentraciones de Ig pueden ser normales o bajas, dependiendo de la intensidad de la deficiencia de los linfocitos T.

En muchos casos, el síndrome de DiGeorge no es un trastorno familiar. Se debe a una deleción situada en el cromosoma 22q11. Esta deleción se observa en más del 50% de los pacientes, y el síndrome de DiGeorge se considera ahora un componente del *síndrome por deleción de 22q11,* expuesto en el capítulo 5. Un gen de la región eliminada es *TBX1,* que es necesario para el desarrollo del arco branquial y de los grandes vasos. Resulta notable que *TBX1* está afectado por mutaciones con pérdida de función en algunos pocos casos de síndrome de DiGeorge que carecen de deleciones de 22q11, lo que indica poderosamente que su pérdida contribuye al fenotipo observado.

Otros defectos de la maduración del linfocito

Se han registrado otras muchas causas infrecuentes de inmunodeficiencia debidas a la maduración defectuosa del linfocito. Una de ellas, el *síndrome del linfocito desnudo,* se debe habitualmente a mutaciones en factores de transcripción necesarios para la expresión del gen del CPH de la clase II. La falta de expresión de moléculas de la clase II del CPH impide el desarrollo de los linfocitos T CD4+. Los linfocitos T CD4+ participan en la inmunidad celular y proporcionan ayuda a los linfocitos B, y por ello la deficiencia de la clase II del CPH da lugar a una inmunodeficiencia combinada. Otros defectos se deben a mutaciones en cadenas del receptor para el antígeno o moléculas transmisoras de señales implicadas en la maduración de los linfocitos T o B.

Defectos de la activación y función del linfocito

Con nuestro mejor conocimiento de estas vías moleculares en la activación y función del linfocito también ha mejorado nuestro conocimiento de las inmunodeficiencias causadas por mutaciones que afectan a varios componentes de estas vías. Algunas de las mutaciones producen síndromes bien definidos y otras son infrecuentes, pero informativas.

Síndrome de hiperinmunoglobulinemia M

En este trastorno, los pacientes afectados producen anticuerpos IgM, pero no pueden producir anticuerpos IgG, IgA e IgE. Ahora sabemos que el defecto en esta enfermedad afecta a la capacidad de los linfocitos T colaboradores de enviar señales activadoras a los linfocitos B y a los macrófagos. Como se expuso antes en el capítulo, muchas de las funciones de los linfocitos T CD4+ colaboradores exigen la unión del CD40 en los linfocitos B, los macrófagos y las células dendríticas al CD40L (también llamado CD154) expresado en los linfocitos T activados por el antígeno. Esta interacción desencadena el cambio de clase de Ig y la maduración de la afinidad en los linfocitos B, y estimula las funciones microbicidas de los macrófagos. Aproximadamente el 70% de los sujetos con un síndrome de hiperinmunoglobulinemia M tienen una forma ligada al cromosoma X de la enfermedad, causada por mutaciones en el gen que codifica el CD40L localizado en Xq26. En el resto de los pacientes, la enfermedad se hereda de forma autosómica recesiva. La mayoría de estos pacientes tienen mutaciones con pérdida de función que afectan al CD40 o a la enzima llamada citidina desaminasa inducida por la activación (AID), una enzima editora del ADN que es necesaria para el cambio de clase de Ig y la maduración de la afinidad.

El suero de las personas con este síndrome contiene concentraciones normales o elevadas de IgM, pero no de IgA ni de IgE, y sumamente bajas de IgG, aunque el número de linfocitos B y T es normal. Desde el punto de vista clínico, los pacientes acuden con infecciones piógenas de repetición, porque las concentraciones de anticuerpos IgG opsonizadores son bajas. Además, los que tienen mutaciones del CD40L también tienen tendencia a sufrir neumonías causadas por el microorganismo intracelular *Pneumocystis jiroveci,* porque la activación del macrófago mediada por CD40, una reacción clave en la inmunidad celular, también es defectuosa. En ocasiones, los anticuerpos IgM reaccionan con las células sanguíneas, lo que da lugar a una anemia hemolítica, una trombocitopenia y una neutropenia autoinmunitarias. En los pacientes mayores puede haber una proliferación de células plasmáticas productoras de IgM que infiltran la mucosa del tubo digestivo.

Inmunodeficiencia variable común

Esta entidad, relativamente frecuente, pero mal definida, engloba un grupo heterogéneo de trastornos en los que una característica común es la hipogammaglobulinemia, que afecta generalmente a todas las clases de anticuerpos, pero a veces solo a la IgG. El diagnóstico de la inmunodeficiencia variable común se basa en la exclusión de otras causas bien definidas de reducción de la producción de anticuerpos.

Se producen formas esporádicas y hereditarias de la enfermedad. En las formas familiares no hay ningún patrón de herencia. Los familiares de tales pacientes tienen una elevada incidencia de deficiencia selectiva de IgA (v. más adelante). Estos estudios indican que, al menos en algunos casos, la deficiencia selectiva de IgA y la inmunodeficiencia variable común pueden representar diferentes expresiones de un defecto génico común en la síntesis de anticuerpos. En contraste con la agammaglobulinemia ligada al cromosoma X, la mayoría de los sujetos con una inmunodeficiencia variable común tienen un número normal o casi de linfocitos B en la sangre y los tejidos linfoides. Estos linfocitos B no son capaces, sin embargo, de diferenciarse en células plasmáticas.

Tanto defectos intrínsecos en los linfocitos B como anomalías en su activación mediada por linfocitos T colaboradores pueden ser responsables de la deficiencia de anticuerpos en esta enfermedad. Se han descrito familias en las que la anomalía subyacente está en un receptor para una citocina llamada BAFF, que promueve la supervivencia y diferenciación de los linfocitos B, o en una molécula llamada ICOS (coestimulador inducible), que es homóloga al CD28 y participa en la activación del linfocito T y en interacciones entre los linfoci-

tos T y B. Sin embargo, las mutaciones conocidas son responsables de una minoría de los casos.

Las manifestaciones clínicas de la inmunodeficiencia variable común se deben a una deficiencia de anticuerpos y, por ello, se parecen a las de la agammaglobulinemia ligada al cromosoma X. Los pacientes acuden de forma característica con infecciones piógenas recurrentes sinopulmonares. Además, alrededor del 20% de los pacientes tienen infecciones de repetición por virus del herpes. También pueden sufrir infecciones graves por enterovirus, que provocan una meningoencefalitis. Los sujetos con este trastorno también muestran tendencia al desarrollo de diarrea persistente causada por *G. lamblia.* A diferencia de la agammaglobulinemia ligada al cromosoma X, la inmunodeficiencia variable común afecta a los dos sexos por igual, y el comienzo de los síntomas es más tardío, en la infancia o la adolescencia. Las zonas de linfocitos B de los tejidos linfoides (es decir, los folículos linfoides en los ganglios, el bazo y el intestino) son hiperplásicos en el estudio histológico. El aumento de tamaño de las zonas de linfocitos B puede reflejar una activación incompleta, de modo que los linfocitos B pueden proliferar en respuesta al antígeno, pero no producir anticuerpos.

Como en la agammaglobulinemia ligada al cromosoma X, estos pacientes tienen una elevada frecuencia de enfermedades autoinmunitarias (aproximadamente el 20%), incluida la artritis reumatoide. El riesgo de neoplasia maligna linfoide está aumentado, y se ha descrito un incremento del cáncer gástrico.

Deficiencia aislada de IgA

La deficiencia aislada de IgA es una inmunodeficiencia frecuente. En EE. UU. se produce en alrededor de 1 de cada 600 sujetos de origen europeo. Es mucho menos frecuente en los sujetos de raza negra y en los asiáticos. Los sujetos afectados tienen **concentraciones sumamente bajas de IgA sérica y secretora.** Puede ser familiar, o adquirirse asociada a la toxoplasmosis, el sarampión o algunas otras infecciones víricas. La asociación de la deficiencia de IgA con la inmunodeficiencia variable común se mencionó antes. La mayoría de los sujetos con esta enfermedad son asintomáticos. Como la IgA es el principal anticuerpo en las secreciones, las defensas mucosas están debilitadas y se producen infecciones en las vías respiratoria, digestiva y urogenital. Los pacientes sintomáticos suelen acudir con infecciones sinopulmonares de repetición y diarrea. Algunos sujetos con deficiencia de IgA también tienen carencias de las subclases IgG2 e IgG4 de la IgG. Este grupo de pacientes muestra una especial tendencia al desarrollo de infecciones. Además, los pacientes con deficiencia en IgA tienen una elevada frecuencia de alergia respiratoria y diversas enfermedades autoinmunitarias, en particular LES y artritis reumatoide. No se conoce la base de la mayor frecuencia de enfermedades autoinmunitarias y alérgicas. Cuando se les transfunde sangre que contiene IgA normal, algunos de estos pacientes sufren reacciones anafilácticas graves, incluso mortales, porque la IgA se comporta como un antígeno extraño (dado que los pacientes no la producen ni la toleran).

El defecto en la deficiencia de IgA es un fallo en la diferenciación de los linfocitos B vírgenes en células plasmáticas productoras de IgA. La base molecular de este defecto en la mayoría de los pacientes no se conoce. En algunos pacientes se han descrito defectos en un receptor para la citocina activadora del linfocito B, BAFF.

Síndrome linfoproliferativo ligado al cromosoma X

La enfermedad linfoproliferativa ligada al cromosoma X se caracteriza por una incapacidad para eliminar el virus de Epstein-Barr (VEB), lo que conduce finalmente a una mononucleosis infecciosa fulminante y al desarrollo de tumores del linfocito B. En alrededor del 80% de los casos, la enfermedad se debe a mutaciones en el gen que codifica una molécula adaptadora llamada *proteína asociada al SLAM (SAP),* que se une a una familia de moléculas de superficie implicadas en la activación de los linfocitos NK y de los linfocitos T y B, incluida la molécula de activación de señales del linfocito (SLAM). Los defectos en SAP contribuyen a una activación atenuada de los linfocitos NK y T, y da lugar a una mayor propensión a las infecciones víricas. La SAP es también necesaria para el desarrollo de los linfocitos T colaboradores foliculares y, debido a este defecto, los pacientes con la enfermedad linfoproliferativa son incapaces de formar centros germinales o de producir anticuerpos de afinidad alta, anomalías adicionales que también contribuyen, probablemente, a la tendencia a la infección vírica. Esta inmunodeficiencia se manifiesta, sobre todo, por una infección grave por el VEB, incluida una mononucleosis infecciosa grave y a veces mortal (v. capítulo 8), pero no por otras infecciones víricas, por razones que no están claras.

Otros defectos de la activación del linfocito

Se han descrito muchos casos infrecuentes de defectos en la activación del linfocito que afectan a las señales producidas por el receptor para el antígeno y varias vías bioquímicas. Los defectos en las respuestas T_H1 se asocian a infecciones por micobacterias atípicas, y las respuestas T_H17 defectuosas son la causa de la candidiasis mucocutánea crónica, así como de las infecciones bacterianas de la piel (un trastorno llamado *síndrome de Job*).

Inmunodeficiencias asociadas a enfermedades sistémicas

En algunos trastornos sistémicos hereditarios, la deficiencia inmunitaria es un problema clínico destacado. A continuación se describen dos ejemplos representativos de tales enfermedades.

Síndrome de Wiskott-Aldrich

El síndrome de Wiskott-Aldrich es una enfermedad ligada al cromosoma X caracterizada por trombocitopenia, eccema y una vulnerabilidad acentuada a las infecciones recurrentes, lo que provoca la muerte temprana. El timo tiene un aspecto normal, al menos al principio del curso de la enfermedad, pero hay una pérdida progresiva de linfocitos T en la sangre periférica y en las zonas de linfocitos T (zonas paracorticales) de los ganglios linfáticos, con defectos variables en la inmunidad celular. Los pacientes no producen anticuerpos frente a los antígenos polisacáridos y la respuesta a antígenos proteínicos es mala. Las concentraciones de IgM en el suero son bajas, pero las concentraciones de IgG son habitualmente normales. Paradójicamente, las concentraciones de IgA y de IgE están, a menudo, elevadas. Los pacientes también tienden a sufrir linfomas de linfocitos B. El síndrome de Wiskott-Aldrich se debe a mutaciones en el gen que codifica la *proteína del síndrome de Wiskott-Aldrich (WASP),* que se localiza en Xp11.23. WASP pertenece a una familia de proteínas que se cree que ligan los receptores de membrana, como los receptores para el antígeno, a elementos del citoesqueleto. La proteína WASP puede participar en las respuestas dependientes del citoesqueleto, incluidas la migración celular y la transducción de señales, pero las funciones esenciales de esta proteína en los linfocitos y las plaquetas no están claras. El único tratamiento es el trasplante de HSC.

Ataxia-telangiectasia

La ataxia-telangiectasia es un trastorno autosómico recesivo caracterizado por una marcha anómala (ataxia), malformaciones vasculares (telangiectasias), deficiencias neurológicas, un aumento de la incidencia de tumores e inmunodeficiencia.

Los defectos inmunitarios son de intensidad variable y pueden afectarse los linfocitos B y T. La anomalía inmunitaria humoral más destacada es la producción defectuosa de anticuerpos con el isotipo cambiado, principalmente IgA e IgG2. Los defectos del linfocito T, que son habitualmente menos pronunciados, se asocian a la hipoplasia tímica. Los pacientes experimentan infecciones bacterianas de las vías respiratorias superior e inferior, múltiples fenómenos autoinmunitarios y una frecuencia creciente de cánceres con la edad. El gen responsable de este trastorno se localiza en el cromosoma 11 y codifica una proteína llamada *ATM* (mutada en ataxia-telangiectasia), que tiene una estructura relacionada con la de la fosfatidilinositol 3 (PI3) cinasa, pero es una cinasa de proteínas. La proteína ATM es un detector del daño del ADN (roturas bicatenarias) y activa p53 mediante fosforilación, que, a su vez, puede activar puntos de control del ciclo celular y la apoptosis en las células con el ADN dañado. También se ha visto que la ATM contribuye a la estabilidad de los complejos de rotura del ADN bicatenario durante la recombinación V(D)J. Debido a estas anomalías en la reparación del ADN, la generación de receptores para el antígeno puede ser anómala. Además, la reparación defectuosa del ADN puede llevar a anomalías en la recombinación del ADN que se produce en el cambio de isotipo de anticuerpo.

CONCEPTOS CLAVE

Inmunodeficiencias primarias (hereditarias)

- Estas enfermedades se deben a mutaciones hereditarias en genes implicados en la maduración o función del linfocito, o en la inmunidad innata.
- Las deficiencias en la inmunidad innata incluyen defectos de la función del fagocito, el complemento y receptores de la inmunidad innata.
- Algunos de los trastornos frecuentes que afectan a los linfocitos y a la respuesta inmunitaria adaptativa son:
  - X-IDCG: fallo en la maduración del linfocito T y B; mutación en la cadena γ común de un receptor para citocinas, lo que lleva a un fallo en las señales producidas por la IL-7 y a una linfopoyesis defectuosa.
  - IDCG autosómica recesiva: fallo en el desarrollo del linfocito T y defecto secundario en las respuestas de anticuerpos; aproximadamente el 50% de los casos se deben a una mutación en el gen que codifica la ADA, lo que lleva a la acumulación de metabolitos tóxicos durante la maduración y proliferación del linfocito.
  - Agammaglobulinemia ligada al cromosoma X (XLA): fallo en la maduración del linfocito B, falta de anticuerpos; causada por mutaciones en el gen *BTK*, que codifica la tirosina cinasa del linfocito B, necesaria para las señales de maduración de los receptores del linfocito pre-B y del linfocito B.
  - Inmunodeficiencia variable común: defectos en la producción de anticuerpos; causa desconocida en la mayoría de los casos.
  - Deficiencia selectiva de IgA: fallo en la producción de IgA; causa desconocida.
  - Síndrome de hiperinmunoglobulinemia M ligado al cromosoma X: no se produce el cambio de isotipo a anticuerpos de afinidad alta (IgG, IgA, IgE); mutación en el gen que codifica el CD40L.
  - Enfermedad linfoproliferativa ligada al cromosoma X (XLP): defecto en una molécula transmisora de señales que provoca respuestas defectuosas contra el virus del Epstein-Barr y un defecto en la proliferación linfocítica.
- Estas enfermedades se manifiestan con una mayor tendencia a las infecciones en los primeros años de la vida.

Tabla 6-13 Causas de inmunodeficiencias secundarias (adquiridas)

Causa	Mecanismo
Infección por el virus de la inmunodeficiencia humana	Pérdida de linfocitos T CD4+ colaboradores
Irradiación y quimioterapia del cáncer	Reducción de precursores de todos los leucocitos en la médula ósea
Afectación de la médula ósea por cánceres (metástasis, leucemias)	Menor espacio para el desarrollo del leucocito
Malnutrición proteínico-calórica	El trastorno metabólico inhibe la maduración y la función del linfocito
Extirpación del bazo	Reducción de la fagocitosis de los microbios

Inmunodeficiencias secundarias

Pueden encontrarse inmunodeficiencias secundarias (adquiridas) en sujetos con cáncer, diabetes y otras enfermedades metabólicas, malnutrición, infección crónica y en personas que reciben quimioterapia o radioterapia para el cáncer, o fármacos inmunodepresores para evitar el rechazo de injertos o tratar enfermedades autoinmunitarias (tabla 6-13). Como grupo, las inmunodeficiencias secundarias son más frecuentes que los trastornos de origen génico primario. Algunas inmunodeficiencias secundarias se deben a una maduración defectuosa del linfocito (cuando la médula ósea está dañada por radiación o quimioterapia o afectada por tumores, como las leucemias y los cánceres metastásicos), una síntesis inadecuada de Ig (como en la malnutrición) o la pérdida de linfocitos (por fármacos o infecciones graves). La inmunodeficiencia secundaria más frecuente es el sida, que se describirá en el siguiente apartado.

Síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida)

El sida es una enfermedad causada por el retrovirus denominado virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y caracterizada por una profunda inmunodepresión que lleva a infecciones oportunistas, neoplasias secundarias y manifestaciones neurológicas. La magnitud de esta moderna plaga es realmente abrumadora. A finales de 2009 (el último año del que disponemos de estadísticas completas de EE. UU.) se comunicaron más de un millón de casos de sida en EE. UU., donde este proceso es la segunda causa principal de muerte en los hombres de 25 a 44 años y la tercera en las mujeres de este grupo de edad. Aunque al principio se detectó en EE. UU., el sida es un problema global. Ahora se ha comunicado en más de 190 países de todo el mundo y el grupo de personas infectadas por el VIH en África y Asia es grande y se está expandiendo. En el año 2011, el VIH ha infectado a 60 millones de personas en todo el mundo y casi 30 millones de adultos y niños han muerto de la enfermedad. Hay unos 34 millones de personas viviendo con el VIH, de los cuales el 70% están en África y más del 20% en Asia; la prevalencia de infección en los adultos en el África subsahariana supera el 8%. Se calcula que 2,5 millones de personas se infectaron con el VIH en 2011 y que 1,7 millones de muertes se debieron al sida. En este escenario sombrío hay algunas buenas noticias. Debido a las medidas de salud pública, la frecuencia de infección parece estar descendiendo y algunas autoridades creen que puede haber alcanzado su valor máximo a finales de la década de los noventa. Además, la mejora de los tratamientos antivíricos ha conseguido que menos personas mueran de la enfermedad. Sin embargo, en muchos países en desarrollo no se dispone fácilmente de estos nuevos tratamientos, y los efectos adversos tóxicos siguen siendo un problema. La llegada de estos

fármacos plantea una nueva preocupación; puesto que más personas están viviendo con el VIH, el riesgo de propagación de la infección aumentará si la vigilancia se relaja.

La enorme carga médica y social del sida ha provocado una explosión de investigaciones dirigidas a comprender el VIH y su notable capacidad de reducir las defensas del anfitrión. La literatura médica sobre el VIH y el sida es vasta. Aquí resumimos los datos disponibles en la actualidad sobre la epidemiología, la patogenia y las características clínicas de la infección por el VIH.

Epidemiología

Los estudios epidemiológicos realizados en EE. UU. han identificado cinco grupos de adultos con un riesgo alto de sufrir sida. La distribución de los casos en estos grupos es como sigue:

- **Los hombres homosexuales o bisexuales** constituyen el mayor grupo, que representan más del 50% de los casos comunicados. En este grupo se incluyen también alrededor de un 5% que eran consumidores de drogas por vía intravenosa. La transmisión del VIH en esta categoría parece estar disminuyendo: en 2009 alrededor del 60% de los casos nuevos se atribuyeron a contactos con hombres homosexuales.
- **Los consumidores de drogas por vía intravenosa** sin antecedentes de homosexualidad son el siguiente mayor grupo, y representaron en torno al 20% de los sujetos infectados y un 9% de los casos nuevos en 2009.
- **Los hemofílicos,** especialmente los que han recibido grandes cantidades de concentrados de factor VIII o factor IX antes de 1985, suponen el 0,5% aproximadamente de todos los casos.
- **Los receptores de sangre y componentes sanguíneos** que no son hemofílicos, pero recibieron transfusiones de sangre completa o componentes sanguíneos infectados por el VIH (p. ej., plaquetas, plasma), suponen alrededor del 1% de los pacientes. (Los órganos obtenidos de donantes infectados por el VIH también pueden transmitir el virus.)
- **Los contactos heterosexuales** de miembros de otros grupos de riesgo alto (sobre todo consumidores de drogas por vía intravenosa) constituyen alrededor del 20% de la población de pacientes. En torno al 30% de los casos nuevos en 2009 se atribuyeron a un contacto heterosexual. La transmisión heterosexual, aunque al principio de menor importancia numérica en EE. UU., es en todo el mundo el modo más frecuente de propagación del VIH. En los últimos años, incluso en EE. UU., la velocidad de aumento de la transmisión heterosexual ha superado la transmisión por otros medios. En África subsahariana, donde la cifra de infección es de unos 10.000 casos nuevos al año, más de la mitad de los sujetos infectados son mujeres. La propagación del virus se está produciendo rápidamente en mujeres que son parejas sexuales de hombres consumidores de drogas por vía intravenosa. Debido a ello, el número de mujeres con sida está aumentando rápidamente. Al contrario de la experiencia obtenida en EE. UU., la transmisión heterosexual ha sido siempre el modo dominante de infección por el VIH en Asia y África.
- **La infección por el VIH del recién nacido.** Las características epidemiológicas del sida son muy diferentes en los niños menores de 13 años. Cerca del 2% de todos los casos de sida se producen en la población pediátrica, y en todo el mundo se han comunicado más de 500.000 casos nuevos y casi 400.000 muertes en niños en 2006. En este grupo, la gran mayoría adquirió la infección por la transmisión del virus desde la madre al niño (lo que se expone más adelante).
- En aproximadamente el 5% de los casos no pueden determinarse los factores de riesgo.

De la exposición precedente debe quedar claro que la transmisión del VIH se produce bajo condiciones que facilitan el intercambio de sangre o líquidos corporales que contengan el virus o las células infectadas por el virus. **Las tres principales vías de transmisión son el contacto sexual, la inoculación parenteral y el paso del virus desde las madres infectadas a sus recién nacidos.**

- La **transmisión sexual** es claramente el modo dominante de la infección en todo el mundo, responsable de más del 75% de todos los casos de transmisión del VIH. Debido a que la mayoría de las personas infectadas en EE. UU. son hombres que tienen contacto sexual con hombres, la mayoría de transmisiones sexuales se han producido entre hombres homosexuales. El virus es transportado en el semen y entra en el cuerpo del receptor por medio de abrasiones en las mucosas rectal u oral o por contacto directo con las células del recubrimiento mucoso. La transmisión del virus se produce de dos formas: 1) inoculación directa en los vasos sanguíneos rotos por el traumatismo, y 2) la infección de las células dendríticas o los linfocitos CD4+ dentro de la mucosa. Además de la transmisión entre hombres y de hombre a mujer, hay pruebas que apoyan la transmisión de mujeres a hombres.

  La transmisión sexual del VIH aumenta con la presencia de enfermedades transmitidas por vía sexual, especialmente de aquellas asociadas a úlceras genitales. En ese sentido, son particularmente importantes la sífilis, el chancroide y el herpes. Otras enfermedades de transmisión sexual, como la gonorrea y la clamidia, también son cofactores en la transmisión del VIH, quizás porque en estados inflamatorios genitales hay una mayor concentración del virus y de células que lo contienen en los fluidos genitales, debido al mayor número de células inflamatorias en el semen.
- La **transmisión parenteral** del VIH se ha producido en tres grupos de sujetos: consumidores de drogas por vía intravenosa, hemofílicos que reciben concentrados del factor VIII y del factor IX, y receptores aleatorios de transfusiones de sangre. De estos tres, los consumidores de drogas por vía intravenosa constituyen con diferencia el mayor grupo. La transmisión se produce por compartir agujas, jeringas y otra parafernalia contaminada con sangre que contiene el VIH.

  La transmisión del VIH por la transfusión de sangre o hemoderivados, como los concentrados de factores VIII y IX liofilizados, se ha eliminado prácticamente. Este resultado afortunado se debe a un uso creciente de factores de la coagulación recombinantes y de tres medidas de salud pública: cribado de la sangre y plasma donados en busca de anticuerpos frente al VIH, criterios de pureza exigentes para los preparados de factor VIII y de factor IX, y cribado de donantes en función de la anamnesis. Sin embargo, persiste un riesgo sumamente bajo de adquirir el sida a través de la transfusión de sangre seronegativa, porque un sujeto recién infectado puede no tener todavía anticuerpos. En la actualidad, este riesgo se calcula en 1 cada más de 2 millones de unidades de sangre transfundida.
- Como se señaló anteriormente, la **transmisión de la madre al niño** es la principal causa de sida pediátrico. Las madres infectadas pueden transmitir la infección a su descendencia por tres vías: 1) dentro del útero por transmisión transplacentaria; 2) durante el parto a través del conducto del parto infectado, y 3) después del nacimiento por la ingestión de leche materna. De ellas, la transmisión durante el nacimiento (durante el parto) y en el período inmediato que le sigue

(alrededor del parto) se considera el modo más frecuente en EE. UU. La cifra comunicada varía del 7 al 49% en diferentes partes del mundo. El mayor riesgo de transmisión se asocia a la carga vírica materna elevada y a un recuento bajo de linfocitos T CD4+, así como a la corioamnionitis. Afortunadamente, el tratamiento antirretrovírico administrado a las mujeres embarazadas infectadas en EE. UU. prácticamente ha eliminado la transmisión de la madre al niño, pero sigue siendo una fuente importante de infección en zonas donde no se dispone de estos tratamientos.

Al público lego y a los profesionales sanitarios les ha preocupado mucho la propagación de la infección por el VIH fuera de los grupos de alto riesgo. Estudios extensos indican que no puede transmitirse por un contacto personal casual en el hogar, el trabajo o la escuela. La propagación por picaduras de insectos es casi imposible. Respecto a la transmisión de la infección por el VIH a los profesionales sanitarios, parece haber un riesgo muy pequeño, pero definido. Se ha registrado la seroconversión tras un pinchazo accidental con aguja o la exposición de piel no intacta a sangre infectada en accidentes de laboratorio. Después de pinchazos accidentales, se cree que el riesgo de seroconversión es de alrededor del 0,3%, y el tratamiento antirretrovírico administrado a las 24 a 48 h de un pinchazo puede reducir el riesgo de infección en ocho veces. Por comparación, cerca del 30% de los que se han expuesto de forma accidental a sangre infectada por la hepatitis B se convierten en seropositivos.

Etiología: las propiedades del VIH

El VIH es un retrovirus humano no transformante que pertenece a la familia de los lentivirus. Incluido en este grupo están el virus de la inmunodeficiencia felina, el virus de la inmunodeficiencia de los simios, el virus visna de las ovejas, el virus de la inmunodeficiencia bovina y el virus de la anemia infecciosa equina.

Se han aislado dos formas con una composición génica diferente, pero relacionada, del VIH, llamadas *VIH-1* y *VIH-2,* en pacientes con sida. El VIH-1 es el tipo más frecuente asociado al sida en EE. UU., Europa y África Central, mientras que el VIH-2 causa una enfermedad análoga, sobre todo en África Occidental e India. Disponemos de pruebas específicas del VIH-2, y la sangre recogida para transfusiones se somete siempre a un cribado en busca de seropositividad frente al VIH-1 y el VIH-2. La exposición que sigue se relaciona, sobre todo, con el VIH-1 y las enfermedades causadas por él, pero la información es generalmente aplicable también al VIH-2.

Estructura del VIH

De forma similar a la mayoría de los retrovirus, el virión VIH-1 es esférico y contiene un núcleo electrodenso en forma de cono rodeado de una cubierta lipídica que deriva de la membrana celular del anfitrión (fig. 6-38). **El núcleo del virus contiene: 1) la proteína principal de la cápside p24; 2) la proteína de la nucleocápside p7/p9; 3) dos copias del ARN del genoma vírico, y 4) las tres enzimas víricas (proteasa, transcriptasa inversa e integrasa).** p24 es el antígeno vírico más abundante y se detecta mediante un análisis inmunoadsorbente ligado a enzima que se utiliza ampliamente para el diagnóstico de la infección por el VIH. El núcleo vírico está rodeado de una proteína de la matriz llamada p17, que se dispone por debajo de la cubierta del virión. Insertados en la cubierta vírica hay dos glucoproteínas víricas, gp120 y gp41, que son cruciales para la infección de las células por el VIH.

El genoma ARN del VIH-1 contiene los genes *gag, pol* y *env,* que son típicos de los retrovirus (fig. 6-39). Los productos de los genes *gag* y *pol* son proteínas precursoras grandes

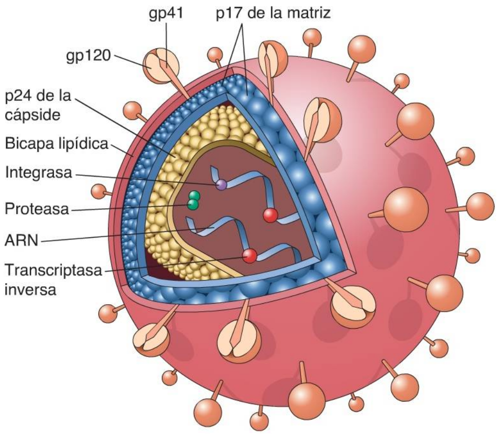


Figura 6-38 Estructura del virión del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) 1. La partícula del virus está cubierta de una bicapa lipídica derivada de la célula del anfitrión y tachonada con las glucoproteínas víricas gp41 y gp120.

que escinde la proteasa vírica para conseguir las proteínas maduras. Además de estos tres genes retrovíricos estándar, el VIH contiene otros genes accesorios, incluidos *tat, rev, vif, nef, vpr* y *vpu,* que regulan la síntesis y ensamblaje de las partículas víricas infecciosas y la patogenicidad del virus. Por ejemplo, el producto del gen *tat* (transactivador) causa un incremento de 1.000 veces de la transcripción de genes víricos y es crucial para la replicación del virus. Las funciones de otras proteínas accesorias se indican en la figura 6-39.

El análisis molecular de diferentes cepas aisladas de VIH-1 ha revelado una variabilidad considerable de ciertas partes del genoma vírico. La mayoría de las variaciones se agrupan en regiones particulares de las glucoproteínas de la cubierta. Debido a que la respuesta inmunitaria humoral contra el VIH-1 se dirige contra su cubierta, tal variabilidad supone problemas para el desarrollo de una vacuna con un solo antígeno. Sobre esta base del análisis genético, el VIH-1 puede dividirse en tres subgrupos, denominados *M* (mayor), *O* (del inglés *outlier* o atípico) y *N* (ni *M* ni *O*). Los virus del grupo M son la forma más frecuente en todo el mundo y se dividen, a su vez, en varios subtipos, o clados, designados de A a K. Varios subtipos difieren en su distribución geográfica; por ejemplo, el subtipo B es la forma más frecuente en Europa occidental y EE. UU., mientras que el subtipo E es el clado más frecuente en Tailandia. En la actualidad, el clado C es el clado que más rápido se propaga por todo el mundo, y está presente en India, Etiopía y el sur de África.

Patogenia de la infección por el VIH y el sida

Aunque el VIH puede infectar muchos tejidos, **las dos principales dianas de la infección por el virus son el sistema inmunitario y el sistema nervioso central.** Los efectos de la infección por el VIH sobre cada uno de estos dos sistemas se exponen por separado.

La principal característica del sida es la inmunodeficiencia profunda, que afecta sobre todo a la inmunidad celular. Esto se debe, sobre todo, a la infección y la pérdida consiguiente de linfocitos T CD4+, así como al deterioro de la función de los linfocitos T colaboradores supervivientes. Como se expone más adelante, los macrófagos y las células dendríticas también son objetivos de la infección por el VIH. El VIH entra en el cuerpo

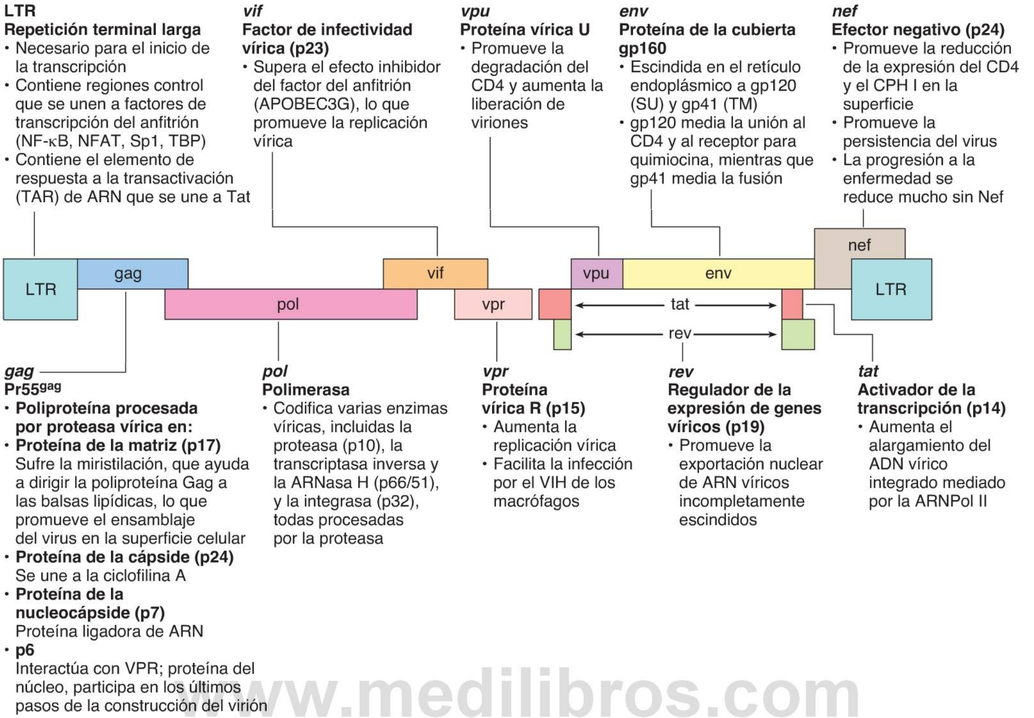


Figura 6-39 El genoma del VIH. Se ilustran varios genes víricos y las funciones de las proteínas codificadas. Los genes resaltados en rojo son únicos del VIH; los demás los comparten todos los retrovirus.

a través de los tejidos mucosos y de la sangre, e infecta en primer lugar a los linfocitos T, así como a las células dendríticas y los macrófagos. La infección se establece en los tejidos linfoides, donde el virus puede permanecer latente durante períodos largos. La replicación vírica activa se asocia a una mayor infección de las células y a la progresión al sida. Primero describiremos los mecanismos implicados en la entrada de los virus en los linfocitos T y los macrófagos, y en el ciclo replicativo del virus dentro de las células. A esto le seguirá una revisión más detallada de la interacción entre el VIH y sus dianas celulares.

Ciclo vital del VIH

El ciclo vital del VIH consiste en la infección de las células, la integración del provirus en el genoma celular del anfitrión, la activación de la replicación del virus y la producción y liberación de virus infecciosos (fig. 6-40). Las moléculas y los mecanismos de estos pasos se conocen con un detalle considerable.

Infección de las células por el VIH

El VIH infecta las células usando la molécula CD4 como receptor y varios receptores para quimiocinas como correceptores (v. fig. 6-40). El requisito de la unión al CD4 explica el tropismo selectivo del virus por los linfocitos T CD4+ y otras células CD4+, particularmente los monocitos/macrófagos y las células dendríticas. Pero la unión al CD4 no es suficiente para la infección. El gp120 del VIH debe unirse también a otras moléculas de la superficie celular (correceptores) para la entrada en la célula. Los receptores para quimiocinas, en particular CCR5 y CXCR4, sirven para esta función. Las cepas aisladas del VIH pueden distinguirse por el uso de estos receptores: las cepas R5 usan el CCR5, las cepas X4 utilizan el CXCR4 y algunas cepas (R5X4) tienen un tropismo dual. Las cepas R5 infectan preferentemente células del linaje de los monocitos/macrófagos y, por ello, se denominan M-trópicos, mientras que las cepas X4 son T-trópicas, e infectan preferentemente a los linfocitos T. En aproximadamente el 90% de los casos, el tipo R5 (M-trópico) de VIH es el virus dominante que se encuentra en la sangre de los sujetos con una infección aguda y en fases tempranas de la infección. En el curso de la infección, sin embargo, se acumulan gradualmente virus T-trópicos; estos son especialmente virulentos, porque los virus T-trópicos son capaces de infectar a muchos linfocitos T e incluso a precursores tímicos del linfocito T y de causar una mayor pérdida y deterioro de linfocitos T.

Se han aclarado los detalles moleculares del saludo mortal entre las glucoproteínas del VIH y sus receptores de superficie, y es importante entenderlos, porque proporcionan la base del tratamiento contra el VIH. La cubierta del VIH contiene dos glucoproteínas; una, el gp120 de superficie, que se une de forma no covalente a una proteína transmembrana llamada gp41. **El primer paso en la infección es la unión de la glucoproteína de cubierta gp120 a las moléculas CD4, lo que lleva a un cambio conformacional que da lugar a la formación de un nuevo lugar de reconocimiento en gp120 para los correceptores CCR5 o CXCR4.** La unión de los correceptores induce cambios conformacionales en gp41 que dan lugar a la exposición de una región hidrófoba llamada péptido de fusión en la punta de gp41. Este péptido se inserta en la membrana celular de las células diana (p. ej., los linfocitos T o los macrófagos), lo que

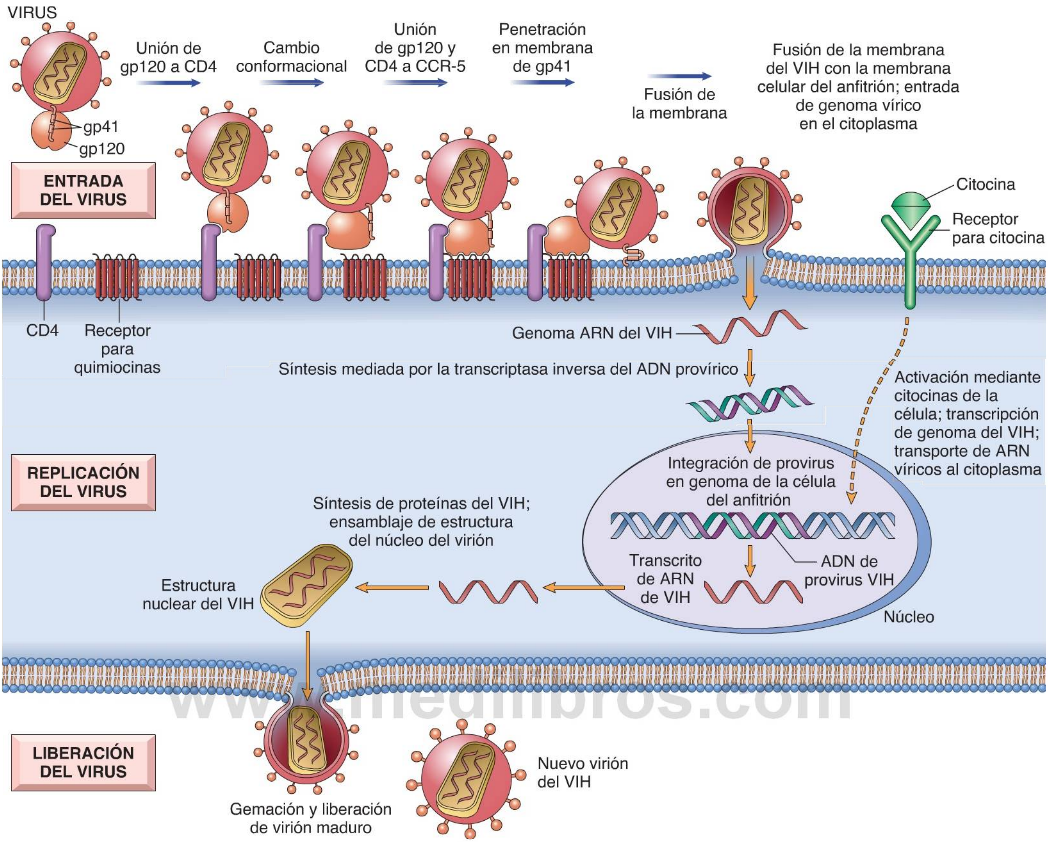


Figura 6-40 El ciclo vital del VIH, que muestra los pasos desde la entrada del virus a la producción de viriones infecciosos. (Adaptado con autorización de Wain-Hobson S: HIV. One on one meets two. Nature 1996;384:117. Copyright 1996, Macmillan Magazines Limited.)

conduce a la fusión del virus con la célula del anfitrión. Después de la fusión, el núcleo del virus que contiene el genoma del VIH entra en el citoplasma de la célula. La necesidad de la unión del VIH a los correceptores puede tener importantes implicaciones para la patogenia del sida. Las quimiocinas dificultan de forma estérica la infección por el VIH de células cultivadas al ocupar sus receptores y, por tanto, la cantidad de quimiocinas en los tejidos puede influir en la eficiencia de la infección vírica en vivo. Además, los polimorfismos del gen que codifica el CCR5 se asocian a una diferente tendencia a la infección por el VIH. Alrededor del 1% de los estadounidenses de raza blanca heredan dos copias defectuosas del gen de CCR5 y son resistentes a la infección y al desarrollo del sida asociado a cepas R5 del VIH. Alrededor del 20% de los sujetos son heterocigóticos respecto a este alelo protector del CCR5; estas personas no están protegidas frente al sida, pero el comienzo de su enfermedad después de la infección está algo retrasado. Solo se han encontrado homocigotos respecto a la mutación en poblaciones africanas o del este de Asia.

Replicación vírica

Una vez interiorizado, el genoma ARN del virus sufre una transcripción inversa, lo que lleva a la síntesis de ADN bicatenario complementario (ADNc; ADN provírico) (v. fig. 6-40). En los linfocitos T en reposo, el ADNc del VIH puede permanecer en el citoplasma en una forma episómica lineal. Al dividirse los linfocitos T, el ADNc forma un círculo, entra en el núcleo y después se integra en el genoma del anfitrión. Después de esta integración, el provirus puede estar silente durante meses o años, una forma de infección latente. De manera alternativa, el ADN provírico puede transcribirse con la formación de partículas víricas completas que brotan en la membrana celular. Tal infección productiva, cuando se asocia a una gemación extensa del virus, lleva a la muerte de las células infectadas.

El VIH infecta a los linfocitos T memoria y activados, pero no puede infectar a linfocitos T vírgenes (no activados). Los linfocitos T vírgenes contienen una forma activa de una enzima que introduce mutaciones en el genoma del VIH. Esta enzima ha recibido el complicado nombre de APOBEC3G (por apolipoproteína B enzima catalítica editora de ARNm 3G análoga a polipéptido). Es una citidina desaminasa que introduce mutaciones citosina a uracilo en el ADN vírico que se producen por transcripción inversa. Estas mutaciones inhiben más la replicación del ADN por mecanismos que no se han definido completamente. La activación de los linfocitos T convierte el APOBEC3G celular en un complejo

inactivo de una masa molecular elevada, lo que explica por qué el virus puede replicarse en linfocitos T activados previamente (p. ej., memoria) y en líneas de linfocitos T. El VIH también ha evolucionado para contrarrestar este mecanismo de defensa celular; la proteína vírica Vif se une a APOBEC3G y promueve su degradación por las proteasas celulares.

La finalización del ciclo vital del virus en células infectadas de forma latente se produce solo después de la activación celular y, en el caso de la mayoría de los linfocitos T CD4+, la activación del virus da lugar a la lisis de la célula. La activación de los linfocitos T por antígenos o citocinas activa varios factores de transcripción, incluido NF-κB, que estimula la transcripción de genes que codifican citocinas como la IL-2 y su receptor. En los linfocitos T en reposo, NF-κB se mantiene inactivo en el citoplasma formando un complejo con la proteína IκB (inhibidor de κB). La estimulación de las células por el antígeno o por citocinas activa las cinasas citoplásmicas que fosforilan IκB y lo dirigen a su degradación enzimática, lo que libera el NF-κB y le permite pasar al núcleo. En el núcleo, NF-κB se une a secuencias que están dentro de las regiones promotoras de varios genes, como las citocinas que se expresan en los linfocitos T activados. Las secuencias repetidas terminales largas que flanquean el genoma del VIH también contienen lugares de unión a NF-κB que pueden ser activados por los mismos factores de transcripción. Imagine ahora un linfocito T CD4+ infectado de forma latente que se encuentra con un antígeno ambiental. La inducción de NF-κB en tal célula (una respuesta fisiológica) activa la transcripción del ADN provírico del VIH (un resultado patológico) y conduce, finalmente, a la producción de viriones y a la lisis celular. Además, el TNF y otras citocinas producidas por los macrófagos activados también estimulan la actividad del NF-κB, y así llevan a la producción de ARN del VIH. De este modo parece que el VIH se desarrolla cuando los linfocitos T y los macrófagos del anfitrión se activan de forma fisiológica, un acto que puede describirse como una «subversión desde dentro». Tal activación puede deberse en vivo a una estimulación antigénica llevada a cabo por el propio VIH o por otros microorganismos infecciosos. Las personas infectadas por el VIH tienen un mayor riesgo de exposición recurrente a otras infecciones, lo que conduce a la activación del linfocito y a la producción de citocinas proinflamatorias. Estas, a su vez, estimulan una mayor producción de VIH, la pérdida de más linfocitos T CD4+ y mayor infección. De este modo, es fácil visualizar cómo en sujetos con sida puede establecerse un círculo vicioso que culmina en la destrucción inexorable del sistema inmunitario.

Mecanismo de pérdida de linfocitos T en la infección por el VIH

La pérdida de linfocitos T CD4+ se debe principalmente a la infección de las células y al efecto citopático directo del virus en replicación. En los sujetos infectados se producen aproximadamente 100.000 millones de partículas víricas nuevas al día y 1.000-2.000 millones de linfocitos T CD4+ mueren cada día. Debido a que la frecuencia de células infectadas en la circulación es muy baja, durante muchos años se sospechó que la inmunodeficiencia era desproporcionada al nivel de la infección y que no podía atribuirse a la muerte de las células infectadas. De hecho, muchas células infectadas pueden estar en los órganos linfoides mucosos y periféricos de otro tipo, y la muerte de estas células es una causa importante de la pérdida inexorable y finalmente acentuada de células. Además, hasta un punto, el sistema inmunitario puede sustituir a los linfocitos T que mueren y por ello la velocidad de pérdida de linfocito T puede parecer falsamente baja, pero, a medida que la enfermedad progresa, la renovación de linfocitos T CD4+ no puede mantenerse al ritmo de su pérdida. Los posibles mecanismos por los que el virus mata directamente a las células infectadas son el aumento de la permeabilidad de la membrana plasmática asociada a la gemación de partículas de virus en las células infectadas y la interferencia de la replicación del virus con la síntesis de proteínas.

Además de la muerte directa de las células por el virus, otros mecanismos pueden contribuir a la pérdida de linfocitos T. Entre ellos están:

- La activación crónica de las células no infectadas, que responden al propio VIH o a infecciones que son frecuentes en los sujetos con sida, lleva a la apoptosis de estas células por el proceso de *muerte celular inducida por la activación*. De este modo, el número de linfocitos T CD4+ que mueren puede ser considerablemente mayor que el número de células infectadas. El mecanismo molecular de este tipo de muerte celular no se conoce.
- La infección no citopática (abortiva) por el VIH activa la vía del inflamasoma y conduce a una forma de muerte celular que se ha denominado *piroptosis* (v. capítulo 2). Durante este proceso, las citocinas inflamatorias y el contenido celular se liberan, lo que potencia el reclutamiento de nuevas células y aumenta el número de células que pueden infectarse. Esta forma de muerte celular podría desempeñar un papel importante en la propagación de la infección.
- El VIH infecta las células en los órganos linfoides (bazo, ganglios linfáticos, amígdalas) y puede causar una destrucción progresiva de la arquitectura y la composición celular de los tejidos linfoides.
- También puede producirse una pérdida de precursores inmaduros de los linfocitos T CD4+, bien por infección directa de las células progenitoras tímicas o por infección de células accesorias que secretan citocinas esenciales para la maduración del linfocito T CD4+.
- Puede producirse una fusión de células infectadas y no infectadas con formación de sincitios (células gigantes). En cultivos tisulares, la gp120 expresada en células infectadas de forma productiva se une a las moléculas CD4 en los linfocitos T no infectados, seguido de la fusión celular. Las células fusionadas mueren habitualmente en unas pocas horas. Esta propiedad de la formación de sincitios se confina generalmente al tipo X4 T-trópico de VIH-1. Por esta razón, este tipo se denomina, a menudo, virus inductor de sincitios (SI), al contrario que el virus R5.
- Aunque la acentuada reducción de linfocitos T CD4+, una característica notable del sida, puede ser responsable de la mayor parte de la inmunodeficiencia tardía en el curso de la infección por el VIH, hay pruebas de defectos cualitativos en los linfocitos T incluso en personas asintomáticas infectadas por el VIH. Los defectos comunicados son una reducción de la proliferación del linfocito T inducida por el antígeno, un descenso de respuestas de tipo T_H1 respecto al T_H2, defectos en las señales intracelulares y muchas más. La pérdida de respuestas T_H1 da lugar a una deficiencia profunda de la inmunidad celular, lo que lleva a una mayor tendencia a las infecciones por el virus y otros microbios intracelulares. Hay, además, una pérdida selectiva del subgrupo memoria de linfocitos T CD4+ colaboradores al principio del curso de la enfermedad, lo que explica las malas respuestas de recuerdo a antígenos encontrados previamente.

La infección crónica de baja intensidad o latente de los linfocitos T es una característica importante de la infección por el VIH. Se cree que el provirus integrado, sin expresión de los genes víricos (infección latente), puede permanecer en las célu-

Tabla 6-14 Principales anomalías de la función inmunitaria en el sida

Linfopenia
Causada predominantemente por una pérdida selectiva del subgrupo de linfocitos T CD4+ colaboradores
Reducción de la función del linfocito T en vivo
Pérdida preferente de linfocitos T activados y memoria
Reducción de la hipersensibilidad retardada
Predisposición a infecciones oportunistas
Predisposición a neoplasias
Alteración de la función del linfocito T en el laboratorio
Reducción de la respuesta proliferativa a mitógenos, aloantígenos y antígenos solubles
Reducción de la citotoxicidad
Reducción de la función colaboradora para la producción de anticuerpos por el linfocito B
Reducción de la producción de IL-2 e IFN-γ
Activación policlonal del linfocito B
Hipergammaglobulinemia e inmunocomplejos circulantes
Incapacidad de montar respuestas de anticuerpos nuevas frente a nuevos antígenos
Mala respuesta a las señales de activación del linfocito B en el laboratorio
Alteración de las funciones del monocito o el macrófago
Reducción de la quimiotaxia y la fagocitosis
Reducción de la expresión de la clase II del HLA
Reducción de la capacidad de presentar el antígeno a los linfocitos T

HLA, antígeno leucocítico humano; IFN-γ, interferón γ; IL-2, interleucina 2; TNF, factor de necrosis tumoral.

las durante meses a años. Incluso con un tratamiento antivírico potente, que prácticamente esteriliza la sangre periférica, el virus latente puede escabullirse dentro de las células CD4+ (linfocitos T y macrófagos) en los ganglios linfáticos. De acuerdo con algunas estimaciones, el 0,05% de los linfocitos T CD4+ de los ganglios linfáticos sufren una infección latente. Como la mayoría de estos linfocitos T CD4+ son linfocitos de memoria, viven mucho tiempo, con un ciclo vital de meses a años, y por ello proporcionan un reservorio persistente de virus.

Los linfocitos T CD4+ desempeñan una función crucial en la regulación de las respuestas inmunitarias celulares y humorales. Por lo tanto, la pérdida de este «regulador maestro» tiene efectos amplios sobre casi todos los otros componentes del sistema inmunitario, como se resume en la tabla 6-14.

Infección por el VIH de células diferentes al linfocito T

Además de la infección y de la pérdida de linfocitos T CD4+, **también es importante la infección de los macrófagos y las células dendríticas en la patogenia de la infección por el VIH.** Similar a los linfocitos T, la mayoría de los macrófagos que están infectados por el VIH se encuentran en los tejidos, y el número de monocitos sanguíneos infectados por el virus puede ser bajo. En ciertos tejidos, como los pulmones y el encéfalo, hasta el 10-50% de los macrófagos están infectados. Hay que poner de relieve varios aspectos de la infección por el VIH de los macrófagos:

- Aunque la división celular es necesaria para la entrada en el núcleo y la replicación de la mayoría de los retrovirus, el VIH-1 puede infectar y multiplicarse en macrófagos que no se dividen y están ya diferenciados en su fase terminal. Esta propiedad del VIH-1 depende del gen vírico *vpr*. La proteína Vpr permite dirigir al núcleo el complejo VIH preintegrativo del VIH a través del poro nuclear.
- Los macrófagos infectados liberan mediante gemación cantidades relativamente pequeñas de virus en su superficie celular, pero estas células contienen un gran número de partículas víricas localizadas a menudo en vacuolas intracelulares. Aunque los macrófagos permiten la replicación vírica, son bastante resistentes a los efectos citopáticos del VIH, al contrario que los linfocitos T CD4+. De este modo, los macrófagos pueden ser reservorios de infección cuya producción permanezca en gran medida protegida de las defensas del anfitrión. En las fases tardías de infección por el VIH, cuando el número de linfocitos T CD4+ declina mucho, los macrófagos pueden ser un lugar importante de replicación vírica continua.
- Los macrófagos pueden actuar como puertas de infección. Recuerde que en más del 90% de los casos la infección aguda por el VIH se caracteriza por cepas M-trópicas predominantemente circulantes. Este hallazgo indica que la infección inicial de los macrófagos o las células dendríticas puede ser importante en la patogenia de enfermedad por el VIH.
- Incluso los monocitos no infectados tienen defectos funcionales inexplicados que pueden tener importantes consecuencias para la defensa del anfitrión. Estos defectos son la alteración de la actividad microbicida, la reducción de la quimiotaxia, la disminución de la secreción de IL-1, la secreción inadecuada de TNF y la mala capacidad de presentar antígenos a los linfocitos T. Además, incluso un número bajo de monocitos sanguíneos infectados pueden ser vehículos de transporte a varias partes del cuerpo, incluido el sistema nervioso.

Los estudios han demostrado que, además de los macrófagos, dos tipos de células dendríticas son también importantes dianas para el inicio y mantenimiento de la infección por el VIH: las células dendríticas mucosas y las foliculares. Se cree que las **células dendríticas mucosas están infectadas por el virus y pueden transportarlo a los ganglios linfáticos regionales,** donde el virus se transmite a los linfocitos T CD4+. Las células dendríticas también expresan un receptor de tipo lectina que se une de forma específica al VIH y lo muestra en una forma infecciosa e intacta a los linfocitos T, lo que promueve la infección de los linfocitos T.

Las células dendríticas foliculares de los centros germinales de los ganglios linfáticos son posibles reservorios del VIH. Aunque algunas células dendríticas foliculares pueden ser proclives a la infección por el VIH, la mayoría de las partículas víricas se encuentran en la superficie de sus prolongaciones dendríticas. Las células dendríticas foliculares tienen receptores para la porción Fc de las inmunoglobulinas, y por ello atrapan viriones de VIH cubiertos de anticuerpos anti-VIH. Los viriones cubiertos de anticuerpos localizados en las células dendríticas foliculares conservan la capacidad de infectar a los linfocitos T CD4+ mientras atraviesan la red intrincada formada por las prolongaciones dendríticas de las células dendríticas foliculares.

Función del linfocito B en la infección por el VIH. Aunque se ha centrado mucha atención en los linfocitos T, los macrófagos y las células dendríticas, porque pueden infectarse con el VIH, los sujetos con sida también muestran profundas anomalías en la función del linfocito B. Paradójicamente, hay una activación policlonal de los linfocitos B, que da lugar a una hiperplasia de linfocitos B en el centro germinal (en particular al principio del curso de la enfermedad), una plasmocitosis en la médula ósea, una hipergammaglobulinemia y la formación de inmunocom-

plejos circulantes. Esta activación puede deberse a muchos factores que interaccionan: puede producirse una reactivación o reinfección por los citomegalovirus y el VEB, que son activadores policlonales del linfocito B; la propia gp41 puede promover el crecimiento y diferenciación del linfocito B; y los macrófagos infectados por el VIH producen cantidades aumentadas de IL-6, que estimula la proliferación de linfocitos B. A pesar de la presencia de linfocitos B activados de forma espontánea, los pacientes con sida son incapaces de organizar respuestas de anticuerpos frente a antígenos recién encontrados. Esto podría deberse, en parte, a la falta de la ayuda del linfocito T, pero las respuestas de anticuerpos contra los antígenos independientes de T también se suprimen y, por ello, podría haber también otros defectos intrínsecos en los linfocitos B. La inmunidad humoral reducida vuelve a estos pacientes proclives a las infecciones diseminadas causadas por bacterias encapsuladas, como *S. pneumoniae* y *H. influenzae,* que precisan anticuerpos para su opsonización y eliminación eficaces.

Patogenia de la afectación del sistema nervioso central

La patogenia de las manifestaciones neurológicas merece una mención especial, porque, además del sistema linfoide, el sistema nervioso es una diana importante de la infección por el VIH. Los macrófagos y la microglía, las células del sistema nervioso central que pertenecen al linaje del macrófago, son los tipos celulares predominantes en el encéfalo a los que infecta el VIH. Se cree que el VIH llega al encéfalo a través de los monocitos infectados. En línea con esto, las cepas del VIH aisladas del encéfalo son casi exclusivamente M-trópicas. El mecanismo de lesión inducida por el VIH del encéfalo sigue siendo, sin embargo, desconocido. Como las neuronas no se infectan por el VIH y la extensión de los cambios neuropatológicos es a menudo menor de lo que podría esperarse de la gravedad de los síntomas neurológicos, la mayoría de los autores creen que la deficiencia neurológica se debe indirectamente a los productos víricos y a factores solubles producidos por la microglía infectada. Entre los factores solubles están los culpables usuales, como la IL-1, el TNF y la IL-6. Además, se ha implicado al óxido nítrico inducido en las células neuronales por la gp41. También se ha implicado a la lesión directa de las neuronas producida por la gp120 soluble del VIH.

Evolución natural de la infección por el VIH

El virus suele entrar a través de los epitelios de la mucosa. Las consiguientes manifestaciones patológicas y clínicas de la infección pueden dividirse en varias fases: 1) un síndrome retrovírico agudo; 2) una fase media crónica en la que la mayoría de los sujetos están asintomáticos, y 3) el sida clínico (figs. 6-41 y 6-42).

Infección primaria, diseminación del virus y síndrome retrovírico agudo

La infección aguda (temprana) se caracteriza por la infección de los linfocitos T CD4+ memoria (que expresan el CCR5) en los tejidos linfoides mucosos y la muerte de muchas de las células infectadas. Como los tejidos mucosos son el mayor reservorio de linfocitos T del cuerpo y un lugar importante de residencia de linfocitos T memoria, esta pérdida local da lugar a una pérdida considerable de linfocitos. Se detectan pocas células infectadas en la sangre y en otros tejidos. La infección mucosa se asocia a menudo al daño del epitelio, defectos en las funciones de barrera de la mucosa y la translocación de microbios a través del epitelio.

A la infección mucosa le sigue la diseminación del virus y el desarrollo de respuestas inmunitarias del anfitrión. Las células dendríticas de los epitelios en las zonas de entrada del virus capturan el virus y después migran a los ganglios linfáticos. Una vez en los tejidos linfoides, las células dendríticas pueden pasar el VIH a los linfocitos T CD4+ a través del contacto intercelular directo. A los pocos días de la primera exposición al VIH puede detectarse replicación vírica en los ganglios linfáticos. Esta replicación lleva a la viremia, durante la

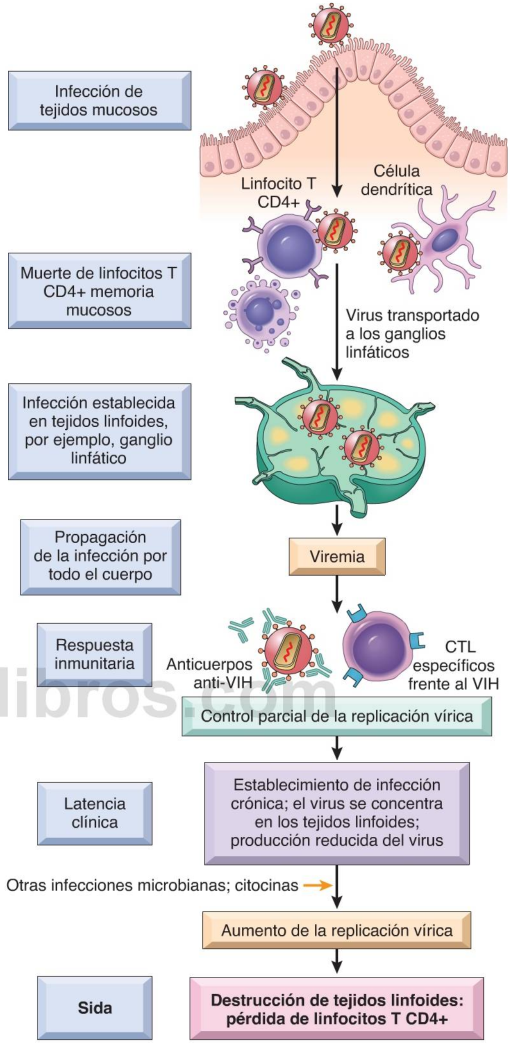


Figura 6-41 Patogenia de la infección por el VIH-1. La infección empieza en los tejidos mucosos, afectando principalmente a los linfocitos T CD4+ memoria y a las células dendríticas, y se propaga a los ganglios linfáticos. La replicación vírica conduce a la viremia y a una siembra generalizada del tejido linfoide. La viremia la controla la respuesta inmunitaria del anfitrión y el paciente entra entonces en una fase de latencia clínica. Durante esta fase continúa sin freno la replicación vírica en los linfocitos T y los macrófagos, pero se produce cierta contención inmunitaria del virus (no se muestra). Allí continúa una erosión gradual de los linfocitos CD4+ y, finalmente, el número de linfocitos T CD4+ disminuye y el paciente presenta los síntomas clínicos de sida completos. CTL, linfocito T citotóxico.

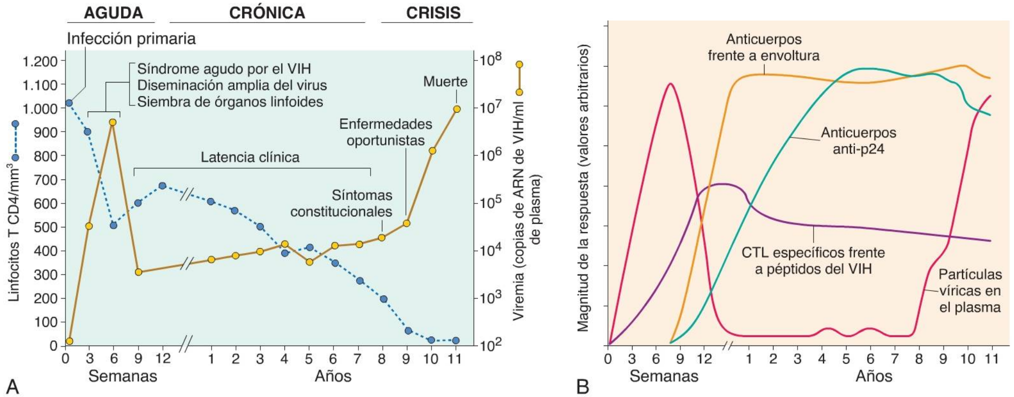


Figura 6-42 Evolución clínica de la infección por el VIH. **A.** Durante el período temprano después de la infección primaria se produce una diseminación del virus, el desarrollo de una respuesta inmunitaria frente al VIH y, a menudo, un síndrome vírico agudo. Durante el período de latencia clínica, la replicación vírica continúa y la cifra de linfocitos T CD4+ disminuye gradualmente, hasta que alcanza un valor crítico por debajo del cual hay un riesgo sustancial de enfermedades asociadas al sida. **B.** Respuesta inmunitaria a la infección por el VIH. La respuesta del linfocito T citotóxico (CTL) al VIH es detectable a las 2 a 3 semanas de la infección, y alcanza su máximo a las 9 a 12 semanas. La expansión acentuada de los clones de linfocitos T CD8+ específicos frente al virus se produce durante este momento, y hasta el 10% de los CTL de un paciente pueden ser específicos frente al VIH a las 12 semanas. La respuesta inmunitaria humoral frente al VIH alcanza su valor máximo a las 12 semanas aproximadamente. (**A,** reproducido a partir de Fauci AS, Lane HC: Human immunodeficiency virus disease: AIDS and related conditions. In Fauci AS, et al (eds): Harrison's Principles of Internal Medicine, 14th ed. New York, McGraw-Hill, 1997, p 1791.)

cual hay un gran número de partículas del VIH en la sangre del paciente. El virus se disemina a través del cuerpo e infecta a los linfocitos T colaboradores, los macrófagos y las células dendríticas en los tejidos linfoides periféricos.

A medida que se propaga la infección por el VIH, el sujeto monta respuestas inmunitarias humorales y celulares antivíricas. Estas respuestas se evidencian por la seroconversión (habitualmente en 3 a 7 semanas de la exposición presumida) y por el desarrollo de linfocitos T CD8+ citotóxicos específicos frente al virus. Los linfocitos T CD8+ específicos frente al virus se detectan en la sangre aproximadamente en el momento en que los títulos víricos empiezan a disminuir y es responsable probablemente de la contención inicial de la infección del VIH. Estas respuestas inmunitarias controlan parcialmente la infección y la producción de virus, y tal control se refleja en una reducción de la viremia hasta cifras bajas, pero detectables al cabo de unas 12 semanas de la exposición primaria.

El *síndrome retrovírico agudo* es la presentación clínica de la propagación inicial del virus y de la respuesta del anfitrión. Se calcula que del 40 al 90% de los sujetos que contraen una infección primaria sufren este síndrome. Suele producirse 3 a 6 semanas después de la infección y se resuelve de forma espontánea en 2 a 4 semanas. Desde el punto de vista clínico, esta fase se asocia a una enfermedad aguda autolimitada con síntomas inespecíficos, incluidos dolor faríngeo, mialgias, fiebre, pérdida de peso y astenia, a modo de síndrome gripal. También pueden aparecer otras manifestaciones clínicas, como el exantema, la adenopatía cervical, la diarrea y los vómitos.

La extensión de la viremia, medida en forma de concentraciones de ARN de VIH-1, en la sangre es un marcador sustituto útil de la progresión de la enfermedad provocada por el VIH y tiene valor clínico en el tratamiento de las personas con una infección por el VIH. La carga vírica al final de la fase aguda refleja el equilibrio alcanzado entre el virus y la respuesta del anfitrión y, en un paciente dado, puede permanecer muy estable durante varios años. Este nivel de viremia estable, llamado *punto de ajuste vírico,* es predictivo de la velocidad de pérdida de linfocitos T CD4+ y, por tanto, de la progresión de la enfermedad por el VIH. En un estudio, solo el 8% de los pacientes con una carga vírica inferior a 4.350 copias de ARNm vírico por microlitro de sangre progresó al sida clínico en 5 años, mientras que el 62% de aquellos con una carga vírica mayor de 36.270 copias sufrieron sida en el mismo período.

Como la pérdida de la contención inmunitaria se asocia a la reducción del número de linfocitos T CD4+, la clasificación de los Centers for Disease Control (CDC) de la infección por el VIH estratifica tres categorías en función del número de linfocitos CD4+: el número de linfocitos CD4+ mayor o igual a 500 células/μl, de 200 a 499 células/μl y menos de 200 células/μl (tabla 6-15). Para el tratamiento clínico, las cifras de linfocitos T CD4+ sanguíneos son, quizás, el indicador a corto

Tabla 6-15 Categorías de la clasificación de los CDC de la infección por el VIH

Categorías clínicas	Categorías de linfocitos T CD4+		
	1 ≥ 500 cél./μl	2 200-499 cél./μl	3 < 200 cél./μl
A. Linfadenopatía asintomática, aguda (primaria) del VIH o generalizada persistente	A1	A2	A3
B. Sintomática, sin trastornos A o C	B1	B2	B3
C. Trastornos indicadores del sida: incluidas enfermedad constitucional, enfermedad neurológica o neoplasia			

Datos de los CDC. Centers for Disease Control and Prevention: 1993 revised classification system and expanded surveillance definition for AIDS among adolescents and adults. MMWR 1992;41(RR-17):1.

plazo más fiable de la progresión de la enfermedad. Por esta razón, los recuentos de linfocitos CD4+ y no la carga vírica son las medidas clínicas primarias usadas para determinar el momento de empezar el tratamiento antirretrovírico.

Infección crónica: fase de latencia clínica

En la siguiente fase de la enfermedad, la fase crónica, los ganglios linfáticos y el bazo son lugares de replicación continua del VIH y de destrucción celular (v. fig. 6-41). Durante este período de la enfermedad hay pocas o ninguna manifestación clínica de la infección por el VIH. Por tanto, esta fase de la enfermedad por el VIH se llama período de latencia clínica. Aunque la mayoría de los linfocitos T de la sangre periférica no contienen el virus, la destrucción de los linfocitos T CD4+ dentro de los tejidos linfoides continúa durante esta fase y el número de linfocitos T CD4+ sanguíneos circulantes declina. Más del 90% de los aproximadamente 10^{12} linfocitos T del cuerpo se encuentran normalmente en los tejidos linfoides, y se calcula que el VIH destruye hasta 1×10^9 a 2×10^9 linfocitos T CD4+ al día. Al principio de la evolución de la enfermedad, el cuerpo puede continuar produciendo nuevos linfocitos T CD4+ y, por tanto, los linfocitos T CD4+ pueden reponerse casi tan rápidamente como se destruyen. En esta fase, hasta el 10% de los linfocitos T CD4+ de los órganos linfoides pueden estar infectados, pero la frecuencia de linfocitos T CD4+ circulantes que se infectan en cualquier momento puede ser menor del 0,1% de los linfocitos T CD4+ totales. Finalmente, en un período de años, el ciclo continuo de infección vírica, muerte de linfocitos T y nueva infección lleva a una reducción estable del número de linfocitos T CD4+ en los tejidos linfoides y en la circulación.

Junto con esta pérdida de linfocitos T CD4+, las defensas del anfitrión empiezan a menguar y la proporción de linfocitos CD4+ supervivientes infectados por el VIH aumenta, como lo hace la carga vírica por linfocito CD4+. No es sorprendente que las concentraciones de ARN del VIH aumenten a medida que el anfitrión empieza a perder la batalla con el virus. No está del todo claro cómo el VIH escapa al control inmunitario, pero se han propuesto varios mecanismos. Entre ellos están la destrucción de linfocitos T CD4+, que son cruciales para una inmunidad eficaz, la variación antigénica y la reducción de moléculas de la clase I del CPH en las células infectadas, de modo que los antígenos víricos no son reconocidos por los CTL CD8+. Durante este período, el virus puede evolucionar y deja de depender solo en el CCR5 para entrar en las células diana y pasa a emplear el CXCR4 o el CCR5 y el CXCR4. Este cambio de correceptor se asocia a una reducción más rápida de la cifra de linfocitos T CD4+, probablemente por la mayor infección de linfocitos T.

En esta fase crónica de la infección, los pacientes están asintomáticos o sufren infecciones oportunistas leves, como la candidiasis oral (muguet), la candidiasis vaginal, el herpes zóster y quizás la tuberculosis por micobacterias (siendo esta última particularmente frecuente en regiones pobres, como el África subsahariana). También puede observarse una trombocitopenia autoinmunitaria (v. capítulo 14).

Sida

La última fase es la progresión al sida, que se caracteriza por una abolición de las defensas del anfitrión, un incremento llamativo del virus en el plasma y una enfermedad clínica grave que pone la vida en peligro. El paciente suele acudir con una fiebre prolongada (> 1 mes), astenia, pérdida de peso y diarrea. Después de un período variable surgen infecciones oportunistas graves, neoplasias secundarias o una enfermedad neurológica clínica (agrupadas bajo la rúbrica de *enfermedades indicadoras del sida,* que se expone más adelante), y se dice que el paciente sufre el sida.

Sin tratamiento, la mayoría de los pacientes con infección por el VIH progresan al sida después de una fase crónica que dura de 7 a 10 años. Las excepciones a este curso típico son los que progresan rápidamente y los que no progresan en un período largo. En *los que progresan rápidamente,* la fase crónica se reduce a 2 a 3 años después de la infección primaria. Alrededor del 5 al 15% de los sujetos infectados *no progresan en un período largo,* lo que se define como aquellos sujetos infectados por el VIH-1 y sin tratar que permanecen asintomáticos durante 10 años o más, con cifras estables de linfocitos T CD4+ y cifras bajas de viremia plasmática (habitualmente menor de 500 copias de ARN vírico por mililitro). Es notable que alrededor del 1% de los sujetos infectados tengan cifras indetectables de virus en el plasma (< 50-75 copias de ARN/ml); a estos se les ha llamado *controladores de elite.* Los sujetos con tal evolución clínica infrecuente han atraído una gran atención con la esperanza de que su estudio pueda dar luz sobre los factores del anfitrión y del virus que influyen en la progresión de la enfermedad. Los estudios realizados hasta ahora indican que este grupo es heterogéneo con respecto a las variables que influyen en el curso de la enfermedad. En la mayoría de los casos, las cepas víricas aisladas no muestran anomalías cualitativas, lo que indica que el curso de la enfermedad no puede atribuirse a un virus «blandengue». En todos los casos hay pruebas de una respuesta inmunitaria vigorosa frente al VIH, pero los correlatos inmunitarios de la protección son aún desconocidos. Algunos de estos sujetos tienen valores elevados de respuestas de linfocitos T CD4+ y CD8+ específicos frente al VIH, y estos valores se mantienen a lo largo del curso de la infección. La herencia de alelos particulares del HLA parece correlacionarse con la resistencia a la progresión de la enfermedad, quizás reflejo de la capacidad de organizar respuestas de linfocitos T antivíricos. Se espera que futuros estudios proporcionen las respuestas a esta y otras cuestiones cruciales para entender la progresión de la enfermedad.

Características clínicas del sida

Las manifestaciones clínicas de la infección por el VIH pueden suponerse a partir de la exposición precedente. Van desde una enfermedad aguda leve a una enfermedad grave. Puesto que ya se han descrito las características clínicas sobresalientes de las fases de infección aguda temprana y crónica media, aquí resumiremos las manifestaciones clínicas de la fase terminal, el sida. Desde el principio debemos señalar que las manifestaciones clínicas y las infecciones oportunistas asociadas a la infección por el VIH pueden diferir en diferentes partes del mundo. Además, el curso de la enfermedad se ha modificado mucho gracias a los nuevos tratamientos antirretrovíricos, y muchas complicaciones que fueron devastadoras son ahora infrecuentes.

En EE. UU., el paciente adulto típico con sida acude con fiebre, pérdida de peso, diarrea, linfadenopatías generalizadas, múltiples infecciones oportunistas, enfermedad neurológica y, en muchos casos, neoplasias secundarias. Las infecciones y las neoplasias enumeradas en la tabla 6-16 se incluyen en la definición del sida para la vigilancia de los casos.

Infecciones oportunistas. **Las infecciones oportunistas son responsables de la mayoría de las muertes de los pacientes con sida no tratados.** Muchas de estas infecciones representan una reactivación de infecciones latentes, que normalmente se mantienen controladas gracias a un sistema inmunitario robusto, pero que no se han erradicado completamente porque los microorganismos infecciosos han evolucionado para coexistir con sus anfitriones. La frecuencia real de infecciones

Tabla 6-16 Infecciones oportunistas y neoplasias definidoras del sida en los pacientes con infección por el VIH

Infecciones
Infecciones por protozoos y helmintos
Criptosporidiosis o isosporiasis (enteritis)
Neumocistosis (neumonía o infección diseminada)
Toxoplasmosis (neumonía o infección del SNC)
Infecciones micóticas
Candidiasis (esofágica, traqueal o pulmonar)
Criptococosis (infección del SNC)
Coccidioidomicosis (diseminada)
Histoplasmosis (diseminada)
Infecciones bacterianas
Micobacteriosis («atípica», p. ej., *Mycobacterium avium-intracellulare*, diseminada o extrapulmonar; *Mycobacterium tuberculosis*, pulmonar o extrapulmonar)
Nocardiosis (neumonía, meningitis, diseminada)
Infecciones por *Salmonella*, diseminada
Infecciones víricas
Citomegalovirus (pulmonar, intestinal, retinitis o infecciones del SNC)
Virus del herpes simple (infección localizada o diseminada)
Virus de la varicela-zóster (infección localizada o diseminada)
Leucoencefalopatía multifocal progresiva
Neoplasias
Sarcoma de Kaposi
Linfoma primario del encéfalo
Cáncer infiltrante del cuello uterino

SNC, sistema nervioso central.

varía en diferentes regiones del mundo y se ha reducido de forma acentuada con la llegada del tratamiento antirretroviríco de gran actividad (TARGA), que emplea una combinación de tres o cuatro fármacos que bloquean diferentes pasos del ciclo vital del VIH. Aquí se ofrece un breve resumen de algunas infecciones oportunistas.

- Aproximadamente del 15 al 30% de las personas infectadas por el VIH no tratadas sufren neumonía en algún momento durante el curso de la enfermedad, causada por el hongo *Pneumocystis jiroveci* (reactivación de una infección latente previa). Antes de la llegada del TARGA, esta infección era la enfermedad de presentación en alrededor del 20% de los casos, pero la incidencia es mucho menor en los pacientes que responden al TARGA.
- Muchos pacientes acuden con una infección oportunista diferente a la neumonía por *P. jiroveci.* Entre los microorganismos patógenos más frecuentes están *Candida,* citomegalovirus, micobacterias atípicas y típicas, *Cryptococcus neoformans, Toxoplasma gondii, Cryptosporidium,* el virus del herpes simple, papovavirus e *Histoplasma capsulatum.*
- La *candidiasis* es la infección micótica más frecuente en los pacientes con sida y la infección de la cavidad oral, la vagina y el esófago son las manifestaciones clínicas más frecuentes. En los sujetos infectados por el VIH asintomáticos, la candidiasis oral es un signo de descompensación inmunitaria, y anuncia a menudo la transición al sida. La candidiasis invasora es infrecuente en los pacientes con sida, y habitualmente se produce cuando hay una neutropenia farmacológica o se han colocado catéteres.
- El *citomegalovirus* puede producir una enfermedad diseminada, aunque, con mayor frecuencia, afecta al ojo y al tubo digestivo. La coriorretinitis se observaba aproximadamente en el 25% de los pacientes antes de la llegada del TARGA, pero ha disminuido de manera espectacular después de su introducción. La retinitis por citomegalovirus se produce casi exclusivamente en los pacientes con cifras de linfocitos T CD4+ menores de 50 por microlitro. La enfermedad digestiva, que se observa en el 5 al 10% de los casos, se manifiesta en forma de esofagitis y colitis, y esta última se asocia a múltiples úlceras mucosas.
- La infección bacteriana diseminada por *micobacterias atípicas* (principalmente *Mycobacterium avium-intracelulare*) también se produce de forma tardía, en el marco de una inmunodepresión intensa. Coincidiendo con el sida epidémico, ha aumentado de forma notable la incidencia de tuberculosis. En todo el mundo, casi un tercio de todas las muertes en los pacientes con sida son atribuibles a la tuberculosis, pero esta complicación sigue siendo infrecuente en EE. UU. Los pacientes con sida sufren una reactivación de una enfermedad pulmonar latente, así como brotes de infección primaria. En contraste con la infección por micobacterias atípicas, *M. tuberculosis* se manifiesta pronto en el curso del sida. Como en la tuberculosis que sucede en otros marcos, la infección puede limitarse a los pulmones o afectar a múltiples órganos. El patrón de expresión depende del grado de inmunodepresión; la diseminación es más frecuente en los pacientes con un número muy bajo de linfocitos T CD4+. Más preocupantes son los informes que indican que un número creciente de cepas aisladas son resistentes a múltiples fármacos antimicobacterianos.
- La *criptococosis* se produce en torno al 10% de los pacientes con sida. Como en otros marcos con inmunodepresión, la meningitis es la principal manifestación clínica de la criptococosis. *Toxoplasma gondii,* otro invasor frecuente del sistema nervioso central en el sida, causa encefalitis y es responsable del 50% de todas las lesiones de tipo masa del sistema nervioso central.
- El *virus JC,* un papovavirus humano, es otra importante causa de infecciones del sistema nervioso central en los pacientes infectados por el VIH. Produce una leucoencefalopatía multifocal progresiva (v. capítulo 28). La infección por el *virus del herpes simple* se manifiesta por úlceras mucocutáneas que afectan a la boca, el esófago, los genitales externos y la región perianal. La *diarrea persistente,* que es frecuente en los pacientes con un sida avanzado y sin tratar, se debe a menudo a infecciones por protozoos, como *Cryptosporidium, Isospora belli* o microsporidios. Estos pacientes tienen una diarrea acuosa profusa crónica con una pérdida masiva de líquido. La diarrea también puede deberse a la infección por bacterias entéricas, como *Salmonella* y *Shigella,* así como *M. avium-intracelulare.*

Tumores. Los pacientes con sida tienen una elevada incidencia de ciertos tumores, especialmente de *sarcoma de Kaposi (SK),* linfoma de linfocitos B, cáncer de cuello uterino en mujeres y cáncer anal en hombres. Se calcula que del 25 al 40% de los sujetos infectados por el VIH sin tratar sufrirán finalmente una neoplasia maligna. Una característica frecuente de estos tumores es que se deben a virus ADN oncógenos, en concreto el virus del herpes del sarcoma de Kaposi (sarcoma de Kaposi), el VEB (linfoma de linfocitos B) y el virus del papiloma humano (carcinoma cervical y anal). Incluso en personas sanas, cualquiera de estos virus puede establecer infecciones latentes que un sistema inmunitario competente mantiene controladas. El mayor riesgo de neoplasia maligna en los

pacientes con sida se debe, principalmente, a que las infecciones no pueden contenerse y a la reactivación del virus, así como a una reducción de la inmunidad contra los tumores.

Sarcoma de Kaposi. El sarcoma de Kaposi, un tumor vascular que es, por lo demás, infrecuente en EE. UU., es la neoplasia más frecuente en los pacientes con sida. La morfología del SK y su aparición en los pacientes no infectados por el VIH se exponen en el capítulo 11. Al comienzo de la epidemia del sida, hasta el 30% de los hombres homosexuales o bisexuales afectados tenían SK, pero en los últimos años, con el uso del TARGA, se ha producido una reducción llamativa de su incidencia. Por el contrario, en las zonas del África subsahariana donde la infección por el VIH es frecuente y permanece en gran medida sin tratar, el sarcoma de Kaposi es uno de los tumores más frecuentes.

Las lesiones del SK se caracterizan por la proliferación de células fusiformes que expresan marcadores de células endoteliales (vasculares o linfáticas) y musculares lisas. Hay, además, una profusión de espacios vasculares en forma de hendiduras, lo que indica que las lesiones pueden surgir de precursores mesenquimatosos primitivos de los conductos vasculares. Además, las lesiones del SK muestran infiltrados crónicos de células inflamatorias. Muchas de las características del SK hacen pensar que no es un tumor maligno (a pesar de su apelativo). Por ejemplo, las células fusiformes de muchas lesiones del SK son policlonales u oligoclonales, aunque lesiones más avanzadas muestran en ocasiones un carácter monoclonal. El modelo actual de la patogenia del SK es que las células fusiformes producen factores proinflamatorios y angiógenos, que reclutan los componentes inflamatorios y neovasculares de la lesión, y los últimos componentes producen señales que ayudan a la supervivencia y crecimiento de la célula fusiforme.

Hay pruebas convincentes de que el SK se debe al *virus del herpes del SK (VHSK),* también llamado *virus del herpes humano 8* (VHH-8). Aún no está claro cómo la infección por el VHSK lleva al SK. Como otros virus del herpes, el VHSK establece una infección latente, durante la cual se producen varias proteínas con posibles funciones en el estímulo de la proliferación y evitación de la apoptosis de la célula fusiforme. Entre ellas está un homólogo vírico a la ciclina D y varios inhibidores de p53. Sin embargo, la infección por el VHSK, aunque necesaria para el desarrollo del SK, no es suficiente, y se necesitan cofactores adicionales. En la forma relacionada con el sida, ese cofactor es claramente el VIH. (Se desconocen los cofactores relevantes del SK sin VIH.) La depresión inmunitaria mediada por el VIH puede ayudar a la diseminación generalizada del VHSK en el anfitrión.

La infección por el VHSK no se limita a las células endoteliales. El virus se relaciona desde un punto de vista filogenético con la subfamilia linfotrópica de virus del herpes (virus del herpes γ); en línea con esto, su genoma se encuentra en los linfocitos B de los sujetos infectados. De hecho, la infección por el VHSK también está ligada a los infrecuentes linfomas de linfocitos B en los pacientes con sida (llamados *linfomas primarios con derrame*) y la enfermedad de Castleman multicéntrica, un trastorno linfoproliferativo de los linfocitos B.

Desde el punto de vista clínico, el SK asociado al sida es muy diferente de la forma esporádica (v. capítulo 11). En los sujetos infectados por el VIH, el tumor es habitualmente generalizado y afecta a la piel, las mucosas, el tubo digestivo, los ganglios linfáticos y los pulmones. Estos tumores también tienden a ser más activos que el SK clásico.

Linfomas. El linfoma se produce con una frecuencia mucho mayor en los sujetos con sida, lo que lo convierte en uno de los diversos trastornos definidores del sida. Alrededor del 5% de los pacientes con sida acuden con un linfoma, y aproximadamente otro 5% lo sufren durante su evolución posterior. Con la llegada del tratamiento antirretrovírico eficaz, la incidencia de linfoma se ha reducido de forma sustancial en algunas poblaciones infectadas por el VIH. Sin embargo, incluso en la era del tratamiento retrovírico, el linfoma continúa apareciendo en las personas infectadas por el VIH con una incidencia que es al menos 10 veces superior a la de la media de la población. Estos hallazgos epidemiológicos indican que la asociación del linfoma y la infección por el VIH solo se explican parcialmente por una inmunodeficiencia de linfocitos T. De hecho, basándonos en la caracterización molecular de los linfomas asociados al VIH y las consideraciones epidemiológicas anteriores, al menos dos mecanismos parecen subyacer al mayor riesgo de tumores de linfocitos B en los sujetos infectados por el VIH (fig. 6-43).

- **La proliferación incontrolada de los linfocitos B infectados por virus del herpes oncógenos en el marco de una pérdida acentuada de linfocitos T (sida).** Es necesaria la inmunidad mediada por el linfocito T para limitar la proliferación de los linfocitos B infectados por virus oncógenos, como el VEB y el VHSK. Con la pérdida acentuada de linfocitos T al final del curso de la infección por el VIH, este

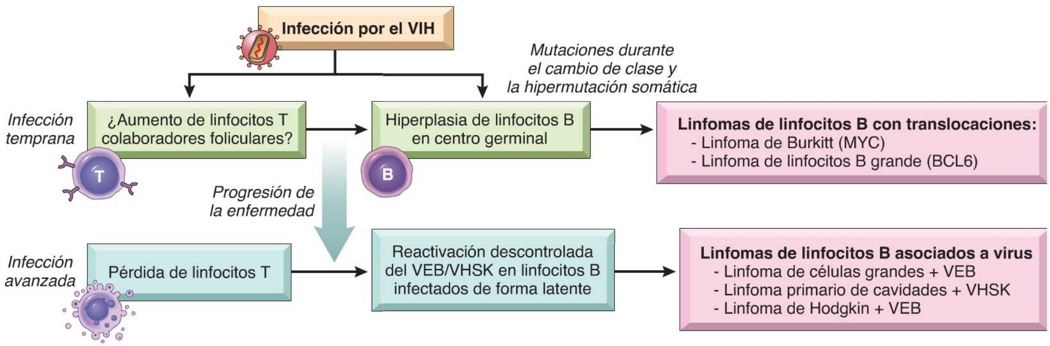


Figura 6-43 Modelo de la patogenia de los linfomas de linfocitos B en la infección por el VIH. La infección por el VIH da lugar a varios cambios que pueden cooperar para producir linfomas de linfocitos B.

control se pierde. Por ello, los pacientes con sida tienen un riesgo alto de sufrir linfomas de linfocitos B muy activos compuestos de células tumorales infectadas por virus oncógenos, en particular el VEB.

En la fase adulta, la mayoría de los sujetos normales están infectados por el VEB. Una vez establecida la inmunidad, el VEB persiste en tales sujetos en forma de infección latente en aproximadamente 1 de cada 100.000 linfocitos B, la mayoría de los cuales tienen un fenotipo de linfocitos B memoria. La activación de tales células, por el antígeno o por citocinas, revitaliza el programa codificado por el VEB de expresión génica que impulsa la proliferación del linfocito B. Los pacientes con sida tienen concentraciones elevadas de varias citocinas, algunas de las cuales, incluida la IL-6, son factores de crecimiento para los linfocitos B. Estos pacientes también muestran una infección crónica por microorganismos patógenos que puede estimular a los linfocitos B. Sin la inmunidad del linfocito T, estos clones infectados y activados por el VEB proliferan y adquieren finalmente nuevas mutaciones somáticas, lo que conduce a su crecimiento como linfomas de linfocitos B que expresan el VEB. Los tumores aparecen a menudo en zonas extraganglionares, como el sistema nervioso central, pero también en el intestino, las órbitas, los pulmones y otros lugares. Los pacientes con sida también tienden a sufrir linfomas infrecuentes que se manifiestan en forma de derrames malignos (también llamados linfomas primarios de cavidades), que se caracterizan porque las células tumorales están habitualmente coinfectadas por el VEB y el VHSK, un ejemplo muy infrecuente de cooperación entre dos virus oncógenos.

- **Hiperplasia de linfocitos B en el centro germinal en el marco de la infección temprana por el VIH.** Como se ha mencionado, incluso con un tratamiento antirretrovírico eficaz, la frecuencia global del linfoma en la población infectada por el VIH permanece elevada, incluso en aquellos con cifras normales de linfocitos T CD4+. Como podría esperarse, la mayoría de los linfomas que surgen en los pacientes con una cifra conservada de linfocitos T CD4 no se asocian al VEB ni al VHSK. ¿Qué explica entonces el riesgo aumentado continuo de linfoma? La respuesta no se conoce, pero puede relacionarse con la profunda hiperplasia de linfocitos B en el centro germinal que tiene lugar pronto en el curso de la infección por el VIH. Recuerde que en los centros germinales, los linfocitos B diversifican sus genes de inmunoglobulinas a través de roturas introducidas en su ADN con la enzima desaminasa inducida por la activación (AID). Este proceso es imperfecto y hay pruebas experimentales que demuestran que la AID puede causar mutaciones en los oncogenes implicados en la formación de linfomas de linfocitos B. Hay que destacar que los tumores de linfocitos B malignos que surgen fuera del marco de un sida completo en los sujetos infectados por el VIH, como el linfoma de Burkitt y el linfoma de linfocitos B grande difuso, se asocian, a menudo, a mutaciones de oncogenes como *MYC* y *BCL6,* portadores de las características moleculares de los «errores» cometidos durante los intentos de cambio de clase de inmunoglobulina y las hipermutaciones somáticas, dos acontecimientos dependientes de la AID que tienen lugar en los linfocitos B del centro germinal. De este modo, la llamativa hiperplasia de los linfocitos B en el centro germinal que se produce al principio de la infección por el VIH puede contribuir a la génesis del linfoma mediante simplemente el aumento del número de linfocitos B «en riesgo» de adquirir posibles acontecimientos iniciadores del linfoma.

También merecen mención otras proliferaciones relacionadas con el VEB. El linfoma de Hodgkin, un tumor de linfocitos B inusual asociado a una respuesta inflamatoria tisular pronunciada (v. capítulo 13), también se produce con mayor frecuencia en los sujetos infectados por el VIH. En casi todos los casos de linfoma de Hodgkin asociado al VIH, las células tumorales características (células de Reed-Sternberg) están infectadas por el VEB. Muchos pacientes infectados por el VIH (pero no todos) y linfoma de Hodgkin tienen un recuento bajo de CD4 en el momento de la presentación de la enfermedad. La infección por el VEB es también responsable de la leucoplasia oral vellosa (proyecciones blancas en la lengua), que se debe a una proliferación de las células escamosas inducida por el VEB en la mucosa oral (v. capítulo 16).

Otros tumores. Además del SK y de los linfomas, los pacientes con sida también tienen una mayor incidencia de carcinoma del cuello uterino y de cáncer anal. Esto se debe, probablemente, a la reactivación del virus del papiloma humano (VPH) latente en el marco de la inmunodepresión. Este virus se asocia íntimamente al carcinoma epidermoide del cuello uterino y sus lesiones precursoras, la displasia cervical y el carcinoma *in situ* (v. capítulos 7 y 22). La displasia cervical asociada al VPH es 10 veces más frecuente en las mujeres infectadas por el VIH que en las no infectadas que acuden a clínicas de planificación familiar. Por ello se recomienda que la exploración ginecológica forme parte del estudio de rutina de las mujeres infectadas por el VIH.

Enfermedad del sistema nervioso central. La afectación del sistema nervioso central es una manifestación frecuente e importante del sida. El 90% de los pacientes muestran algúna afectación neurológica en la necropsia y del 40 al 60% tienen una disfunción neurológica clínica. Es importante que en algunos pacientes las manifestaciones neurológicas sean las únicas o las primeras manifestaciones de la infección por el VIH. Además de las infecciones oportunistas y neoplasias, se producen varios cambios neuropatológicos determinados por el virus. Entre ellas están la meningoencefalitis autolimitada que se produce en el momento de la seroconversión, la meningitis aséptica, la mielopatía vacuolar, las neuropatías periféricas y, con mayor frecuencia, una encefalopatía progresiva denominada en la clínica trastorno neurocognitivo asociado al VIH (v. capítulo 28).

Efecto del tratamiento con fármacos antirretrovíricos sobre el curso clínico de la infección por el VIH. La llegada de los nuevos fármacos antirretrovíricos dirigidos contra la transcriptasa inversa, la proteasa y la integrasa del virus ha cambiado la cara clínica del sida. Estos fármacos se administran en combinación para reducir la aparición de mutantes que desarrollen resistencias a cualquiera de ellos; los regímenes terapéuticos se denominan con frecuencia *tratamiento antirretrovírico de gran actividad (TARGA)* o *tratamiento antirretrovírico combinado.* Se han obtenido unos 25 fármacos antirretrovíricos pertenecientes a seis clases diferentes de fármacos para el tratamiento de la infección por el VIH. Cuando se utiliza una combinación de al menos tres fármacos eficaces en un paciente motivado y cumplidor, la replicación del VIH se reduce a valores inferiores a los de detección (< 50 copias ARN por mililitro) y permanece así indefinidamente (mientras el paciente cumpla el tratamiento). Incluso cuando surge un virus resistente a un fármaco, hay varias opciones de segunda y tercera línea para combatir al virus. Una vez que se ha suprimido el virus, se detiene la pérdida progresiva de linfocitos T CD4+. A lo largo de un período de varios años, el número de linfocitos T CD4+ aumenta lentamente y a

menudo vuelve a un valor normal. Con el uso de estos fármacos, en EE. UU., la cifra de muertes anuales por sida ha disminuido de su máximo de 16 a 18 por 100.000 personas en 1995-1996 a menos de 4 por 100.000. Muchos trastornos asociados al sida, como las infecciones oportunistas por *P. jiroveci* y el sarcoma de Kaposi, son ahora muy infrecuentes. El tratamiento antirretrovírico eficaz ha reducido la transmisión del virus, especialmente de las madres infectadas a los recién nacidos. Sin embargo, debido a la reducida mortalidad, más personas están viviendo con el VIH y, dado que no carecen del virus, hay miedo a que el riesgo de propagación de la infección pueda aumentar si la vigilancia se relaja. De hecho, hay pruebas convincentes de que incluso los pacientes tratados que permanecen asintomáticos, con virus prácticamente indetectables en el plasma durante años, sufren una infección activa si suspenden el tratamiento.

A pesar de estas mejoras espectaculares, han aparecido varias nuevas complicaciones asociadas a la infección por el VIH y su tratamiento. Algunos pacientes con una enfermedad avanzada que han recibido tratamiento antirretrovírico sufren un deterioro clínico paradójico durante el período de recuperación del sistema inmunitario. Esto se produce a pesar de un aumento de los recuentos de linfocitos T CD4+ y un descenso de la carga vírica. Este trastorno se ha denominado *síndrome inflamatorio por reconstitución inmunitaria*. Se desconoce su base, pero se ha propuesto que se debe a una respuesta del anfitrión mal regulada a la elevada carga antigénica persistente de microbios. Una complicación más importante del uso prolongado de TARGA son los efectos adversos de los fármacos. Entre ellos están la lipoatrofia (pérdida de la grasa facial), la lipoacumulación (exceso de depósito graso en la zona central), la elevación de los lípidos, la resistencia a la insulina, la neuropatía periférica y la enfermedad cardiovascular, renal y hepática aceleradas. Finalmente, la morbilidad no asociada al sida es mucho más frecuente que la morbilidad clásica asociada al sida en los pacientes tratados con TARGA durante mucho tiempo. Las principales causas de morbilidad son el cáncer y la enfermedad cardiovascular, renal y hepática aceleradas. El mecanismo de estas complicaciones no relacionadas con el sida no se conoce, pero podrían intervenir la inflamación persistente y la disfunción del linfocito T.

MORFOLOGÍA

Los cambios anatómicos en los tejidos (con la excepción de las lesiones en el encéfalo) no son específicos ni diagnósticos. Las características anatomopatológicas frecuentes del sida son las infecciones oportunistas, el SK y los linfomas B. La mayoría de estas lesiones se exponen en otro lugar, porque también ocurren en sujetos que no tienen la infección por el VIH. Las lesiones en el sistema nervioso central se describen en el capítulo 28.

Las muestras de biopsias procedentes de ganglios linfáticos aumentados de tamaño en las primeras fases de la infección por el VIH revelan una hiperplasia acentuada de folículos de linfocitos B. Los folículos están aumentados de tamaño y a menudo toman formas serpiginosas inusuales. Las zonas del manto que rodean a los folículos están atenuadas y los centros germinales invaden las zonas de los linfocitos T interfoliculares. Esta hiperplasia de linfocitos B es el reflejo morfológico de la activación policlonal del linfocito B y de la hipergammaglobulinemia observada en los sujetos infectados por el VIH.

Con la progresión de la enfermedad, el frenesí de proliferación del linfocito B cesa y da paso a un patrón de involución linfocítica acentuada. Los ganglios linfáticos se vacían de linfocitos y la red organizada de células dendríticas foliculares se rompe. Los centros germinales pueden incluso hialinizarse. Durante este estado avanzado, la carga vírica de los ganglios se reduce, en parte por la rotura de las células dendríticas foliculares. Estos ganglios linfáticos «quemados» están atrofiados y son pequeños, y pueden albergar numerosos microorganismos patógenos oportunistas, a menudo dentro de los macrófagos. Debido a la inmunodepresión profunda, la respuesta inflamatoria a las infecciones en los ganglios linfáticos y en zonas extraganglionares puede ser escasa o atípica. Por ejemplo, las micobacterias pueden no inducir la formación de granulomas, porque hay una deficiencia de linfocitos CD4+. En los ganglios linfáticos de aspecto vacío y en otros órganos, la presencia de microorganismos infecciosos puede no ser fácil de ver sin tinciones especiales. Como podría esperarse, la involución linfocítica no se limita a los ganglios; en las últimas fases del sida, el bazo y el timo también se convierten en «terreno yermo» prácticamente desprovisto de linfocitos.

A pesar de los espectaculares avances en nuestro conocimiento de la infección por el VIH, el pronóstico a largo plazo de los pacientes con sida sigue siendo sombrío. Aunque con un tratamiento farmacológico eficaz la mortalidad se ha reducido en EE. UU., los pacientes tratados aún portan ADN vírico en sus tejidos linfoides. ¿Puede haber curación con un virus persistente? Aunque se ha hecho un esfuerzo considerable para obtener una vacuna, sigue habiendo muchos obstáculos a que la profilaxis con una vacuna se haga una realidad. Los análisis moleculares han revelado un grado alarmante de variación en los virus aislados de los pacientes; esto dificulta de forma extrema la producción de una vacuna. Esfuerzos recientes se han centrado en la producción de anticuerpos contra porciones relativamente invariantes de las proteínas del VIH. La tarea de obtener una vacuna eficaz se complica por el hecho de que no se conocen completamente los correlatos de la protección inmunitaria. En la actualidad, por tanto, la prevención, las medidas de salud pública y los fármacos antirretrovíricos siguen siendo las piedras angulares de la lucha contra el sida.

CONCEPTOS CLAVE

Patogenia y curso de la infección por el VIH y del sida

- Entrada del virus en las células: requiere el CD4 y correceptores, que son receptores para quimiocinas; implica la unión de la gp120 vírica y la fusión con la célula mediada por la proteína gp41 vírica; las principales dianas celulares son los linfocitos T CD4+ colaboradores, los macrófagos y las DC.
- Replicación vírica: el genoma provirus se integra en el ADN de la célula del anfitrión; la expresión de los genes víricos la desencadenan estímulos que activan a las células infectadas (p. ej., microbios infecciosos, citocinas producidas durante las respuestas inmunitarias normales).
- Progresión de infección: infección aguda de los linfocitos T y DC de las mucosas; viremia con diseminación del virus; infección latente de las células en el tejido linfoide; continuación de la replicación vírica y pérdida progresiva de linfocitos T CD4+.
- Mecanismos de la inmunodeficiencia:
  - Pérdida de linfocitos T CD4+: muerte del linfocito T durante la replicación vírica y la gemación (como en otras infecciones citopáticas); apoptosis como resultado del estímulo crónico; reducción de la producción tímica; defectos funcionales.
  - Funciones defectuosas del macrófago y la DC.
  - Destrucción de la arquitectura de los tejidos linfoides (tardío).
- Las manifestaciones clínicas del sida comprenden las infecciones oportunistas, los tumores como los linfomas del linfocito B y las anomalías del SNC.

Amiloidosis

La amiloidosis es un trastorno asociado a varias enfermedades hereditarias e inflamatorias en las que el depósito extracelular de proteínas fibrilares es responsable del daño tisular y de la afectación funcional. Estas fibrillas anómalas se producen por la agregación de proteínas mal plegadas (que son solubles en su configuración plegada normal). Los depósitos fibrilares se unen a varios proteoglucanos y glucosaminoglucanos, incluidos el sulfato de heparano y el sulfato de dermatano, y a proteínas plasmáticas, sobre todo el componente del amiloide P sérico (SAP). La presencia de grupos azúcar cargados abundantes en estas proteínas adsorbidas da a los depósitos características tintoriales que se consideraban parecidas a las del almidón (amilosa). Por tanto, los depósitos se denominaron *amiloide,* un nombre firmemente arraigado a pesar de saber que los depósitos no se relacionan con el almidón.

El amiloide se deposita en el espacio extracelular en varios tejidos y órganos del cuerpo en diversos marcos clínicos. Debido a que el depósito de amiloide aparece de forma insidiosa y a veces misteriosa, su reconocimiento clínico depende, al final, de la identificación morfológica de esta sustancia distintiva en muestras de biopsia adecuadas. Con el microscopio óptico y las tinciones con hematoxilina y eosina, el amiloide aparece como una sustancia extracelular amorfa, eosinófila e hialina. *Con la acumulación progresiva, invade las células adyacentes y produce su atrofia por presión.* Para diferenciar el amiloide de otros materiales hialinos (p. ej., colágeno, fibrina) se usan varias técnicas histoquímicas, que se describirán después. Quizás la utilizada más ampliamente es la tinción con rojo Congo, que con luz ordinaria da un color rojo a los depósitos tisulares, pero mucho más llamativa y específica es la birrefringencia verde del amiloide teñido cuando se observa con un microscopio con luz polarizada (v. más adelante).

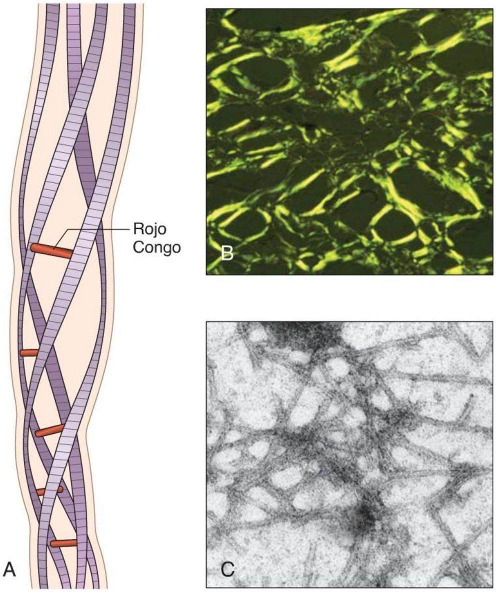


Figura 6-44 Estructura del amiloide. **A**. Esquema de una fibra de amiloide que muestra cuatro fibrillas (puede haber hasta seis en cada fibra) enrolladas entre sí con la unión regularmente espaciada del pigmento rojo Congo. **B.** Tinción con rojo Congo que muestra la birrefringencia verde manzana con luz polarizada, una característica diagnóstica del amiloide. **C.** Microfotografía electrónica de fibrillas de amiloide de 7,5 a 10 nm. (Tomado de Merlini G, Bellotti V: Molecular mechanisms of amyloidosis. N Engl J Med 2003;349:583-596, con autorización de la Massachusetts Medical Society.)

Propiedades de las proteínas de amiloide

Aunque todos los depósitos de amiloide tienen un aspecto y unas características tintoriales parecidas, el amiloide no es una única entidad química. De hecho, más de 20 (en el último recuento, 23) proteínas diferentes pueden agregarse y formar fibrillas con el aspecto del amiloide. Hay tres formas bioquímicas principales y varias secundarias, que se depositan a través de diferentes mecanismos patogénicos. Por tanto, la amiloidosis no debe considerarse una sola enfermedad; en cambio, es un grupo de enfermedades que tienen en común el depósito de proteínas con un aspecto similar. En el corazón de la similitud morfológica está la organización física notablemente uniforme de la proteína de amiloide, que consideraremos primero.

Naturaleza física del amiloide. Con microscopia electrónica, todos los tipos de amiloide consisten en fibrillas continuas no ramificadas con un diámetro de aproximadamente 7,5 a 10 nm. La cristalografía con rayos X y la espectroscopia con infrarrojos demuestran una conformación en hoja β plegada característica (fig. 6-44). Esta conformación se observa independientemente del marco clínico o de la composición química, y es responsable de la tinción distintiva con rojo Congo y de la birrefringencia del amiloide.

Naturaleza química del amiloide. Aproximadamente el 95% del material de amiloide consta de proteínas fibrilares, y el 5% restante es el componente P y otras glucoproteínas. Las tres formas más frecuentes del amiloide son las siguientes:

- **La proteína AL (cadena ligera de amiloide) está compuesta por cadenas ligeras completas de inmunoglobulina, el fragmento amino terminal de las cadenas ligeras o ambos.** La mayoría de las proteínas AL analizadas están compuestas de cadenas ligeras λ o de sus fragmentos, en algunos casos hay cadenas κ. La proteína fibrilar del amiloide de tipo AL se produce a partir de cadenas ligeras de Ig libres secretadas por una población monoclonal de células plasmáticas, y su depósito se asocia a ciertas formas de tumores de células plasmáticas (v. capítulo 13).
- **El tipo AA (asociado al amiloide) de proteína fibrilar de amiloide deriva de una proteína única diferente a la Ig que produce el hígado.** Tiene una masa molecular de 8.500 y consta de 76 aminoácidos. Las fibrillas AA derivan de la proteólisis de un precursor mayor (12.000 Da) en el suero llamada proteína SAA (asociado al amiloide sérico) que sintetiza el hígado y circula unido a lipoproteínas de densidad alta. La producción de la proteína SAA aumenta en los estados inflamatorios como parte de la respuesta de fase aguda; por tanto, esta forma de amiloidosis se asocia a la inflamación crónica y se llama a menudo *amiloidosis secundaria.*
- **La proteína amiloide β (Aβ) constituye el núcleo de las placas cerebrales que se encuentran en la enfermedad de Alzheimer,** así como del amiloide depositado en las paredes de los vasos sanguíneos cerebrales en los sujetos con esta enfermedad. La proteína Aβ es un péptido de 4.000 Da que deriva de la proteólisis de una glucoproteína transmembrana mucho mayor, llamada *proteína precursora del amiloide.* Esta forma de amiloide se expone en el capítulo 28.

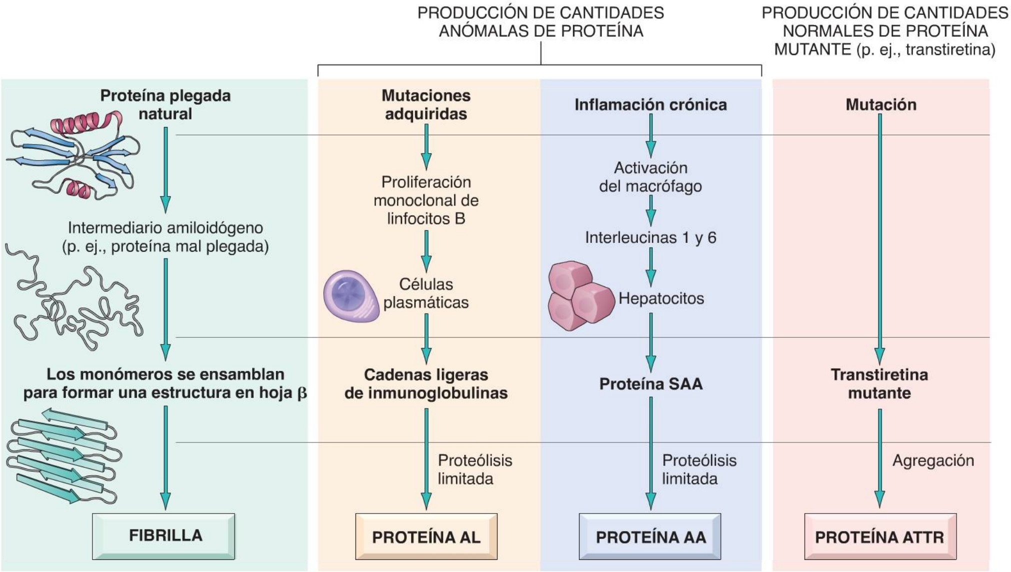


Figura 6-45 Esquema de la patogenia de la amiloidosis que muestra los mecanismos propuestos de depósito subyacente de las principales formas de fibrillas de amiloide.

Como se mencionó, otras muchas proteínas con una composición bioquímica distinta pueden depositarse como amiloide en diversos marcos clínicos. Entre estas causas menos frecuentes de amiloidosis, las proteínas implicadas más a menudo son las siguientes:

- La *transtiretina (TTR)* es una proteína sérica normal que liga a la tiroxina y al retinol y los transporta. Varias formas mutadas de la TTR (y sus fragmentos) se depositan en un grupo de trastornos de origen génico denominados polineuropatías amiloideas familiares. La TTR normal también se deposita en el corazón de los sujetos mayores (amiloidosis sistémica senil).
- La *microglobulina β_2*, un componente de las moléculas del CPH de la clase I y una proteína sérica normal, se ha identificado como la subunidad fibrilar del amiloide (Aβ_2m) en la amiloidosis que complica el curso de los pacientes en hemodiálisis crónica.
- En una minoría de los casos de enfermedad por priones del sistema nervioso central, las *proteínas de los priones* mal plegadas se agregan en el espacio extracelular y adquieren las características estructurales y tintoriales de la proteína del amiloide.
- Además, otros componentes secundarios están siempre presentes en el amiloide. Entre ellas están el componente P del amiloide sérico, proteoglucanos y glucosaminoglucanos muy sulfatados. La proteína del amiloide P sérico puede contribuir al depósito de amiloide, estabilizando las fibrillas y reduciendo su eliminación.

Patogenia y clasificación de la amiloidosis

La amiloidosis se debe al plegamiento anómalo de proteínas, que se hacen insolubles, se agregan y se depositan en forma de fibrillas en los tejidos extracelulares. Normalmente, las proteínas mal plegadas se degradan dentro de las células en los proteosomas o fuera de ellas por la acción de los macrófagos. Parece que en la amiloidosis, estos mecanismos de control de calidad fallan, lo que lleva a la acumulación de una proteína mal plegada fuera de las células. Las proteínas que forman el amiloide se dividen en dos categorías generales (fig. 6-45): 1) proteínas normales que tienen una tendencia hereditaria a plegarse de forma inadecuada, se asocian y forman fibrillas, y así lo hacen cuando se producen en cantidades aumentadas, y 2) proteínas mutantes que tienden al plegamiento inadecuado y a su posterior agregación. Los mecanismos de depósito de diferentes tipos de amiloide se expondrán junto con la clasificación.

Dado que una forma bioquímica de amiloide (p. ej., AA) puede asociarse al depósito de amiloide en diversos marcos clínicos, seguiremos una clasificación bioquímico-clínica combinada en nuestra exposición (tabla 6-17). El amiloide puede ser *sistémico* (generalizado), afectando a varios sistemas orgánicos, o *localizado,* cuando los depósitos se limitan a un solo órgano, como el corazón.

En los ámbitos clínicos, el patrón sistémico, o generalizado, se subclasifica en *amiloidosis primaria,* cuando se asocia a algún trastorno de células plasmáticas, o *amiloidosis secundaria,* cuando se produce como complicación de un proceso inflamatorio crónico o destructivo de tejidos subyacente. La *amiloidosis hereditaria* o *familiar* constituye un grupo separado, aunque heterogéneo, con varios patrones distintos de afectación orgánica.

Amiloidosis primaria: trastornos de células plasmáticas asociados a la amiloidosis. El amiloide en esta categoría tiene habitualmente una distribución sistémica y es de tipo AL. Con aproximadamente 2.000 a 3.000 casos nuevos cada año en EE. UU., esta es la forma más frecuente de amiloidosis. En todos los casos, el trastorno se debe a una proliferación clonal de células plasmáticas que sintetizan una Ig que tiende a formar amiloide debido a sus propiedades fisicoquímicas intrínsecas. La mejor definida es la aparición de la ami-

Tabla 6-17 Clasificación de la amiloidosis

Categoría clínica y anatomopatológica	Enfermedades asociadas	Proteína fibrilar principal	Proteína precursora con relación química
Amiloidosis sistémica (generalizada)			
Discrasia del inmunocito con amiloidosis (amiloidosis sistémica)	Mieloma múltiple y otras proliferaciones monoclonales de células plasmáticas	AL	Cadenas ligeras de inmunoglobulina, sobre todo de tipo λ
Amiloidosis sistémica reactiva (amiloidosis secundaria)	Trastornos inflamatorios crónicos	AA	SAA
Amiloidosis asociada a la hemodiálisis	Insuficiencia renal crónica	$A\beta_2m$	Microglobulina β_2
Amiloidosis hereditaria			
Fiebre mediterránea familiar		AA	SAA
Neuropatías amiloidóticas familiares (varios tipos)		ATTR	Transtiretina
Amiloidosis senil sistémica		ATTR	Transtiretina
Amiloidosis localizada			
Cerebral senil	Enfermedad de Alzheimer	Aβ	APP
Endocrina	Diabetes de tipo 2		
Carcinoma medular de tiroides		A Cal	Calcitonina
Islotes de Langerhans		AIAPP	Péptido amiloide del islote
Amiloidosis auricular aislada		AANF	Factor natriurético auricular

loidosis sistémica en el 5 al 15% de los sujetos con mieloma múltiple, un tumor de células plasmáticas caracterizado por múltiples lesiones osteolíticas por todo el sistema esquelético (v. capítulo 13). Las células plasmáticas malignas sintetizan cantidades anómalas de una sola Ig (gammapatía monoclonal), produciendo un pico de proteína M (mieloma) en la electroforesis sérica. Además de la síntesis de moléculas de Ig completas, las células plasmáticas malignas secretan a menudo cadenas ligeras κ o λ libres y no pareadas (lo que se denomina *proteína de Bence Jones*). Estas pueden encontrarse en el suero y debido a su pequeño tamaño molecular, las proteínas de Bence Jones se excretan y concentran en la orina. En la amiloidosis primaria, las cadenas ligeras libres no solo están en el suero y en la orina, sino que también se depositan en los tejidos como amiloide. Debe señalarse, sin embargo, que la gran mayoría de los pacientes con mieloma que tienen cadenas ligeras libres en el suero y en la orina no sufren amiloidosis. Está claro que no todas las cadenas ligeras libres tienen las mismas posibilidades de producir amiloide, y se cree que el *potencial amiloidógeno* de cualquier cadena ligera particular está determinado en gran medida por su secuencia específica de aminoácidos.

La mayoría de las personas con amiloide AL no presentan un mieloma múltiple clásico ni ninguna otra neoplasia manifiesta de linfocitos B; estos casos se han clasificado tradicionalmente como amiloidosis primaria, porque sus características clínicas derivan de los efectos del depósito de amiloide sin ninguna enfermedad asociada. En casi todos estos casos, sin embargo, pueden encontrarse inmunoglobulinas monoclonales, cadenas ligeras libres o ambas en el suero o en la orina. La mayoría de estos pacientes tienen también incrementos moderados del número de células plasmáticas en la médula ósea, que secretan probablemente los precursores de la proteína AL. De este modo, estos pacientes tienen una proliferación subyacente policlonal de células plasmáticas *(gammapatía monoclonal),* en la que la manifestación predominante es la producción de una proteína anómala, en lugar de la producción de masas tumorales.

Amiloidosis sistémica reactiva. Los depósitos de amiloide en este patrón tienen una distribución sistémica y están compuestos de proteína AA. Esta categoría se denominaba antes *amiloidosis secundaria,* porque era secundaria a un trastorno inflamatorio asociado a las células plasmáticas. En algún momento, la tuberculosis, las bronquiectasias y la osteomielitis crónica fueron los trastornos subyacentes más importantes, pero con la llegada de la quimioterapia antimicrobiana eficaz ha disminuido la importancia de estos trastornos. Ahora es más frecuente que la amiloidosis sistémica reactiva complique la artritis reumatoide, otros trastornos del tejido conjuntivo como la espondilitis anquilosante y la enfermedad inflamatoria intestinal, en particular la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa. Entre estos trastornos asociados con mayor frecuencia está la artritis reumatoide. La amiloidosis aparece aproximadamente en el 3% de los pacientes con artritis reumatoide y tiene relevancia clínica en la mitad de los afectados. Los consumidores de heroína que se inyectan la droga por vía subcutánea también tienen una cifra elevada de amiloidosis AA generalizada. Las infecciones cutáneas crónicas asociadas al «engrosamiento cutáneo» de los opiáceos parecen responsables de la amiloidosis. La amiloidosis sistémica reactiva también puede aparecer asociada a tumores sólidos, entre los más frecuentes están el carcinoma de células renales y el linfoma de Hodgkin.

En esta forma de amiloidosis, la síntesis de SAA por las células hepáticas la estimulan citocinas como la IL-6 y la IL-1, que se producen durante la inflamación; de este modo, la inflamación prolongada lleva a una elevación mantenida de las concentraciones de SAA. Sin embargo, el aumento de la producción de SAA no es por sí mismo suficiente para el depósito de amiloide. Hay dos posibles explicaciones para esto. De acuerdo con un punto de vista, el SAA se degrada normalmente a productos finales solubles por la acción de enzimas derivadas del monocito. Es concebible que los sujetos que sufran la amiloidosis tengan un defecto enzimático que dé lugar a un catabolismo incompleto del SAA, lo que genera moléculas de AA insolubles. Desde otro punto de vista, una anomalía estructural determinada por mecanismos génicos en la molécula de SAA puede hacerla resistente a la degradación por los macrófagos.

Amiloidosis heredofamiliar. Se han descrito varias formas familiares de amiloidosis. La mayoría de ellas son infrecuentes y se dan en zonas geográficas limitadas. La más frecuente y la mejor estudiada es un trastorno autosómico recesivo llamado *fiebre mediterránea familiar.* Este es un síndrome «autoinflamatorio» asociado a una producción excesiva de la citocina IL-1 en respuesta a estímulos inflamatorios. Se caracteriza por crisis de fiebre acompañados de una inflamación de las superficies serosas, incluidos el peritoneo, la pleura y la sinovial. El gen de la fiebre mediterránea familiar codifica una proteína llamada *pirina* (por su relación con la fiebre), que forma parte de un complejo de proteínas que regulan las reacciones inflamatorias a través de la producción de citocinas proinflamatorias (v. capítulo 3). Este trastorno se encuentra, sobre todo, en sujetos de origen armenio, judío sefardí y árabe. Se asocia a veces a una amiloidosis generalizada. Las proteínas fibrilares de amiloide se componen de proteínas AA, lo que indica que esta forma de amiloidosis se relaciona con brotes recurrentes de inflamación.

Al contrario que la fiebre mediterránea familiar, un grupo de trastornos autosómicos dominantes familiares se caracterizan por el depósito de amiloide, sobre todo en los nervios periféricos y autónomos. Estas polineuropatías amiloidóticas familiares se han descrito en diferentes partes del mundo. Como se mencionó antes, en todos estos trastornos génicos, las fibrillas están compuestas de TTR mutantes. En estos trastornos, los TTR se depositan en las fibrillas de amiloide, porque parece que alteraciones estructurales determinadas por mecanismos génicos vuelven a los TTR proclives a un plegado inadecuado y a la agregación, y resistentes a la proteólisis.

Amiloidosis asociada a la hemodiálisis. Los pacientes sometidos a hemodiálisis de forma prolongada por una insuficiencia renal pueden sufrir una amiloidosis como resultado del depósito de microglobulina β_2. Esta proteína está presente en altas concentraciones en el suero de las personas con una enfermedad renal, y en el pasado se retenía en la circulación, porque no podía filtrarse a través de las membranas de diálisis. Los pacientes se presentaban a veces con un síndrome de túnel del carpo debido al depósito de microglobulina β_2. Con los nuevos filtros de diálisis, la incidencia de esta complicación se ha reducido de forma sustancial.

Amiloidosis localizada. A veces, los depósitos de amiloide se limitan a un solo órgano o tejido sin afectación de ninguna otra parte del cuerpo. Los depósitos pueden producir masas nodulares detectables a simple vista o ser evidentes solo con microscopia. Los depósitos nodulares de amiloide suelen encontrarse en el pulmón, la laringe, la piel, la vejiga urinaria, la lengua y la región periocular. Con frecuencia hay infiltrados de linfocitos y de células plasmáticas en la periferia de estas masas de amiloide. Al menos en algunos casos, el amiloide está constituido por proteína AL y puede, por tanto, representar una forma localizada de amiloide derivado de la célula plasmática.

Amiloide endocrino. Pueden encontrarse depósitos microscópicos de amiloide localizado en ciertos tumores endocrinos, como el carcinoma medular de tiroides, los tumores de las células de los islotes del páncreas, los feocromocitomas y los carcinomas indiferenciados del estómago y en los islotes de Langerhans de los sujetos con diabetes mellitus de tipo 2. En estos marcos, las proteínas amiloidógenas parecen derivar de hormonas polipeptídicas (p. ej., carcinoma medular) o de proteínas únicas (p. ej., polipéptido amiloide de islote). En los carcinomas medulares de tiroides, la presencia de amiloide es una característica diagnóstica esencial.

Amiloide del envejecimiento. Varias formas bien definidas de depósito de amiloide se producen con el envejecimiento. La *amiloidosis sistémica senil* se refiere al depósito sistémico de amiloide en los pacientes ancianos (habitualmente de 70 a 80 años). Debido a la afectación dominante y de la disfunción relacionada del corazón, esta forma se ha denominado antes *amiloidosis cardíaca senil.* Los pacientes sintomáticos acuden con una miocardiopatía restrictiva y arritmias (v. capítulo 12). El amiloide en esta forma deriva de la TTR normal. Además de la amiloidosis sistémica senil esporádica, se ha reconocido otra forma, que afecta, sobre todo, al corazón, que se debe al depósito de una forma mutante de TTR. Aproximadamente el 4% de la población de raza negra en EE. UU. expresa esta forma mutante de TTR, y se ha identificado una miocardiopatía en pacientes homocigóticos y heterocigóticos. La prevalencia precisa de pacientes con esta mutación que sufre una cardiopatía sintomática es desconocida.

MORFOLOGÍA

No hay patrones constantes ni distintivos de distribución orgánica ni tisular de los depósitos de amiloide en ninguna de las categorías citadas. No obstante, pueden hacerse algunas generalizaciones. En la amiloidosis secundaria a trastornos inflamatorios crónicos, los riñones, el hígado, el bazo, los ganglios linfáticos, las suprarrenales y el tiroides, así como muchos otros tejidos, se afectan de forma característica. Aunque la amiloidosis asociada a las proliferaciones de células plasmáticas no puede distinguirse de forma fiable de la forma secundaria por su distribución orgánica, afecta más a menudo al corazón, el tubo digestivo, las vías respiratorias, los nervios periféricos, la piel y la lengua. La localización de los depósitos de amiloide en los síndromes hereditarios es variada. En la fiebre mediterránea familiar, la amiloidosis puede ser generalizada, afectando a los riñones, los vasos sanguíneos, el bazo, las vías respiratorias y (en pocas ocasiones) el hígado. La localización del amiloide en el resto de los síndromes hereditarios puede inferirse de la designación de estas entidades.

Cualquiera que sea el trastorno clínico, la amiloidosis puede o no ser aparente en el examen macroscópico. Cuando el amiloide se acumula en grandes cantidades, el órgano aumenta de tamaño con frecuencia y el tejido aparece gris, con una consistencia firme y cérea. **En el estudio histológico, el depósito de amiloide siempre es extracelular y empieza entre las células,** a menudo junto a las membranas basales (fig. 6-46*A*). A medida que se acumula el amiloide, afecta a las células, y las rodea y destruye con el tiempo. En la forma asociada a la proliferación de células plasmáticas, los depósitos perivasculares y vasculares son frecuentes.

El diagnóstico histológico del amiloide se basa casi completamente en sus características tintoriales. La técnica de tinción más frecuente utiliza el rojo Congo, que, con luz ordinaria, aporta un color rosado o rojo a los depósitos de amiloide. Con luz polarizada, el amiloide teñido con rojo Congo muestra una birrefringencia llamada verde manzana (fig. 6-46*B*). Esta reacción la comparten todas las formas de amiloide y se debe a la configuración en hoja β plegada de las fibrillas de amiloide. La confirmación puede obtenerse mediante microscopia electrónica, que revela fibrillas finas amorfas sin ninguna orientación. Los tipos AA, AL y ATTR de amiloide también pueden distinguirse por tinciones inmunohistoquímicas específicas.

El patrón de afectación orgánica en diferentes formas clínicas de amiloidosis es variable.

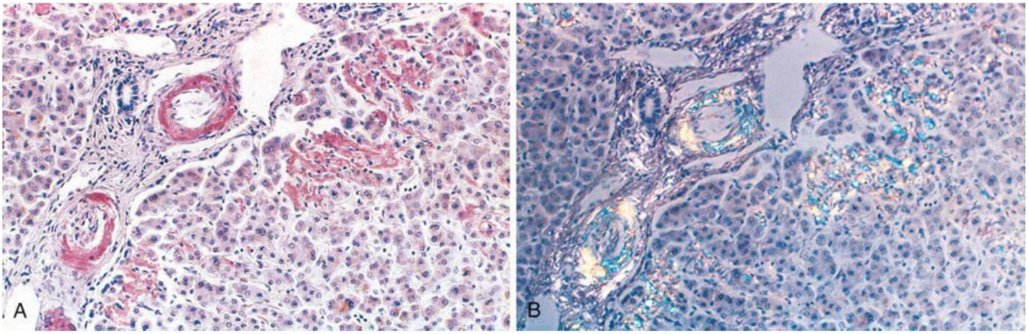


Figura 6-46 Amiloidosis. **A**. Sección del hígado teñida con rojo Congo que revela depósitos rojizos de amiloide en las paredes de los vasos sanguíneos y a lo largo de los sinusoides. **B.** Obsérvese la birrefringencia amarillo verdosa de los depósitos cuando se observan con un microscopio con luz polarizada. (Por cortesía del Dr. Trace Worrell y Sandy Hinton, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, Texas.)

Riñón. La amiloidosis del riñón es la más frecuente y, en potencia, la forma más grave de afectación orgánica. A simple vista, los riñones pueden ser de un tamaño y color normales, o, en los casos avanzados, pueden contraerse debido a la isquemia causada por el estrechamiento vascular inducido por el depósito de amiloide dentro de las paredes arteriales y arteriolares.

En el estudio histológico, el amiloide se deposita, sobre todo, en los glomérulos, pero también pueden afectarse el tejido peritubular intersticial, las arterias y las arteriolas. Los depósitos glomerulares aparecen primero en forma de engrosamientos sutiles de la matriz mesangial, acompañados habitualmente de un ensanchamiento desigual de las membranas basales de los capilares glomerulares. Con el tiempo, los depósitos mesangiales y los depósitos a lo largo de las membranas basales causan un estrechamiento capilar y una distorsión de los ovillos vasculares glomerulares. Con la progresión de la amiloidosis glomerular, las luces capilares se obliteran y los glomérulos obsolescentes se llenan de masas confluentes de haces anchos entrelazados de amiloide (fig. 6-47).

Bazo. La amiloidosis esplénica puede no verse a simple vista o provocar una esplenomegalia de moderada a acentuada (hasta 800 g). Por razones completamente misteriosas, se observan dos patrones de depósito. En uno de ellos, los depósitos se limitan, en gran medida, a los folículos esplénicos, lo que produce unos gránulos similares a la tapioca en la inspección a simple vista, lo que se denomina bazo sagú. En el otro patrón, el amiloide afecta a las paredes de los senos esplénicos y a la estructura de tejido conjuntivo en la pulpa roja. La fusión de los primeros depósitos da lugar a zonas grandes en forma de mapa de amiloidosis, creando lo que se ha denominado bazo lardáceo.

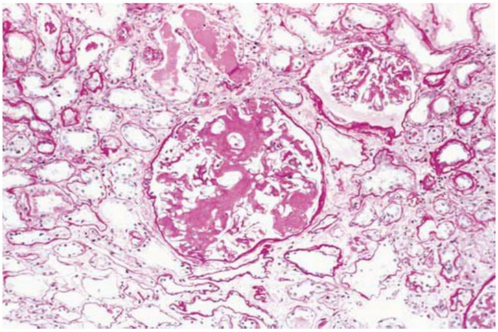


Figura 6-47 Amiloidosis renal. La arquitectura glomerular está casi completamente obliterada por la acumulación masiva de amiloide.

Hígado. Los depósitos pueden no verse a simple vista o producir una hepatomegalia de moderada a acentuada. El amiloide aparece en primer lugar en el espacio de Disse y después afecta progresivamente a las células parenquimatosas hepáticas y sinusoides adyacentes (v. fig. 6-46). Con el tiempo se producen la deformidad, la atrofia por presión y la desaparición de los hepatocitos, lo que produce la sustitución total de grandes zonas del parénquima hepático. Son frecuentes la afectación vascular y los depósitos en las células de Kupffer. La función hepática normal se conserva habitualmente a pesar, a veces, de una afectación bastante importante del hígado.

Corazón. La amiloidosis cardíaca (v. capítulo 12) puede producirse en cualquier forma de amiloidosis sistémica. También es el principal órgano afectado en la amiloidosis sistémica senil. El corazón puede aumentar de tamaño y mostrarse duro, pero, más a menudo, no muestra cambios significativos en la inspección a simple vista. En el estudio histológico, los depósitos empiezan en forma de acumulaciones subendocárdicas focales y dentro del miocardio entre las fibras musculares. La expansión de estos depósitos miocárdicos produce finalmente una atrofia por presión de las fibras miocárdicas. Cuando los depósitos de amiloide son subendocárdicos, el sistema de conducción puede dañarse, lo que es responsable de las anomalías electrocardiográficas observadas en algunos pacientes.

Otros órganos. Los depósitos nodulares en la lengua pueden causar una macroglosia, lo que da lugar a la designación de amiloide formador de tumores de la lengua. La vía respiratoria puede afectarse de forma focal o difusa desde la laringe hacia los bronquíolos más pequeños. Como se mencionó antes, se encuentra una forma distinta de amiloide en los encéfalos de los pacientes con enfermedad de Alzheimer. Puede estar presente en las llamadas placas, así como en los vasos sanguíneos (v. capítulo 28). La amiloidosis de los nervios periféricos y autónomos es una característica de varias neuropatías amiloidóticas familiares. Los depósitos de amiloide en los pacientes en hemodiálisis de larga evolución son más llamativos en el ligamento del carpo en la muñeca, lo que provoca una compresión del nervio mediano (síndrome del túnel del carpo). Estos pacientes también pueden mostrar depósitos amiloides extensos en las articulaciones.

Características clínicas. La amiloidosis puede encontrarse como un cambio anatómico insospechado, que no produce manifestaciones clínicas, o puede causar problemas clínicos graves e incluso la muerte. Los síntomas dependen de la magnitud de los depósitos y de los lugares u órganos afectados. Las manifestaciones clínicas son, a menudo, al principio completamente inespecíficas, como la debilidad, la pérdida de peso, el mareo o el síncope. Más tarde aparecen hallazgos algo más específicos, que más a menudo se relacionan con la afectación renal, cardíaca y digestiva.

La *afectación renal* da lugar a una proteinuria que puede ser lo suficientemente grave para causar un síndrome nefrótico (v. capítulo 20). La obliteración progresiva de los glomérulos en los casos avanzados lleva, finalmente, a la insuficiencia renal y la uremia. La insuficiencia renal es una causa frecuente de muerte. La *amiloidosis cardíaca* puede presentarse en forma de una insuficiencia cardíaca congestiva de evolución lenta. Los aspectos más importantes de la amiloidosis cardíaca son los trastornos de conducción y las arritmias, que pueden resultar mortales. En ocasiones, la amiloidosis cardíaca produce un patrón de miocardiopatía restrictiva y simula una pericarditis constrictiva crónica (v. capítulo 12). La *amiloidosis digestiva* puede ser completamente asintomática o puede presentarse de diversas formas. La amiloidosis de la lengua puede causar un aumento de tamaño y una falta de elasticidad tan importante que dificulta el habla y la deglución. Los depósitos en el estómago y el intestino pueden llevar a la malabsorción, la diarrea y los trastornos de la digestión. La *amiloidosis vascular* causa una fragilidad vascular que puede conducir a las hemorragias, a veces masivas, que pueden ser espontáneas o seguir a un traumatismo en apariencia trivial. Además, en algunos casos, el amiloide AL se une al factor X, un factor de la coagulación crucial, y lo inactiva, lo que conduce a un trastorno hemorrágico que pone en peligro la vida.

El diagnóstico de la amiloidosis depende de la demostración histológica de los depósitos de amiloide en los tejidos. Los lugares más frecuentes biopsiados son el riñón, cuando hay manifestaciones renales, o los tejidos rectales o gingivales en los pacientes con sospecha de amiloidosis sistémica. El examen de aspirados de la grasa abdominal teñidos con rojo Congo también puede usarse para el diagnóstico de la amiloidosis sistémica. La prueba es bastante específica, pero su sensibilidad es baja. En los casos de sospecha de amiloidosis AL debe hacerse una electroforesis y una inmunoelectroforesis de las proteínas séricas y urinarias. Los aspirados de la médula ósea en tales casos muestran a menudo una plasmocitosis monoclonal, incluso sin un mieloma múltiple patente. La gammagrafía con amiloide P sérico (SAP) radiomarcado es una prueba rápida y específica, dado que la SAP se une a los depósitos de amiloide y revela su presencia. También da una medida de la extensión de la amiloidosis y puede usarse para seguir a los pacientes sometidos a tratamiento.

El pronóstico de los sujetos con amiloidosis generalizada es malo. Los que tienen una amiloidosis AL (sin mieloma múltiple) muestran una mediana de supervivencia de 2 años tras el diagnóstico. Las personas con una amiloidosis asociada al mieloma tienen un pronóstico incluso peor. El pronóstico de los sujetos con una amiloidosis sistémica reactiva es algo mejor y depende, hasta cierto punto, del control del trastorno subyacente. Se ha comunicado la reabsorción del amiloide después del tratamiento del trastorno asociado, pero esto es infrecuente. Se están elaborando nuevas estrategias terapéuticas dirigidas a corregir el plegado erróneo de la proteína y a inhibir la génesis de las fibrillas.

CONCEPTOS CLAVE

Amiloidosis

- La amiloidosis es un trastorno caracterizado por depósitos extracelulares de proteínas mal plegadas que se agregan para formar fibrillas insolubles.
- El depósito de estas proteínas puede deberse a: una producción excesiva de proteínas que tienden a un plegado inadecuado y a la agregación; mutaciones que producen proteínas que no pueden plegarse adecuadamente y tienden a agregarse; una degradación proteolítica defectuosa o incompleta de las proteínas extracelulares.
- La amiloidosis puede ser localizada o sistémica. Se observa asociada a varios trastornos primarios, como las proliferaciones de linfocitos B monoclonales (en los que los depósitos de amiloide constan de cadenas ligeras de inmunoglobulina); enfermedades inflamatorias crónicas, como la artritis reumatoide (depósitos de proteína de amiloide A, derivada de proteínas de fase aguda producidas en la inflamación); la enfermedad de Alzheimer (proteína de amiloide b); trastornos familiares en las que los depósitos de amiloide constan de mutantes de proteínas normales (p. ej., transtiretina en las polineuropatías amiloides familiares); la amiloidosis asociada a la diálisis (depósitos de microglobulina β_2, cuya eliminación es defectuosa).
- Los depósitos de amiloide causan una lesión tisular y reducen la función normal al ejercer presión sobre las células y los tejidos. No inducen una respuesta inflamatoria.

LECTURAS RECOMENDADAS

Inmunidad innata

Goubau D, Deddouche S, Reis E, et al: Cytosolic sensing of viruses. *Immunity* 38:855–69, 2013. *[Una revisión excelente sobre los numerosos mecanismos usados por las células para reconocer el ADN y el ARN víricos.]*

Kumar H, Kawai T, Akira S: Pathogen recognition by the innate immune system. *Int Rev Immunol* 30:16–34, 2011. *[Una revisión exhaustiva de los receptores usados por el sistema inmunitario innato para detectar los microbios.]*

Park H, Bourla AB, Kastner DL, et al: Lighting the fires within: the cell biology of autoinflammatory diseases. *Nat Rev Immunol* 12:570–80, 2012. *[Una exposición del inflamasoma y de las enfermedades autoinflamatorias debidas a mutaciones con ganancia de función en los componentes del inflamasoma así como otros trastornos en que hay una actividad anómala del inflamasoma.]*

Schenten D, Medzhitov R: The control of adaptive immune responses by the innate immune system. *Adv Immunol* 109:87–124, 2011. *[Una exposición completa de cómo las respuestas inmunitarias innatas proporcionan las señales de peligro que estimulan la inmunidad adaptativa.]*

Walker JA, Barlow JL, McKenzie AN: Innate lymphoid cells–how did we miss them? *Nat Rev Immunol* 13:75–87, 2013. *[Una exposición de una familia recientemente descubierta de células de la inmunidad innata y sus funciones en la defensa del huésped y la regulación inmunitaria.]*

Inmunidad celular

Liao W, Lin JX, Leonard WJ: Interleukin-2 at the crossroads of effector responses, tolerance, and immunotherapy. *Immunity* 38:13–25, 2013. *[Una revisión excelente de las funciones establecidas y recién descubiertas de una citocina bien conocida, IL-2.]*

O'Shea JJ, Paul WE: Mechanisms underlying lineage commitment and plasticity of helper CD4+ T cells. *Science* 327:1098, 2010. *[Una revisión excelente del desarrollo y las funciones de subgrupos de linfocitos T cooperadores y de las incertidumbres en ese campo.]*

Pulendran B, Artis D: New paradigms in type 2 immunity. *Science* 337:431–5, 2012. *[Una exposición de los mecanismos y funciones de las respuestas T_H2.]*

(Nota: Los artículos sobre los linfocitos T_H17 se enumeran a continuación, en «Otras reacciones de hipersensibilidad».)

Inmunidad humoral

Craft JE: Follicular helper T cells in immunity and systemic autoimmunity. *Nat Rev Rheumatol* 8:337–47, 2012. *[Una exposición de las propiedades y la generación de linfocitos T cooperadores foliculares y de sus funciones en la producción de anticuerpos y en la autoinmunidad.]*

Crotty S: Follicular helper CD4 T cells (TFH). *Annu Rev Immunol* 29:621–63, 2011. *[Una revisión exhaustiva del desarrollo y las funciones de los linfocitos T cooperadores foliculares.]*

Goodnow CC, Vinuesa CG, Randall KL, et al: Control systems and decision making for antibody production. *Nat Immunol* 11:681–8, 2010. *[Una excelente exposición de los principales puntos de control en el proceso de la producción de anticuerpos.]*

Victora GD, Nussenzweig MC: Germinal centers. *Annu Rev Immunol* 30:429–57, 2012. *[Una revisión excelente de las propiedades y la formación de los centros germinales y de sus funciones en las respuestas de anticuerpos y las enfermedades autoinmunitarias.]*

Regulación inmunitaria

Chaudhry A, Rudensky AY: Control of inflammation by integration of environmental cues by regulatory T cells. *J Clin Invest* 123:939–44, 2013. *[Una exposición meditada de cómo los linfocitos T reguladores controlan las respuestas inflamatorias y mantienen la homeostasia en el sistema inmunitario.]*

Josefowicz SZ, Lu LF, Rudensky AY: Regulatory T cells: mechanisms of differentiation and function. *Annu Rev Immunol* 30:531–64, 2012. *[Un examen detallado de la generación y las funciones de los linfocitos T reguladores.]*

Ohkura N, Kitagawa Y, Sakaguchi S: Development and maintenance of regulatory T cells. *Immunity* 38:414–23, 2013. *[Una revisión excelente de los mecanismos moleculares que subyacen a la generación, el mantenimiento y la estabilidad de los linfocitos T reguladores.]*

Sakaguchi S, Miyara M, Costantino CM, et al: FOXP3+ regulatory T cells in the human immune system. *Nat Rev Immunol* 10:490, 2010. *[Una exposición excelente de las propiedades y la función de los linfocitos T reguladores en los seres humanos.]*

Hipersensibilidad inmediata y alergia

Galli SJ: The development of allergic inflammation. *Nature* 454:445, 2008. *[Una revisión excelente de los mecanismos de la inflamación en las enfermedades alérgicas.]*

Galli SJ, Tsai M: IgE and mast cells in allergic disease. *Nat Med* 18:693–704, 2012. *[Una revisión excelente de las funciones de los anticuerpos IgE y los mastocitos en las enfermedades alérgicas crónicas.]*

Gurish MF, Austen KF: Developmental origin and functional specialization of mast cell subsets. *Immunity* 37:25–33, 2012. *[Una exposición moderna de las poblaciones de mastocitos en diferentes tejidos y su desarrollo y funciones.]*

Holgate ST: Innate and adaptive immune responses in asthma. *Nat Med* 2012;18:673–83. *[Una exposición completa de las funciones de los linfocitos T_H2, las citocinas y otras células del sistema inmunitario en el desarrollo y resolución del asma.]*

Holloway JW, Yang IA, Holgate ST: Genetics of allergic disease. *J Allergy Clin Immunol* 125:S81–94, 2010. *[Una actualización de los genes de proclividad de la enfermedad alérgica y de lo que nos dicen sobre su fisiopatología.]*

Kauffmann F, Demenais F: Gene-environment interactions in asthma and allergic diseases: challenges and perspectives. *J Allergy Clin Immunol* 130:1229–40, 2012. *[Una exposición meditada de las complejas interacciones entre los genes de predisposición y las influencias ambientales que pueden subyacer a las enfermedades alérgicas.]*

Otras reacciones de hipersensibilidad

Jancar S, Sanchez Crespo M: Immune complex–mediated tissue injury: a multistep paradigm. *Trends Immunol* 26:48, 2005. *[Un resumen de los mecanismos de la lesión tisular mediada por inmunocomplejos.]*

Maddur MS, Miossec P, Kaveri SV, et al: Th17 cells: biology, pathogenesis of autoimmune and inflammatory diseases, and therapeutic strategies. *Am J Pathol* 181:8–18, 2012. *[Una revisión excelente del desarrollo y relaciones de linaje de los linfocitos T_H17 y sus funciones en las enfermedades autoinmunitarias e inflamatorias de otro tipo.]*

Sturfelt G, Truedsson L: Complement in the immunopathogenesis of rheumatic disease. *Nat Rev Rheumatol* 8:458–68, 2012. *[Una revisión de las deficiencias del complemento y de la función del sistema del complemento en las enfermedades autoinmunitarias.]*

Weaver CT, Elson CO, Fouser LA, et al: The Th17 pathway and inflammatory diseases of the intestines, lungs, and skin. *Annu Rev Pathol* 8:477–512, 2013. *[Una exposición detallada de la biología de los linfocitos T_H17 y su implicación en las enfermedades inflamatorias.]*

Tolerancia inmunitaria

Basten A, Silveira PA: B-cell tolerance: mechanisms and implications. *Curr Opin Immunol* 22:566–74, 2010. *[Una revisión exhaustiva de los mecanismos moleculares de tolerancia central y periférica en los linfocitos B y de cómo se determina la elección entre la activación y la tolerancia.]*

Kyewski B, Klein L: A central role for central tolerance. *Annu Rev Immunol* 24:571, 2006. *[Una exposición de los mecanismos de tolerancia central centrándose en los linfocitos T.]*

Mueller DL: Mechanisms maintaining peripheral tolerance. *Nat Immunol* 11:21, 2010. *[Una exposición de los mecanismos de la tolerancia periférica, con énfasis en los linfocitos T.]*

Odorizzi PM, Wherry EJ: Inhibitory receptors on lymphocytes: insights from infections. *J Immunol* 188:2957–65, 2012. *[Una revisión excelente de los receptores inhibidores usados por los linfocitos T para controlar su activación, las funciones de estos receptores en los resultados de las infecciones y el potencial de estos receptores para el tratamiento inmunológico del cáncer y de las infecciones crónicas.]*

Schwartz RH: Historical overview of immunological tolerance. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 4:a006908, 2012. *[Un resumen reflexivo de los mecanismos de tolerancia, los estudios experimentales que subyacen a la aclaración de estos mecanismos y cómo pueden romperse para dar lugar a la autoinmunidad.]*

Mecanismos de la autoinmunidad: general

Cheng MH, Anderson MS: Monogenic autoimmunity. *Annu Rev Immunol* 30:393–427, 2012. *[Una revisión excelente de los síndromes autoinmunitarios causados por mutaciones unigénicas y lo que nos enseñan sobre las vías de la tolerancia inmunitaria.]*

Goodnow CC: Multistep pathogenesis of autoimmune disease. *Cell* 130:25, 2007. *[Una excelente exposición de los puntos de control que impiden la autoinmunidad y porqué podrían fallar.]*

Mathis D, Benoist C: Microbiota and autoimmune disease: the hosted self. *Cell Host Microbe* 10:297–301, 2011. *[Una revisión de las pruebas de que el microbioma influye en la activación inmunitaria y la autoinmunidad y la relevancia de estos hallazgos para las enfermedades autoinmunitarias humanas.]*

Palmer MT, Weaver CT: Autoimmunity: increasing suspects in the CD4+ T cell lineage. *Nat Immunol* 11:36, 2010. *[Una exposición reflexiva de la función central de los linfocitos T CD4+ en la patogenia de las enfermedades autoinmunitarias.]*

Voight BF, Cotsapas C: Human genetics offers an emerging picture of common pathways and mechanisms in autoimmunity. *Curr Opin Immunol* 24:552–7, 2012. *[Una exposición de las asociaciones génicas a las enfermedades autoinmunitarias y las implicaciones de las vías subyacentes de la autoinmunidad.]*

Wehrens EJ, Prakken BJ, van Wijk F: T cells out of control–impaired immune regulation in the inflamed joint. *Nat Rev Rheumatol* 9:34–42, 2013. *[Una revisión de cómo las anomalías de la regulación inmunitaria pueden contribuir a la inflamación y a la lesión tisular en las enfermedades autoinmunitarias.]*

Zenewicz L, Abraham C, Flavell RA, et al: Unraveling the genetics of autoimmunity. *Cell* 140:791, 2010. *[Una actualización de los genes de predisposición a las enfermedades autoinmunitarias, cómo se identifican y su significado.]*

Lupus eritematoso sistémico

Banchereau J, Pascual V: Type I interferon in systemic lupus erythematosus and other autoimmune diseases. *Immunity* 25:383, 2006. *[Una revisión del papel recientemente descubierto de los interferones en el LES y otras enfermedades autoinmunitarias y del potencial de esta familia de citocinas para el tratamiento.]*

Liu Z, Davidson A: Taming lupus-a new understanding of pathogenesis is leading to clinical advances. *Nat Med* 18:871–82, 2012. *[Una revisión excelente de los recientes avances en el conocimiento de la genética del lupus y de las funciones de las respuestas inmunitarias innata y adaptativa en la enfermedad y cómo estos avances modelan el desarrollo de nuevos tratamientos.]*

Tsokos GC: Systemic lupus erythematosus. *New Engl J Med* 365:2110, 2011. *[Una revisión excelente de las características clínicas y la patogenia del lupus.]*

Síndrome de Sjögren, esclerosis sistémica y otras enfermedades autoinmunitarias sistémicas

Giannakopoulos B, Krilis SA: The pathogenesis of the antiphospholipid syndrome. *New Engl J Med* 368:1033, 2013. *[Una revisión excelente de las características clínicas y la patogenia de este enigmático síndrome.]*

Jennette JC, Falk RJ, Hu P, et al: Pathogenesis of antineutrophil cytoplasmic autoantibody-associated small-vessel vasculitis. *Annu Rev Pathol* 8:139–60, 2013. *[Una revisión exhaustiva de las características clínicas y anatomopatológicas y de la patogenia de las vasculitis de vasos pequeños.]*

Katsumoto TR, Whitfield ML, Connolly MK: The pathogenesis of systemic sclerosis. *Annu Rev Pathol* 6:509, 2011. *[Una revisión excelente de la patogenia de la esclerosis sistémica y las muchas respuestas sin responder.]*

Mahajan VS, Mattoo H, Deshpande V, et al: IgG4-related disease. *Annu Rev Pathol* 9, in press, 2014. *[Una revisión excelente de las características clínicas y anatomopatológicas y de la probable patogenia autoinmunitaria de una enfermedad fibrótica multisistémica recientemente identificada.]*

Voulgarelis M, Tzioufas AG: Pathogenetic mechanisms in the initiation and perpetuation of Sjögren's syndrome. *Nat Rev Rheumatol* 6:529, 2010. *[Una buena exposición de lo que se conoce y se desconoce sobre la patogenia del síndrome de Sjögren.]*

Rechazo de trasplantes

Gras S, Kjer-Nielsen L, Chen Z, et al: The structural bases of direct T-cell allorecognition: implications for T-cell-mediated transplant rejection. *Immunol Cell Biol* 89:388–95, 2011. *[Una revisión excelente de la base molecular del reconocimiento por el linfocito T de moléculas alógenas del MHC.]*

Kinnear G, Jones ND, Wood KJ: Costimulation blockade: current perspectives and implications for therapy. *Transplantation* 95:527–35, 2013. *[Una actualización excelente de la función de los coestimuladores en la activación del linfocito T y de la manipulación terapéutica de las vías coestimuladoras para tratar el rechazo del trasplante.]*

Mitchell RN: Graft vascular disease: immune response meets the vessel wall. *Annu Rev Pathol* 4:19, 2009. *[Una revisión de los mecanismos que llevan a la enfermedad vascular en el rechazo crónico del injerto.]*

Nagy ZA: Alloreactivity: an old puzzle revisited. *Scand J Immunol* 75:463–70, 2012. *[Una exposición reflexiva de la evolución de las ideas sobre el alorreconocimiento y el conocimiento actual del fenómeno.]*

Nankivell BJ, Alexander SI: Rejection of the kidney allograft. *N Engl J Med* 363:1451, 2010. *[Buena revisión de los mecanismos de reconocimiento y rechazo de aloinjertos y del desarrollo de nuevas estrategias para el tratamiento del rechazo.]*

Tang Q, Bluestone JA, Kang SM: CD4(+)Foxp3(+) regulatory T cell therapy in transplantation. *J Mol Cell Biol* 4:11–21, 2012. *[Una revisión excelente del potencial del tratamiento con Treg del rechazo del injerto y de los desafíos a que se enfrenta su aplicación clínica.]*

Wood KJ, Goto R: Mechanisms of rejection: current perspectives. *Transplantation* 93:1–10, 2012. *[Una revisión excelente de los pasos en el reconocimiento de los aloantígenos y la activación de los linfocitos alorreactivos y de los mecanismos del rechazo del injerto.]*

Enfermedades por inmunodeficiencia primaria

Fischer A: Human primary immunodeficiency diseases. *Immunity* 28:835, 2008. *[Un resumen excelente de las inmunodeficiencias primarias que afectan a los sistemas inmunitarios innato y adaptativo.]*

Notarangelo LD: Functional T cell immunodeficiencies (with T cells present). *Annu Rev Immunol* 31:195–225, 2013. *[Una revisión detallada de los defectos hereditarios en la supervivencia y activación del linfocito T, independiente de su maduración.]*

Parvaneh N, Casanova JL, Notarangelo LD, et al: Primary immunodeficiencies: a rapidly evolving story. *J Allergy Clin Immunol* 131:314–23, 2013. *[Una excelente revisión de los síndromes por inmunodeficiencia primaria recién descritos.]*

Pieper K, Grimbacher B, Eibel H: B-cell biology and development. *J Allergy Clin Immunol* 131:959–71, 2013. *[Una revisión del desarrollo de los linfocitos B y de los defectos hereditarios que producen trastornos del desarrollo con inmunodeficiencia.]*

VIH y sida

Douek DC, Roederer M, Koup RA: Emerging concepts in the immunopathogenesis of AIDS. *Annu Rev Med* 60:471, 2009. *[Una exposición equilibrada de la patogenia del sida y de aspectos aún sin resolver.]*

Moir S, Chun TW, Fauci AS: Pathogenic mechanisms of HIV disease. *Annu Rev Pathol* 6:223, 2011. *[Una exposición de los conceptos actuales de los mecanismos por los que el VIH causa una inmunodeficiencia.]*

Walker B, McMichael A: The T-cell response to HIV. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2:a007054, 2012. *[Una revisión excelente del desarrollo, control y funciones de las respuestas del linfocito T a la infección por el VIH y cómo el virus evade estas respuestas.]*

Amiloidosis

Buxbaum JN, Linke RP: A molecular history of the amyloidoses. *J Mol Biol* 421:142–59, 2012. *[Una revisión juiciosa de cómo ha evolucionado nuestro conocimiento de las proteínas de amiloide y su papel en la enfermedad, y de los estudios moleculares que han llevado a los conceptos actuales.]*

Obici L, Merlini G: AA amyloidosis: basic knowledge, unmet needs and future treatments. *Swiss Med Wkly* 142:w13580, 2012. *[Una revisión reflexiva de la forma más frecuente del amiloide, incluida su formación y efectos patológicos y las estrategias para tratar enfermedades causadas por el depósito de amiloide.]*

Pepys MB: Amyloidosis. *Annu Rev Med* 57:223, 2006. *[Una revisión excelente de la patogenia, las características clínicas y los abordajes terapéuticos en la amiloidosis.]*

Véase *TARGETED THERAPY* (TRATAMIENTO DIRIGIDO), disponible *online* en **www.studentconsult.com**

CAPÍTULO 7

Neoplasias

ÍNDICE DEL CAPÍTULO

El cáncer representa la segunda causa de muerte en EE. UU., solo detrás de las enfermedades cardiovasculares. Sin embargo, aún más dramático que la mortalidad resulta el sufrimiento emocional y físico que inflige el cáncer. A menudo, los pacientes y la población se preguntan: «¿Cuándo se hallará una cura para este azote?». La respuesta a esta sencilla pregunta es difícil, porque el cáncer no constituye una sola enfermedad, sino muchos trastornos con una evolución natural y una respuesta terapéutica muy variadas. Algunos cánceres, como la enfermedad de Hodgkin, se pueden curar, mientras que otros, como el adenocarcinoma de páncreas, son casi siempre mortales. La única esperanza en la lucha contra el cáncer reside en un mejor conocimiento de sus causas y de su patogenia. Por suerte, se han realizado grandes avances en la comprensión de la base molecular, y hoy contamos con algunas buenas noticias: la mortalidad por cáncer ha disminuido en la última década del siglo XX y en el XXI continúa esta tendencia descendente, tanto entre los hombres como entre las mujeres de EE. UU.

En este capítulo, describimos el vocabulario de la biología y anatomía patológica de los tumores y repasamos después las características morfológicas que definen la neoplasia y que permiten identificar y separar los tumores benignos de los malignos. Asimismo, se revisan la epidemiología del cáncer, que da una medida del impacto de esta enfermedad sobre las poblaciones humanas, así como los indicios de sus causas ambientales, indicios que han facilitado campañas preventivas y eficaces contra determinados tipos de cáncer. Sobre esta base se expondrán después las propiedades biológicas de los tumores y la base molecular de la carcinogenia, subrayando la importancia crítica que desempeñan las alteraciones genéticas en la génesis de

las neoplasias. Por último, nos detendremos en el diagnóstico del cáncer, poniendo el énfasis en las nuevas tecnologías que ayudan a dirigir los antineoplásicos contra determinadas lesiones moleculares. A lo largo del capítulo se ofrecerán ejemplos de los nuevos métodos analíticos y tratamientos que no solo están cambiando el enfoque terapéutico frente al cáncer, sino que, además, arrojan nueva luz sobre su fisiopatología.

Nomenclatura

Neoplasia significa «crecimiento nuevo». *Tumor* se aplicó, en un origen, a la tumefacción causada por la inflamación, pero esta acepción no neoplásica del tumor prácticamente ha desaparecido, por lo que hoy este término se equipara al de neoplasia. *Oncología* (del griego *oncos,* tumor) es el estudio de los tumores o neoplasias.

Aunque todos los médicos saben lo que quieren decir cuando utilizan el término *neoplasia,* su definición precisa conlleva grandes dificultades. En la era premolecular, el prestigioso oncólogo británico Willis fue quien más se acercó: «La neoplasia es una masa anormal de tejido, con un crecimiento excesivo y descoordinado, en relación con el del tejido sano, que persiste de forma exagerada cuando cesan los estímulos que indujeron dicho cambio». En la era moderna, la neoplasia se puede definir como una alteración del crecimiento celular desencadenada por una serie de mutaciones adquiridas que afectan a una sola célula y a su progenie clónica. Como se comenta más adelante, las mutaciones causantes proporcionan a las células neoplásicas una ventaja para la supervivencia y el crecimiento, que permiten su proliferación excesiva e independiente (autonomía) de las señales fisiológicas de crecimiento.

Todos los tumores poseen dos componentes esenciales: 1) las células neoplásicas, que constituyen el *parénquima* tumoral, y 2) el *estroma reactivo,* compuesto por tejido conjuntivo, vasos sanguíneos y un número variable de células del sistema inmunitario adaptativo e innato. La clasificación de los tumores y de su comportamiento biológico se basa, en esencia, en el componente parenquimatoso, pero su velocidad de crecimiento y propagación dependen de manera crítica del estroma. El tejido conjuntivo de algunos tumores es escaso, por lo que la neoplasia tiene una consistencia blanda y carnosa. En otras ocasiones, las células parenquimatosas estimulan la formación de un estroma colágeno abundante, denominado *desmoplasia.* Algunos tumores desmoplásicos (p. ej., ciertos cánceres de la mama femenina) son de consistencia pétrea *(escirros).*

Tumores benignos. **Se dice que un tumor es *benigno* cuando su aspecto macroscópico y microscópico parece relativamente inocente, es decir, se queda localizado, sin propagarse hacia otros lugares y es susceptible de extirpación quirúrgica local;** como es natural, por lo general, el enfermo sobrevive. Sin embargo, los tumores «benignos» ocasionan, a veces, una morbilidad importante, e incluso en ocasiones la muerte.

De ordinario, los tumores benignos se designan agregando el sufijo *-oma* al nombre del tipo celular originario. Los tumores de las células mesenquimatosas siguen esta norma general. Así, un tumor benigno nacido del tejido fibroso se conoce como *fibroma,* mientras que un tumor cartilaginoso benigno se denominará *condroma.* En cambio, la nomenclatura de los tumores epiteliales benignos es más compleja; algunos se clasifican según la célula originaria, otros según el patrón microscópico, y otros según su arquitectura macroscópica.

Adenoma se aplica a toda neoplasia epitelial benigna derivada de las glándulas, tanto si se forman estructuras glandulares como si no. Según este criterio, toda neoplasia epitelial benigna, originada en las células de los túbulos renales y que crece formando numerosas glándulas pequeñas densamente agrupadas, se denominará *adenoma,* igual que se llama cualquier masa heterogénea de células de la corteza suprarrenal que crece formando láminas sólidas. Las neoplasias epiteliales benignas que emiten proyecciones digitales o verrugosas desde la superficie, sean microscópicas o macroscópicas, se conocen como *papilomas.* Las que forman grandes masas quísticas, por ejemplo en el ovario, se llaman *cistoadenomas.* Algunos tumores crecen con patrones papilares que protruyen hacia los espacios quísticos, los denominados cistoadenomas papilares. Si una neoplasia (benigna o maligna) emite una proyección macroscópica visible sobre la superficie de la mucosa y se proyecta, por ejemplo, hacia la luz gástrica del estómago o del colon, se denomina *pólipo.* Si ese pólipo aloja tejido glandular, se habla de pólipo adenomatoso (fig. 7-1).

Tumores malignos. Los tumores malignos se denominan, en conjunto, *cáncer,* que proviene de una palabra latina que significa cangrejo, porque tienden a adherirse de forma obstinada a la zona donde se asientan. **Los tumores malignos pueden invadir y destruir las estructuras adyacentes, y propagarse hacia sitios remotos (metastatizar), causando la muerte.** No todos los cánceres siguen este curso mortal. Algunos se detectan con la antelación suficiente como para extirparlos en el quirófano o bien responden satisfactoriamente a la quimioterapia o radioterapia, pero la denominación *maligno* siempre es un signo de alerta.

La nomenclatura de los tumores malignos sigue, en esencia, el mismo esquema que la de las neoplasias benignas, con algunos aditamentos. Los tumores malignos originados a partir de tejidos mesenquimatosos sólidos suelen llamarse *sarcomas* (del griego *sar,* carnoso; p. ej., fibrosarcoma, condrosarcoma, leiomiosarcoma y rabdomiosarcoma), mientras que los derivados de las células formadoras de la sangre se llaman *leucemias* (que significa, literalmente, sangre blanca) o *linfomas* (tumores de los linfocitos o de sus precursores). Las neoplasias malignas de las células epiteliales, provenientes de cualquiera de las tres capas germinales, se conocen como *carcinomas.* Así, los cánceres originados en la epidermis derivada del ectodermo, en los túbulos renales derivados del mesodermo y en el revestimiento del tubo digestivo derivado del endodermo se denominan todos ellos carcinomas. Los carcinomas se subclasifican como *carcinoma epidermoide (de células escamosas),* si las células tumorales recuerdan al epitelio escamoso estratificado, o *adenocarcinoma,* si las células epiteliales neoplásicas adoptan un patrón glandular. Hay ocasiones en las que el tejido u órgano originario se logra identificar y se añade como descriptor, por ejemplo, el adenocarcinoma de células renales o el carcinoma epidermoide broncógeno. No es infrecuente que un cáncer se componga de células con un origen tisular desconocido y solo quepa designarlo como tumor maligno indiferenciado.

Tumores mixtos. Todas las células parenquimatosas de la mayoría de las neoplasias benignas y malignas se parecen mucho entre sí. Sin embargo, en raras ocasiones,, la diferenciación divergente de un solo clon neoplásico origina un *tumor mixto,* como el tumor mixto de las glándulas salivales.

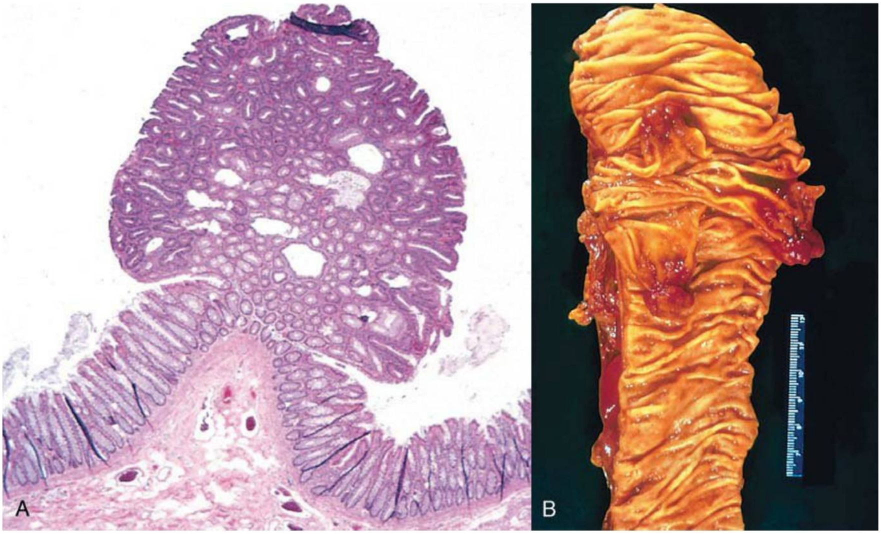


Figura 7-1 Pólipo del colon. **A.** Este pólipo adenomatoso (glandular) se proyecta sobre la luz del colon y se adhiere a la mucosa mediante un claro tallo. **B.** Aspecto macroscópico de varios pólipos de colon.

Estos tumores contienen componentes epiteliales dispersos en el seno de un estroma mixoide que puede albergar islotes de cartílago o hueso (fig. 7-2). Todos estos elementos se originan en un solo clon, capacitado para producir células tanto epiteliales como mioepiteliales; por eso, la designación preferida de esta neoplasia es la de *adenoma pleomorfo.* La inmensa mayoría de las neoplasias, incluso de los tumores mixtos, se componen de células procedentes de una sola capa germinal. El *teratoma* es una excepción, porque contiene células o tejidos maduros o inmaduros reconocibles y pertenecientes a más de una de las capas germinales (a veces, incluso, de las tres). El teratoma se origina en células germinales totipotenciales, presentes de forma normal en los ovarios y testículos, y también a veces en vestigios embrionarios anómalos de la línea media. Dichas células pueden diferenciarse en cualquier tipo celular presente en el organismo adulto y, por eso, no resulta sorprendente que aparezcan neoplasias con hueso, epitelio, músculo, grasa, nervio y otros tejidos dispuestos de manera abigarrada. Uno de los patrones más habituales es el del *teratoma quístico (quiste dermoide) del ovario,* que se diferencia, sobre todo, a lo largo de las líneas ectodérmicas, dando lugar a un tumor quístico tapizado por piel y lleno de pelos, glándulas sebáceas y estructuras dentarias (fig. 7-3).

En la tabla 7-1 se ofrece la nomenclatura de los tipos más frecuentes de tumor. Esta lista evidencia algunos usos inapropiados, aunque muy arraigados. Así, términos en apariencia benignos, como linfoma, melanoma, mesotelioma y seminoma, se aplican a ciertas neoplasias malignas. Conviene también saber que algunas lesiones triviales portan nombres con un eco ominoso. Los *hamartomas* son masas desorganizadas, pero benignas, de células propias del lugar afectado. Aunque antes se consideraban una malformación del desarrollo, indigna de la designación -oma, en realidad muchas presentan aberraciones cromosómicas clonales adquiridas a través de mutaciones somáticas, y por tanto hoy se consideran neoplasias. *Coristoma* es el término aplicado a un resto heterotópico de células. Por ejemplo, en la submucosa del estómago, duodeno o intestino delgado se detecta, en ocasiones, un pequeño nódulo de tejido pancreático perfectamente desarrollado y con una organización normal. El término coristoma, que hace pensar en una neoplasia, atribuye a estas lesiones una gravedad muy alejada de la real.

Características de las neoplasias benignas y malignas

Nada hay más importante para una persona con un tumor que saber que «es benigno»; por eso, la diferenciación entre los tumores benignos y malignos constituye uno de los aspec-

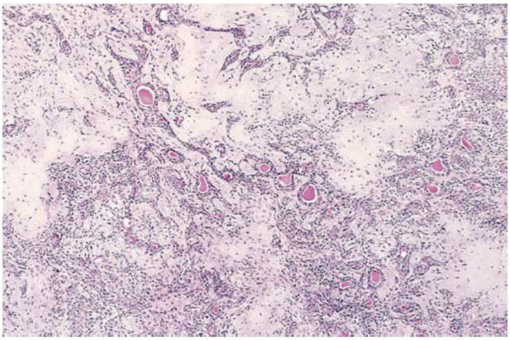


Figura 7-2 Este tumor mixto de la glándula parotídea contiene células epiteliales que forman conductos y un estroma mixoide que se parece al cartílago. (Por cortesía del Dr. Trace Worrell, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, Texas.)

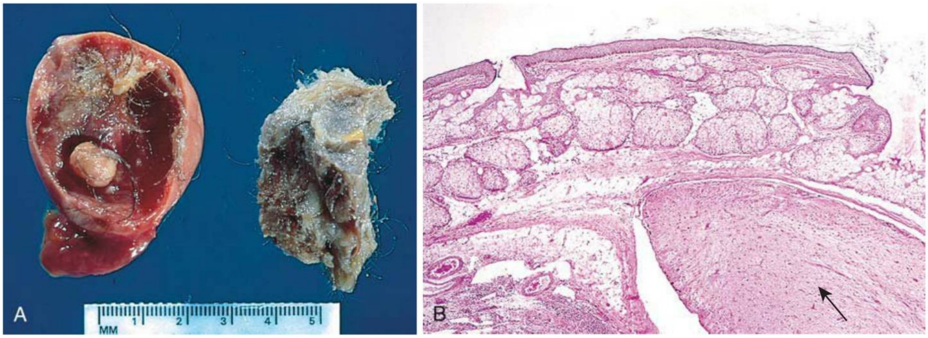


Figura 7-3 **A.** Aspecto macroscópico de un teratoma quístico abierto del ovario. Obsérvese la presencia de pelo, material sebáceo y dientes. **B.** Imagen microscópica de un tumor similar con piel, glándulas sebáceas, células adiposas y un tracto de tejido neural *(flecha).*

tos esenciales que debe aclarar el anatomopatólogo. Aunque un semblante inocente pueda enmascarar una naturaleza temible, en general, los tumores benignos y malignos se diferencian por una serie de rasgos histológicos y anatómicos (descritos más adelante). Los tumores malignos, además, suelen crecer más deprisa que los benignos, si bien existen tantas excepciones que la velocidad de crecimiento no supone un índice discriminatorio demasiado útil para separar el carácter benigno del maligno. De hecho, incluso los cánceres despliegan velocidades muy variadas de crecimiento: hay tumores de crecimiento lento asociados a una supervivencia de años (a menudo, sin tratamiento), y otros de crecimiento rápido que producen la muerte en cuestión de meses o semanas.

Diferenciación y anaplasia

La diferenciación es la magnitud en que las células parenquimatosas neoplásicas se asemejan en su función y forma

Tabla 7-1 Nomenclatura de los tumores

Tejido originario	Benigno	Maligno
Compuesto por un solo tipo de célula parenquimatosa		
Tumores de origen mesenquimatoso		
Tejido conjuntivo y derivados	Fibroma Lipoma Condroma Osteoma	Fibrosarcoma Liposarcoma Condrosarcoma Sarcoma osteógeno
Vasos y revestimientos superficiales		
Vasos sanguíneos	Hemangioma	Angiosarcoma
Vasos linfáticos	Linfangioma	Linfangiosarcoma
Mesotelio	Tumor fibroso benigno	Mesotelioma
Meninges	Meningioma	Meningioma invasivo
Células sanguíneas y relacionadas		
Células hematopoyéticas		Leucemias
Tejido linfático		Linfomas
Músculo		
Liso	Leiomioma	Leiomiosarcoma
Estriado	Rabdomioma	Rabdomiosarcoma
Tumores de origen epitelial		
Escamoso estratificado	Papiloma de células escamosas	Carcinoma epidermoide
Células basales o anejos de la piel		Carcinoma basocelular
Tumores de origen epitelial *(cont.)*		
Revestimiento epitelial de las glándulas o conductos	Adenoma Papiloma Cistoadenoma	Adenocarcinoma Carcinomas papilares Cistoadenocarcinoma
Vía respiratoria	Adenoma bronquial	Carcinoma broncógeno
Epitelio renal	Adenoma de los túbulos renales	Carcinoma de células renales
Células hepáticas	Adenoma hepático	Hepatocarcinoma
Epitelio de las vías urinarias (de transición)	Papiloma de células de transición	Carcinoma de células de transición
Epitelio placentario	Mola hidatídica	Coriocarcinoma
Epitelio testicular (células germinales)		Seminoma Carcinoma embrionario
Tumores de los melanocitos	Nevo	Melanoma maligno
Tumores mixtos con más de un tipo de célula neoplásica, derivados, en general, de una capa germinal		
Glándulas salivales	Adenoma pleomorfo (tumor mixto de origen salival)	Tumor mixto maligno originado en las glándulas salivales
Esbozo renal		Tumor de Wilms
Tumor derivado de más de una célula neoplásica de más de una capa germinal, teratógena		
Células totipotenciales de las gónadas o restos embrionarios	Teratoma maduro, quiste dermoide	Teratoma inmaduro, teratocarcinoma

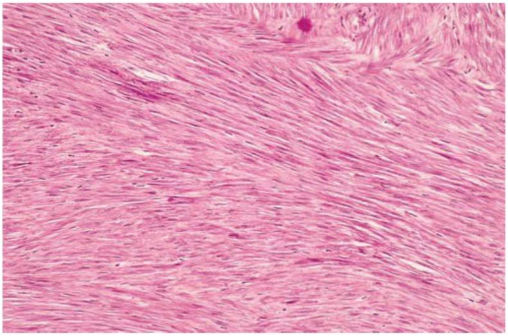


Figura 7-4 Leiomioma uterino. Este tumor benigno, bien diferenciado, contiene haces entrelazados de células musculares lisas neoplásicas, de aspecto virtualmente idéntico a las células musculares lisas normales del miometrio.

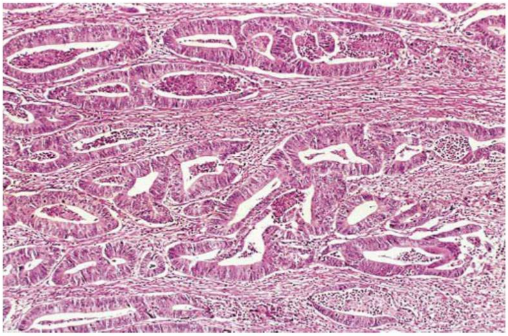


Figura 7-6 Tumor maligno (adenocarcinoma) del colon. Si se compara con las glándulas perfectamente formadas y de aspecto normal, características de un tumor benigno (fig. 7-5), las glándulas cancerosas presentan una forma y tamaño irregulares, y no se parecen a las glándulas normales del colon. Este tumor se considera diferenciado porque se aprecian glándulas. Las glándulas malignas han invadido la capa muscular del colon. (Por cortesía del Dr. Trace Worrell, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, Texas.)

a las células correspondientes del parénquima sano. La falta de diferenciación se conoce como *anaplasia.* En general, los tumores benignos están bien diferenciados (figs. 7-4 y 7-5). La célula neoplásica de un tumor benigno de adipocitos (lipoma) se parece tanto al adipocito normal que es imposible reconocer el tumor mediante un examen microscópico de una sola célula. Solo cuando estas células crecen para formar una masa concreta se revela la naturaleza neoplásica de la lesión. Uno puede aproximarse tanto al árbol que pierde la visión del bosque. En los tumores benignos bien diferenciados, las mitosis suelen ser infrecuentes y de forma normal.

En cambio, **aunque las neoplasias malignas manifiestan una gama variada de diferenciación celular parenquimatosa, la mayoría muestra alteraciones morfológicas que delatan su naturaleza maligna** (fig. 7-6). Hay, no obstante, excepciones. En uno de los extremos de este espectro, algunos adenocarcinomas bien diferenciados del tiroides dan lugar, por ejemplo, a folículos de aspecto normal, y algunos carcinomas epidermoides contienen células de aspecto idéntico a las células normales del epitelio escamoso (fig. 7-7). De aquí que la distinción morfológica entre tumores malignos bien diferenciados y tumores benignos resulte bastante sutil. En el otro extremo se encuentran los tumores con poca o ninguna diferenciación (fig. 7-8). Entre ambos extremos se sitúan los tumores que se denominan moderadamente diferenciados.

Las neoplasias malignas compuestas por células poco diferenciadas se definen como *anaplásicas.* **La falta de diferenciación, o anaplasia, se considera un rasgo distintivo de malignidad.** El término *anaplasia* significa «formar hacia atrás» e implica una inversión de la diferenciación hacia un plano más primitivo. Un aspecto fundamental, que se comenta más adelante, es determinar si el cáncer se origina, en efecto, por una «inversión de la diferenciación» de células maduras sanas o, más bien, por la diferenciación incompleta de células no tan maduras.

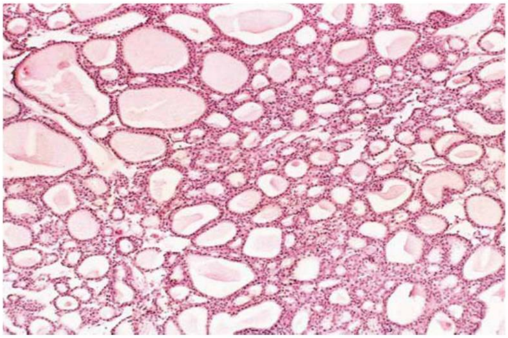


Figura 7-5 Tumor benigno (adenoma) del tiroides. Obsérvense los folículos tiroideos llenos de coloide, de aspecto normal (tumor bien diferenciado). (Por cortesía del Dr. Trace Worrell, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, Texas.)

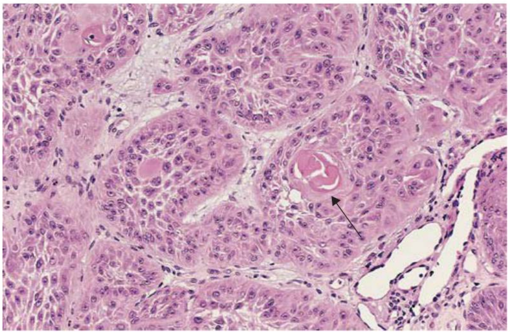


Figura 7-7 Carcinoma epidermoide bien diferenciado de la piel. Las células tumorales son sorprendentemente parecidas a las células normales del epitelio escamoso, con puentes intercelulares y nidos de perlas de queratina *(flecha).* (Por cortesía del Dr. Trace Worrell, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, Texas.)

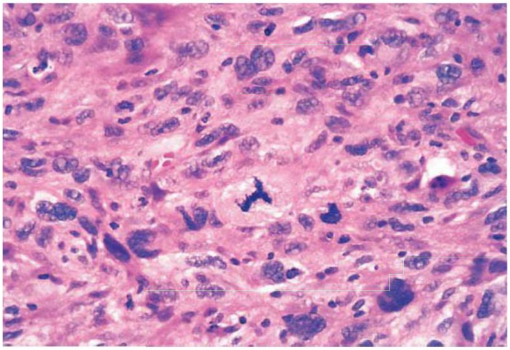


Figura 7-8 Tumor anaplásico con variación en el tamaño y forma de las células y de los núcleos. La célula que se aprecia en el centro de la imagen tiene un huso tripolar anómalo.

La falta de diferenciación, o anaplasia, suele asociarse a muchas otras alteraciones morfológicas.

- **Pleomorfismo.** Las células cancerosas exhiben, a menudo, pleomorfismo, es decir, una variación en su tamaño y forma (fig. 7-9). Por tanto, las células de un mismo tumor no son uniformes, sino que varían desde células de pequeño tamaño con un aspecto indiferenciado hasta *células gigantes tumorales* con un tamaño varias veces superior al de las vecinas. Algunas células tumorales gigantes solo tienen un núcleo polimorfo enorme, mientras que otras presentan dos o más núcleos hipercromáticos grandes (v. fig. 7-9). No deben confundirse estas células gigantes con las células gigantes inflamatorias de Langhans o de cuerpo extraño, que derivan de los macrófagos y contienen múltiples núcleos pequeños, de aspecto normal.
- **Morfología nuclear anómala.** Es característico que los núcleos de las células sean desproporcionadamente grandes, y que la relación entre núcleo y citoplasma se aproxime a 1:1 en lugar del índice normal de 1:4 o 1:6. La forma nuclear varía y, a menudo, es irregular; la cromatina adquiere un aspecto tosco y se distribuye a lo largo de la membrana nuclear o presenta una tinción más oscura de la habitual *(núcleo hipercromático)*. Además, con frecuencia se observan nucléolos anormalmente grandes.
- **Mitosis.** A diferencia de lo que sucede en los tumores benignos y en algunas neoplasias malignas bien diferenciadas, se observa mitosis de muchas células de tumores indiferenciados, como reflejo de la gran actividad proliferativa de las células parenquimatosas. De cualquier modo, la presencia de mitosis no indica necesariamente que un tumor sea maligno o que el tejido sea neoplásico. Las mitosis señalan el crecimiento celular rápido. Por eso, suelen observarse células con mitosis en los tejidos que se renuevan con rapidez, como el epitelio del tubo digestivo, y en proliferaciones no neoplásicas, como las hiperplasias. Un rasgo morfológico que denota mejor la malignidad son las *figuras mitóticas atípicas y grotescas,* en ocasiones con husos tripolares, tetrapolares o multipolares (v. fig. 7-8).
- **Pérdida de la polaridad.** Además de las alteraciones citológicas, se altera mucho la orientación de las células anaplásicas. Las láminas o grandes masas de células tumorales crecen de forma anárquica y desorganizada.
- **Otros cambios.** Las células tumorales que crecen necesitan, como es lógico, un aporte sanguíneo y, a menudo, no basta con el estroma vascular; por eso, se observan grandes zonas centrales de necrosis isquémica en muchos tumores malignos de crecimiento rápido.

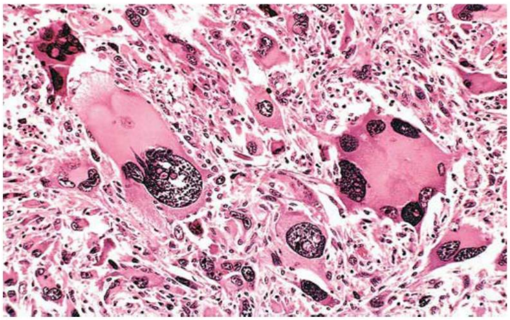


Figura 7-9 Tumor pleomorfo del músculo esquelético (rabdomiosarcoma). Se observan un pleomorfismo celular y nuclear llamativo, núcleos hipercromáticos y células gigantes tumorales. (Por cortesía del Dr. Trace Worrell, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, Texas.)

Como cabría presumir, cuanto mayor es la diferenciación de la célula transformada, mejor conservará las capacidades funcionales de su equivalente normal. Así, las neoplasias benignas y los carcinomas bien diferenciados de las glándulas endocrinas suelen secretar hormonas características de su origen. Una concentración elevada en la sangre de estas hormonas se utiliza en clínica para detectar y vigilar estos tumores. Los carcinomas epidermoides bien diferenciados de la epidermis sintetizan queratina y los carcinomas hepatocelulares bien diferenciados elaboran bilis. Las células indiferenciadas muy anaplásicas dejan de parecerse a las células normales de donde provienen, sea cual sea el tejido. En ocasiones, adquieren funciones nuevas e imprevistas. Por eso, algunos tumores expresan proteínas fetales, que no son producidas por las células adultas correspondientes, mientras que otros expresan proteínas que solo se descubren en otros tipos de células adultas. Los carcinomas broncógenos producen, a veces, corticotropina, hormona parecida a la paratiroidea, insulina, glucagón y otras hormonas, induciendo síndromes paraneoplásicos (se describen más adelante). Pese a estas excepciones, los tumores anaplásicos de crecimiento rápido no suelen poseer una actividad funcional especializada. Las células de los tumores benignos casi siempre están bien diferenciadas y se parecen a las células normales de las que proceden; las células cancerosas están más o menos diferenciadas, pero siempre presentan cierta alteración en su diferenciación.

Metaplasia y displasia. La *metaplasia* se describe como la sustitución de un tipo de célula por otro (v. capítulo 2). La metaplasia se asocia casi siempre a daño, reparación y regeneración del tejido. A menudo, la célula sustituta se adapta mejor a las alteraciones del entorno local. Por ejemplo, el reflujo gastroesofágico daña el epitelio escamoso del esófago y hace que sea reemplazado por un epitelio glandular (gástrico o intestinal) mejor adaptado al entorno ácido.

Displasia es un término que significa literalmente «crecimiento desordenado». Se da principalmente en los epitelios y se caracteriza por una constelación de alteraciones, como pér-

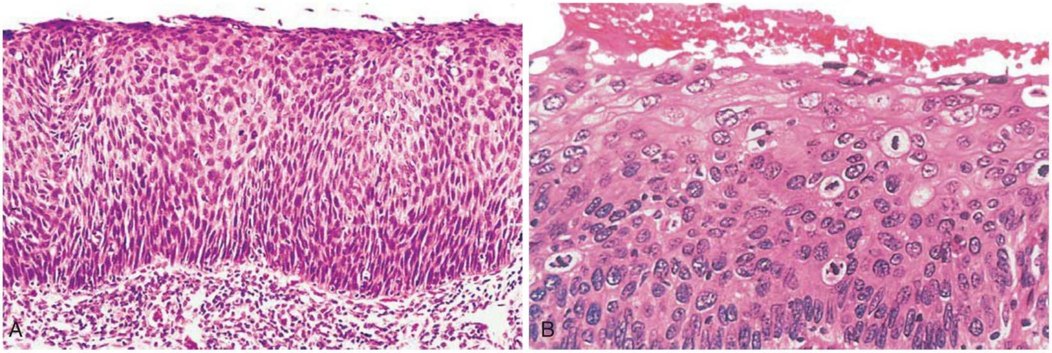


Figura 7-10 A. Carcinoma *in situ.* En esta imagen a pequeño aumento, se advierte cómo el epitelio está completamente reemplazado por células displásicas atípicas. No hay una diferenciación ordenada de las células escamosas. La membrana basal se encuentra intacta y no existe tumor en el estroma subepitelial. **B.** En esta imagen a gran aumento de otra región se observan una ausencia de diferenciación normal, pleomorfismo nuclear y celular llamativo, y numerosas fibras mitóticas, que se extienden hasta la superficie.

dida de la uniformidad de cada célula y desorientación arquitectónica. Las células displásicas presentan mucho pleomorfismo y, con frecuencia, contienen grandes núcleos hipercromáticos con un elevado índice nucleocitoplásmico. El tejido presenta una arquitectura desordenada; así, en un epitelio escamoso displásico, se pierde de forma parcial o completa la maduración progresiva normal de las células altas de la capa basal hacia escamas aplanadas de la superficie, y se aprecia el reemplazo de ese epitelio por células de apariencia basal con núcleos hipercromáticos. Además, hay más figuras mitóticas que en el tejido sano y, en lugar de confinarse a la capa basal, se detectan en todos los planos, incluidas las células superficiales.

Si la alteración displásica es intensa y afecta a todo el espesor del epitelio, pero la lesión no penetra la membrana basal, se habla de neoplasia preinvasiva o de *carcinoma* in situ (fig. 7-10). Una vez que las células tumorales rompen la membrana basal, se habla de tumor *invasivo o infiltrante.* Las alteraciones displásicas suelen encontrarse cerca de focos de carcinoma invasivo y, en algunas circunstancias, como ocurre entre los fumadores inveterados de cigarrillos o las personas con esófago de Barrett, la displasia epitelial severa precede, a menudo, al cáncer. Más aún, ciertas mutaciones asociadas a los cánceres floridos (descritas más adelante) ocurren incluso en displasias «leves». Por eso, aunque la **displasia se considera una lesión precursora de la transformación maligna, no siempre evoluciona hacia el cáncer.** Si desaparece la causa desencadenante, una displasia leve o moderada, que no afecte a la totalidad del espesor del epitelio, puede revertir completamente. Incluso un carcinoma *in situ* puede persistir durante años antes de infiltrar. Por último, aun cuando las displasias sean frecuentes en un epitelio metaplásico, no todo el epitelio metaplásico es displásico.

Invasión local

El crecimiento del cáncer se acompaña de una infiltración, invasión y destrucción progresivas del tejido circundante, mientras que casi todos los tumores benignos crecen en forma de masas expansivas y cohesionadas que se mantienen en su lugar de origen y carecen de la capacidad para infiltrar, invadir o metastatizar. Los tumores benignos crecen y se expanden con lentitud, por lo que suelen crear un ribete de tejido fibroso comprimido, llamado *cápsula,* que los separa del tejido anfitrión. Esta cápsula se compone, sobre todo, de matriz extracelular depositada por las células estromales, del tipo de los fibroblastos, que se activan con el daño hipóxico derivado de la presión del tumor en fase de expansión. Esta encapsulación no impide el crecimiento tumoral, pero crea un plano por el que el tumor se identifica, se palpa con facilidad, se desplaza (no se encuentra fijo) y se extirpa fácilmente mediante su enucleación quirúrgica (figs. 7-11 y 7-12). No obstante, se conocen algunas excepciones a esta regla. Los hemangiomas (neoplasias compuestas por vasos sanguíneos entrelazados) no suelen, por ejemplo, encapsularse, sino que permean el lugar de origen (p. ej., la dermis de la piel y el hígado); si estas lesiones se extienden, pueden resultar irresecables.

Los tumores malignos, por el contrario, suelen delimitarse mal del tejido sano circundante y carecen de un plano de resección bien definido (figs. 7-13 y 7-14). Sin embargo, los tumores malignos con una expansión lenta elaboran, a veces, una cápsula fibrosa, que aparentemente los encierra, y pueden empujar las estructuras sanas adyacentes a lo largo de un frente amplio. El examen histológico de estas masas «seudoencapsuladas» revela casi siempre hileras celulares que atraviesan el margen e infiltran las estructuras vecinas, con un patrón de crecimiento que recuerda a las patas de un «cangrejo», que constituye la imagen popular del cáncer.

Además de las metástasis, la capacidad de invasión es el rasgo más fiable para distinguir el cáncer de los tumores benignos. La mayoría de los tumores malignos no respetan los límites anatómicos normales y penetran en la pared del colon o del útero, por ejemplo, o se ramifican por la superficie de la piel. Esta capacidad de invasión dificulta o imposibilita su resección quirúrgica e, incluso si el tumor parece bien circunscrito, es necesario extirpar un margen considerable de tejido aparentemente sano, próximo a la neoplasia infiltrante, para garantizar la extirpación local completa. Como se ha señalado con anterioridad, algunos cánceres parecen surgir tras un estadio preinvasivo llamado *carcinoma in situ*. Así suele ocurrir con los carcinomas de la piel, mamas y algunas otras localizaciones; el carcinoma del cuello uterino constituye el mejor paradigma (v. capítulo 21). Los cánceres epitelia-

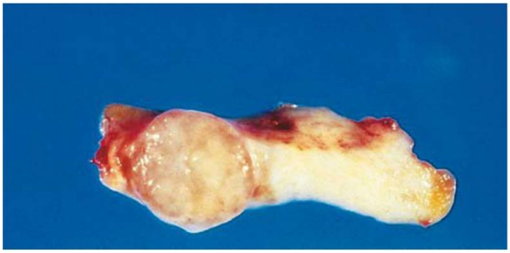


Figura 7-11 Fibroadenoma de la mama. Este pequeño tumor encapsulado, de color bronce, se delimita claramente en el tejido mamario más blanco.

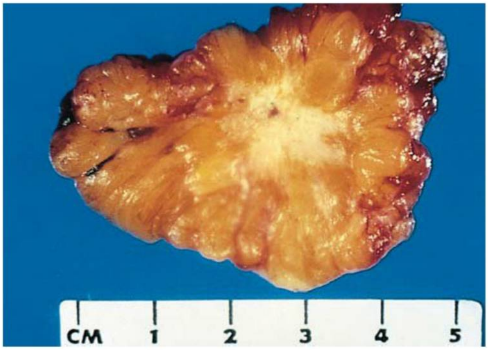


Figura 7-13 Corte de un carcinoma ductal invasivo de la mama. Se ha retraído la lesión, que infiltra la sustancia mamaria circundante y que aparecía dura, como la piedra, a la palpación. (Por cortesía del Dr. Trace Worrell, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, Texas.)

les *in situ* muestran características citológicas de malignidad sin invadir la membrana basal. Se pueden considerar la etapa anterior al cáncer infiltrante. Con el tiempo, la mayoría atraviesa la membrana basal para invadir el estroma subepitelial.

Metástasis

La metástasis se define como la propagación del tumor a sitios físicamente alejados del tumor primario y marca, de un modo inequívoco, dicho tumor como maligno, ya que, por definición, una neoplasia benigna no metastatiza. La capacidad de invasión del cáncer lo faculta para penetrar a través de los vasos sanguíneos, linfáticos y cavidades corporales, propagándose por todo el organismo. Todos los tumores malignos pueden metastatizar, si bien algunos apenas lo hacen. Entre los ejemplos de estos últimos se encuentran las neoplasias malignas de las células gliales del sistema nervioso central, llamadas *gliomas,* y los carcinomas basocelulares de la piel. Estos dos cánceres producen una invasión temprana, pero casi nunca metastatizan. Está claro, pues, que las propiedades de invasión y metástasis difieren.

En general, la probabilidad de que un tumor primario metastatice se correlaciona con la falta de diferenciación, una invasión local agresiva, un crecimiento rápido y un tamaño voluminoso. No obstante, se conocen muchas excepciones. Lesiones de crecimiento lento, bien diferenciadas y pequeñas, a veces metastatizan de forma llamativa y, a la inversa, lesiones grandes y de crecimiento rápido permanecen localizadas durante años. Este comportamiento depende de muchos factores relacionados con el invasor y el anfitrión.

Aproximadamente el 30% de los tumores sólidos recién diagnosticados (si se excluyen los cánceres de la piel distintos del melanoma) se presentan con metástasis. La diseminación metastásica reduce mucho las posibilidades de curación; por eso, si se exceptúa la prevención del cáncer, el logro que más beneficiaría al paciente reside en bloquear con eficacia las metástasis; no obstante, muchos tumores mortales, se encuentran ya diseminados cuando se diagnostican. Los cánceres de la sangre (las leucemias y los linfomas, llamados a veces tumores líquidos) derivan de células hematopoyéticas que, en condiciones normales, penetran en el torrente sanguíneo y recorren largas distancias; por eso, las leucemias y los linfomas suelen encontrarse diseminados en el momento del diagnóstico y se consideran siempre malignos.

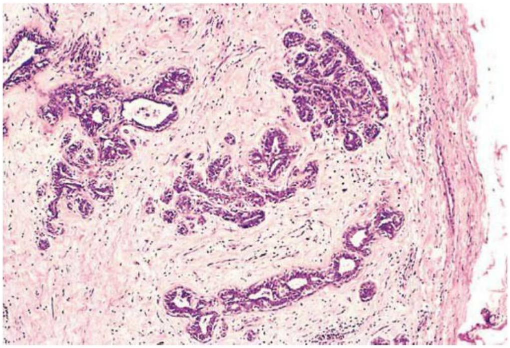


Figura 7-12 Visión microscópica del fibroadenoma mamario de la figura 7-11. La cápsula fibrosa *(derecha)* delimita el tumor del tejido circundante. (Por cortesía del Dr. Trace Worrell, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, Texas.)

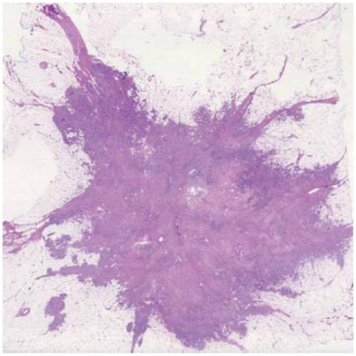


Figura 7-14 Visión microscópica, a pequeño aumento, de un carcinoma invasivo de mama. Los bordes infiltrantes irregulares no presentan una cápsula bien definida y existe una intensa reacción estromal. (Por cortesía de la Dra. Susan Lester, Brigham and Women's Hospital, Boston, Mass.)

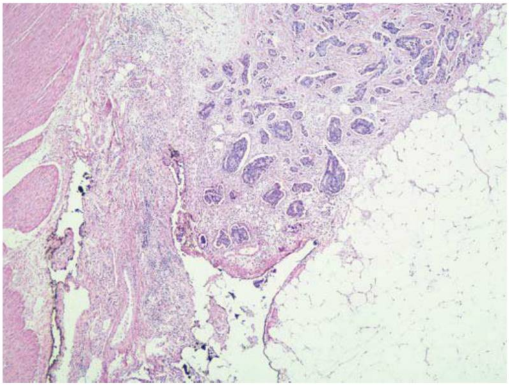


Figura 7-15 Carcinoma de colon con invasión del tejido adiposo pericólico. (Por cortesía del Dr. Shuji Ogino, Dana Farber Cancer Institute, Boston, Mass.)

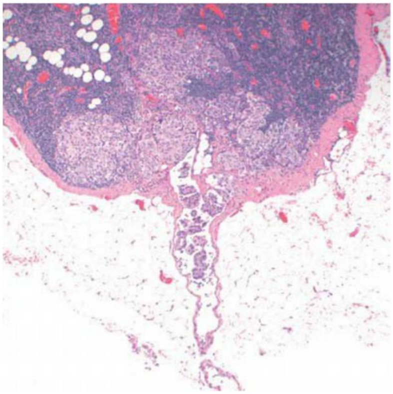


Figura 7-16 Metástasis en los ganglios linfáticos axilares de un carcinoma de mama. Se visualizan agregados de células tumorales dentro de la sustancia ganglionar y del conducto linfático dilatado. (Por cortesía de la Dra. Susan Lester, Brigham and Women's Hospital, Boston, Mass.)

Vías de propagación

El cáncer puede diseminarse por cualquiera de estas tres vías: 1) siembra directa de cavidades o superficies corporales; 2) siembra linfática, y 3) siembra hematógena. Es verdad que con los instrumentos quirúrgicos se puede inducir una propagación yatrógena de células tumorales, razón por la cual jamás se realizan, por ejemplo, biopsias de masas testiculares; no obstante, se trata de un hecho bastante poco infrecuente, que no se expondrá con más detalle.

Siembra de cavidades y superficies corporales. La siembra de cavidades y superficies corporales ocurre cada vez que una neoplasia maligna penetra en un «campo abierto» natural sin barreras físicas. La mayoría de las veces invade la cavidad peritoneal (fig. 7-15), aunque puede invadir cualquier otra (pleural, pericárdica, espacio subaracnoideo y espacio articular). Esta siembra es bastante característica de los carcinomas del ovario, que con mucha frecuencia se diseminan por la superficie peritoneal, que queda recubierta por una capa cancerosa. Es curioso que las células tumorales permanezcan confinadas a la superficie de las vísceras abdominales sin penetrar en su interior. A veces, los carcinomas apendiculares u ováricos, secretores de moco, ocupan la cavidad peritoneal, formando una masa neoplásica gelatinosa llamada *seudomixoma peritoneal.*

Diseminación linfática. **El transporte por los vasos linfáticos es la vía más habitual de diseminación inicial de los carcinomas** (fig. 7-16). El sarcoma también puede usar esta ruta. Los tumores carecen de vasos linfáticos funcionales, pero los vasos linfáticos situados en los márgenes del tumor resultan, en principio, suficientes para la propagación linfática de las células tumorales. El énfasis en la propagación linfática de los carcinomas y en la diseminación hematógena de los sarcomas induce a confusión, porque, en realidad, son numerosas las interconexiones entre los sistemas vascular y linfático. El patrón de afectación linfática sigue las vías naturales del drenaje linfático. Los carcinomas de la mama suelen originarse en los cuadrantes superoexternos y, por eso, en general se propagan primero a los ganglios linfáticos axilares. Los cánceres de los cuadrantes internos drenan hacia los ganglios situados a lo largo de las arterias mamarias internas. Luego, se afectan los ganglios infraclaviculares y supraclaviculares. Los carcinomas pulmonares, originados en las principales vías respiratorias, metastatizan, en primer lugar, a los ganglios traqueobronquiales perihiliares y mediastínicos. Sin embargo, hay ocasiones en las que se saltan los ganglios linfáticos locales (las denominadas metástasis saltatorias) debido a anastomosis venolinfáticas, o a que la inflamación o la irradiación han obliterado los conductos linfáticos.

Para evaluar la evolución posible del cáncer de mama y seleccionar la estrategia terapéutica más adecuada, es importante determinar si existe afectación de los ganglios linfáticos axilares. A menudo, se recurre a la *biopsia de los ganglios centinela* para examinar la presencia o la ausencia de metástasis en los ganglios linfáticos y evitar la morbilidad quirúrgica considerable que acompaña a la disección axilar completa. **El ganglio linfático centinela se define como «el primer ganglio de una región linfática que recibe el flujo linfático del tumor primario».** El mapeo del ganglio centinela se lleva a cabo inyectando trazadores radiactivos o colorantes; el estudio de cortes por congelación del ganglio centinela realizados durante la cirugía orienta al cirujano hacia el tratamiento apropiado. El estudio del ganglio centinela también se ha utilizado para detectar la propagación de los melanomas, cánceres de colon y otros tumores.

En muchos casos, los ganglios regionales actúan como barreras eficaces para la propagación del tumor, al menos durante un tiempo. Cabe pensar que, tras su parada dentro del ganglio, las células serán destruidas por la respuesta inmunitaria antitumoral específica. Además, el drenaje de los detritos celulares tumorales, de los antígenos tumorales o de ambos induce alteraciones reactivas en los ganglios. Así pues, el aumento del tamaño ganglionar podría obedecer a la propagación y crecimiento de las células cancerosas o a una hiperplasia reactiva (v. capítulo 13). Esta es la razón por la que las adenopatías próximas a un cáncer, si bien suscitan sospecha, no necesariamente corresponden a la diseminación de la lesión primaria.

Diseminación hematógena. La siembra hematógena es característica de los sarcomas, pero se da también en los carcinomas. Las arterias, de paredes más gruesas, son penetradas con menos facilidad que las venas. Puede ocurrir, no obstante, una diseminación arterial si las células tumorales atraviesan los



Figura 7-17 Hígado repleto de metástasis.

lechos capilares pulmonares o los cortocircuitos arteriovenosos pulmonares, o si las propias metástasis pulmonares dan lugar a nuevos émbolos tumorales. Cuando ocurre esta propagación vascular, el patrón de distribución de las metástasis depende de varios factores. En caso de invasión venosa, las células propagadas por la sangre siguen el flujo venoso que drena el lugar de la neoplasia y, de ordinario, acaban deteniéndose en el primer lecho capilar que encuentran. Naturalmente, el hígado (fig. 7-17) y los pulmones (fig. 7-18) constituyen el asiento más habitual de este tipo de diseminación hematógena, puesto que todo el drenaje portal fluye hacia el hígado y toda la sangre de las venas cavas fluye hacia los pulmones. Los cánceres que surgen muy cerca de la columna vertebral embolizan, con frecuencia, a través del plexo paravertebral, y esta vía explica las frecuentes metástasis vertebrales de los carcinomas de tiroides y próstata.

Ciertos cánceres tienden a invadir las venas. El carcinoma de células renales suele invadir ramas de la vena renal y luego la propia vena renal, desde donde crece, como si de una serpiente se tratara, hasta la vena cava inferior, y alcanza incluso las cavidades cardíacas derechas. Los hepatocarcinomas penetran, a menudo, en las raicillas portales y hepáticas para propagarse luego por los conductos venosos principales.

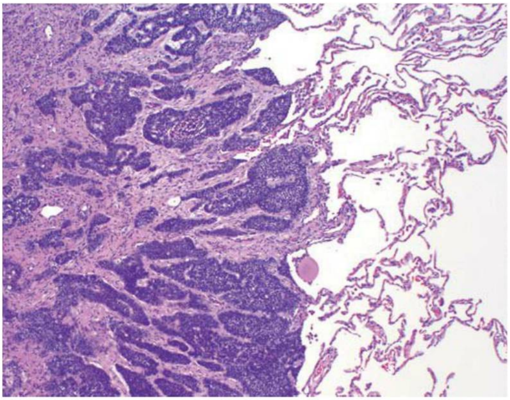


Figura 7-18 Imagen microscópica de metástasis pulmonares. Nódulo metastásico pulmonar originado en un adenocarcinoma de colon. (Por cortesía del Dr. Shuji Ogino, Dana Farber Cancer Institute, Boston, Mass.)

Tabla 7-2 Comparación entre los tumores benignos y malignos

Características	Benigno	Maligno
Diferenciación/anaplasia	Bien diferenciado; estructura, en ocasiones, característica del tejido originario	Cierta falta de diferenciación (anaplasia); estructura habitualmente atípica
Velocidad de crecimiento	Habitualmente, progresivo y lento; puede llegar a pararse o involucionar; figuras mitóticas escasas y normales	Errática, puede ser lento o rápido; puede haber numerosas figuras mitóticas anómalas
Invasión local	En general, masas cohesionadas, en expansión y bien delimitadas, que no invaden ni infiltran los tumores sanos de la vecindad	Invasión local, con infiltración del tejido circundante; a veces, presentan una cohesión, que induce a error, y expansión
Metástasis	No hay	Frecuentes; más habituales con los grandes tumores primarios indiferenciados

Curiosamente, este crecimiento intravenoso no siempre se acompaña de una diseminación extensa. Obviamente, la presencia histológica de penetración de las pequeñas venas en el foco neoplásico primario constituye un signo ominoso.

De acuerdo con muchas observaciones, la mera localización anatómica de la neoplasia y las vías naturales de drenaje venoso no explican por completo la distribución sistémica de las metástasis. Por ejemplo, el carcinoma de mama se extiende, de preferencia, a los huesos; el carcinoma broncógeno tiende a propagarse a las glándulas suprarrenales y al encéfalo, y los neuroblastomas metastatizan en el hígado y los huesos. En cambio, los músculos esqueléticos y el bazo, pese a recibir un alto porcentaje del gasto cardíaco y contar con grandes lechos vasculares, rara vez constituyen el asiento de depósitos secundarios. Más adelante se explica la base más probable de este alojamiento tisular selectivo de las células tumorales.

Los rasgos distintivos de los tumores benignos y malignos se resumen en la tabla 7-2 y en la figura 7-19. Una vez repasada la morfología y el comportamiento de las neoplasias, expondremos ahora su patogenia, comenzando por los indicios extraídos de los estudios epidemiológicos del cáncer.

CONCEPTOS CLAVE

Características de las neoplasias benignas y malignas

- Los tumores benignos se distinguen de los malignos por su grado de diferenciación, velocidad de crecimiento, capacidad de invasión local y propagación a distancia.
- Los tumores benignos poseen características que remedan el tejido originario y están bien diferenciados; los tumores malignos están peor diferenciados o totalmente indiferenciados (anaplásicos).
- Los tumores benignos tienen una posibilidad mayor de conservar las funciones de las células originarias, pero los malignos adquieren, en ocasiones, funciones imprevistas debido a alteraciones en su diferenciación.
- Los tumores benignos crecen despacio y los malignos suelen hacerlo más deprisa.

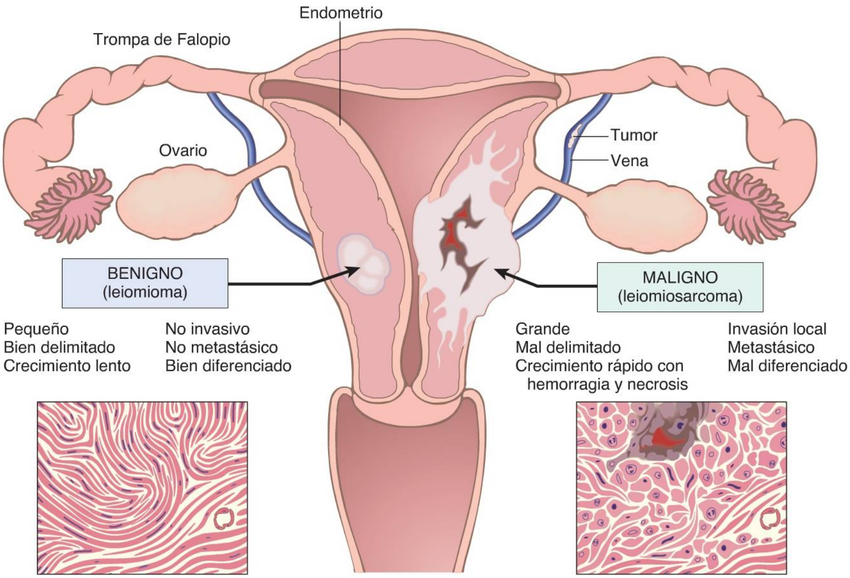


Figura 7-19 Comparación entre un tumor benigno del miometrio (leiomioma) y un tumor maligno del mismo origen (leiomiosarcoma).

- Los tumores benignos están circunscritos y se rodean de una cápsula; los tumores malignos están mal delimitados e invaden los tejidos sanos circundantes.
- Los tumores benignos permanecen localizados en el lugar de origen, mientras que los malignos metastatizan a distancia.

Epidemiología del cáncer

El estudio de los patrones del cáncer en las poblaciones ha contribuido mucho al conocimiento de su origen. Los estudios epidemiológicos han establecido el vínculo causal entre el tabaco y el cáncer de pulmón, y la comparación entre la alimentación y las tasas de cáncer en el mundo occidental y los países en vías de desarrollo ha hecho que la génesis del cáncer de colon se atribuya, entre otras cosas, a una dieta rica en grasas y escasa en fibra. Los estudios epidemiológicos han arrojado mucha luz sobre las causas del cáncer, en particular sobre las influencias ambientales, raciales (posiblemente hereditarias) y culturales en la aparición de neoplasias concretas. Ciertas enfermedades, que se asocian a un mayor riesgo de cáncer, aportan también indicios sobre la patogenia del cáncer. En las secciones siguientes expondremos la incidencia global del cáncer, y revisaremos los factores que relacionan al paciente y al entorno con la predisposición al cáncer.

Impacto global del cáncer

En 2008 se produjeron en el mundo, según las estimaciones, cerca de 12,7 millones de cánceres nuevos, causantes de 7,6 millones de muertes (21.000 muertes diarias). Ante el incremento y envejecimiento de la población, se prevé que en 2030 el número de casos de cáncer y de muertes relacionadas se incremente, en todo el mundo, a 21,4 y 13,2 millones, respectivamente. El cáncer es ubicuo en la población humana; la única manera cierta de evitarlo consiste en no nacer, ya que vivir supone un riesgo. Con todo, se aprecia una gran variación geográfica en la incidencia de cánceres concretos que se atribuye, sobre todo, a diferentes exposiciones a los carcinógenos ambientales (se comenta más adelante), de manera que muchos (si no la mayoría) de cánceres se pueden prevenir. En la figura 7-20 se indican los principales órganos afectados y la frecuencia estimada de mortalidad por cáncer en EE. UU. Los tumores más comunes en hombres se originan en la próstata, los pulmones, y el colon y el recto. Entre las mujeres predominan los cánceres de mama, pulmones, y colon y recto. Los cánceres de pulmón, mama femenina, próstata, y colon y recto representan más de la mitad de todos los cánceres diagnosticados y de todas las muertes por cáncer en EE. UU. En cambio, los cánceres más habituales en los países en vías de desarrollo son los de pulmón, estómago e hígado en el sexo masculino, y mama, cuello uterino y pulmón en el femenino.

La mayoría de los datos longitudinales sobre la incidencia del cáncer provienen de países desarrollados. La mortalidad ajustada por edad (muertes por 100.000 habitantes) de muchos cánceres ha cambiado de manera significativa con el paso de los años en EE. UU. En la última mitad del siglo XX, la tasa global de muerte por cáncer ajustada por edades se elevó de forma significativa entre hombres y mujeres. Sin embargo, la incidencia del cáncer masculino ha permanecido estable desde 1995 y la tasa de mortalidad por cáncer ha disminuido en un 18,4% desde 1990. De manera análoga, la tasa de incidencia del cáncer en las mujeres también se estabilizó en 1995 y la tasa de mortalidad por esta causa se ha reducido en un 10,4% desde 1991. Casi el 80% de la disminución observada en los hombres se explica por las tasas más bajas de mortalidad de los cánceres de pulmón, próstata, y colon y recto; entre las mujeres, cerca del 60% del descenso se debe a reducciones

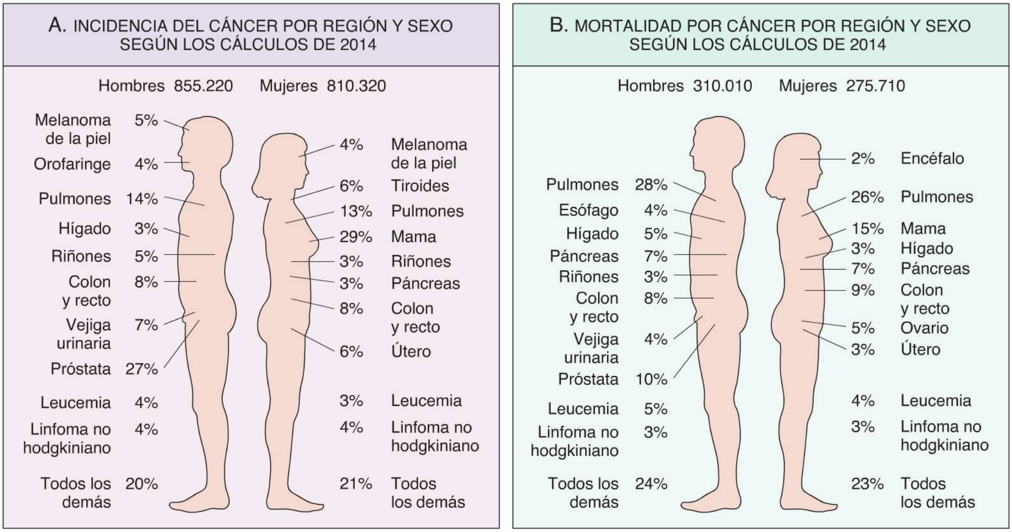


Figura 7-20 Incidencia **(A)** y mortalidad **(B)** del/por cáncer según la localización y el sexo. Se excluyen los carcinomas basocelulares y epidermoides de la piel y los carcinomas *in situ*, con excepción del vesical. (Adaptado de American Cancer Society. Cancer Statistics 2011.)

en las tasas de mortalidad por los cánceres de mama y colorrectal. La disminución del consumo de tabaco explica la reducción de la mortalidad por el cáncer de pulmón, mientras que la mejora en la detección y tratamiento explican las tasas menores del cáncer colorrectal, prostático y de la mama femenina.

En el último medio siglo también se observó un descenso abrupto en el número de muertes causadas por el cáncer de cuello uterino en EE. UU., que se explica por la triple toma de citología cervicovaginal, con la que se detectan las lesiones precursoras y los cánceres precoces curables. La tendencia decreciente de la mortalidad por cáncer de estómago en personas de ambos sexos se ha atribuido a una disminución de carcinógenos alimentarios desconocidos. Sin embargo, entre 1990-1991 y 2004, la mortalidad del cáncer pulmonar femenino y del cáncer de los conductos biliares intrahepáticos masculino ha aumentado de forma sustancial, compensando parte de la mejoría en la supervivencia de los otros cánceres. En efecto, pese a que los carcinomas de mama son casi 2,5 veces más frecuentes que los de pulmón en la mujer, hoy el cáncer pulmonar mata a más mujeres. Los fallecimientos por cánceres primarios de hígado, que habían disminuido entre 1930 y 1970, prácticamente se duplicaron en los 40 años posteriores, y es previsible que esta cifra aumente en las próximas décadas, dado el gran número de personas infectadas por el virus de la hepatitis C (VHC) que empiezan a sufrir hepatocarcinoma.

La raza no es una variable biológica claramente definida, pero permite delimitar grupos de riesgo para ciertos cánceres. Sigue persistiendo la disparidad entre las tasas de mortalidad por cáncer de los norteamericanos blancos y negros; los afroamericanos han experimentado, sin embargo, el máximo descenso en la mortalidad por cáncer durante la última década. Los hispanos residentes en EE. UU. tienen una frecuencia más baja de los tumores más comunes de la población blanca no hispana, pero una incidencia mayor de tumores de estómago, hígado, cuello uterino y vesícula biliar, y también de algunas leucemias.

Factores ambientales

Pese a que los factores genéticos y ambientales contribuyen a la génesis del cáncer, estos últimos parecen conformar los factores predominantes de riesgo para la mayoría de los cánceres. La vasta variación geográfica que se da en la incidencia de algunos tipos concretos de cáncer es prueba de la enorme importancia de los factores ambientales (fig. 7-21). Así, el tumor más corriente de los hombres estadounidenses y de la mayoría de los países desarrollados es el cáncer de próstata; no obstante, en algunos países o regiones (la mayoría situados en las zonas en vías de desarrollo), los cánceres de hígado, estómago, esófago, vejiga, pulmón, orofaringe y sistema inmunitario alcanzan los puestos más altos de la lista. Por razones análogas, la incidencia del cáncer de mama suele ser bastante más alta entre las mujeres de los países desarrollados que en las regiones subdesarrolladas. No cabe descartar una predisposición racial, pero se piensa que los elementos ambientales (algunos conocidos y otros desconocidos) explican la mayoría de estas diferencias en la incidencia del cáncer.

Entre los elementos ambientales conocidos que modifican el riesgo de cáncer se encuentran estos:

- **Agentes infecciosos.** Se cree que el 15% de todos los cánceres obedece, por vía directa o indirecta, a infecciones; la carga de los cánceres asociados a infecciones es casi triple en el mundo en vías de desarrollo que en las zonas desarrolladas. A modo de ejemplo, el *virus del papiloma humano* (VPH), que se contagia a través del contacto sexual, provoca la gran mayoría de los carcinomas de cuello uterino y un número cada vez mayor de cánceres de cabeza y cuello. Más adelante, en este capítulo, se exponen algunos agentes infecciosos concretos y los cánceres asociados.
- **Tabaco.** El consumo de cigarrillos es el factor ambiental aislado que más contribuye a la mortalidad prematura en EE. UU. El tabaco, en particular los cigarrillos, se ha visto

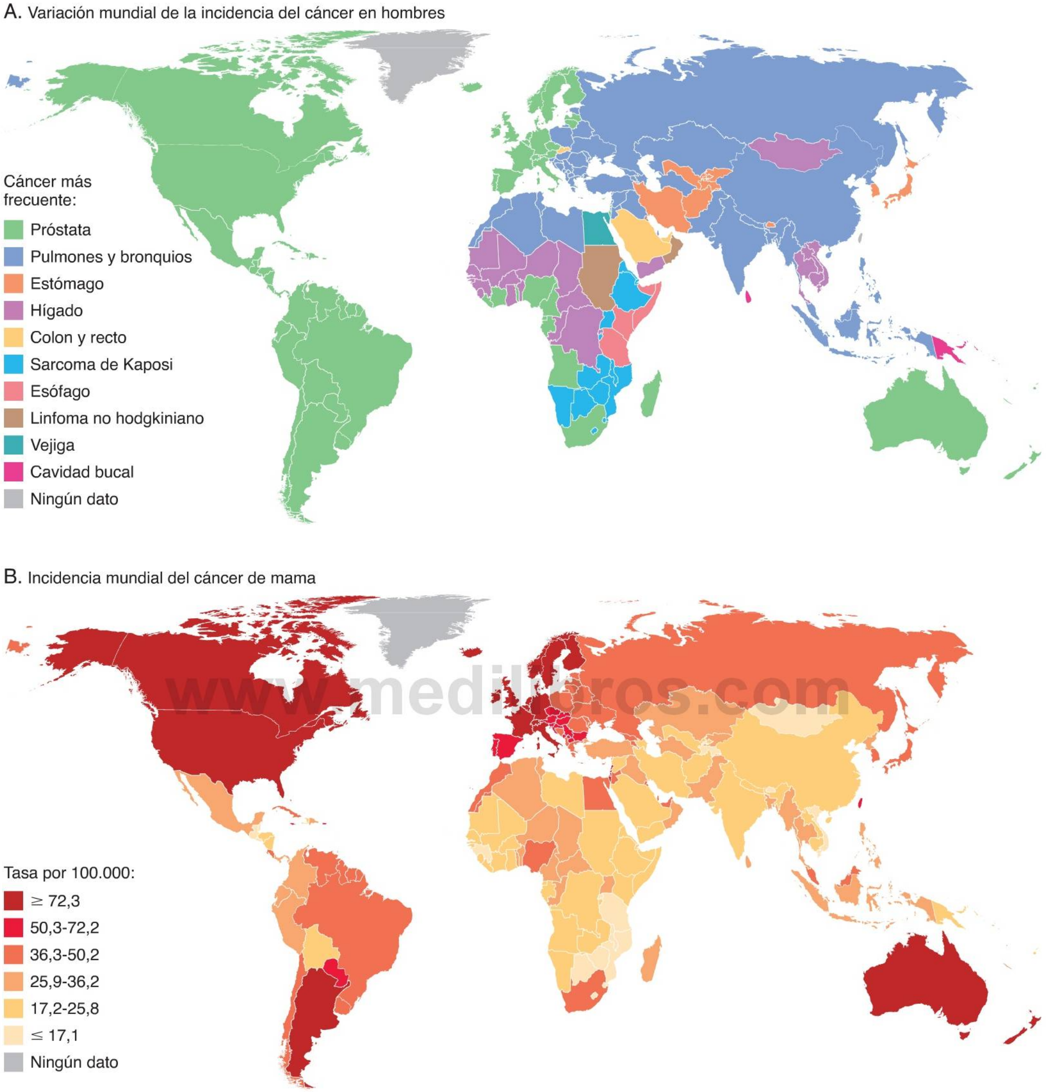


Figura 7-21 Variación geográfica en la incidencia del cáncer. **A.** Cánceres más frecuentes en hombres, desglosados por países. **B.** Variación por países en la incidencia del cáncer de mama en las mujeres. (Adaptado de Global Cancer Facts & Figures, 2nd ed. Atlanta, American Cancer Society, 2011.)

implicado en el cáncer de boca, faringe, laringe, esófago, páncreas, vejiga y, lo que es más importante, en casi el 90% de las muertes por cáncer de pulmón (v. capítulo 9).

- **Consumo de alcohol.** El abuso aislado de alcohol aumenta el riesgo del carcinoma de la orofaringe (excluido el labio), laringe y esófago, y, a través de la cirrosis alcohólica, el del hepatocarcinoma. La suma de alcohol y tabaco aumenta, de manera sinérgica, el riesgo de los cánceres de la vía respiratoria alta y del tubo digestivo.
- **Alimentación.** Siguen debatiéndose los factores alimentarios concretos que influyen en el riesgo del cáncer, pero la extensa variación geográfica en la incidencia del carcinoma colorrectal, prostático y mamario se ha atribuido a diferencias en la alimentación.
- **Obesidad.** Ante la epidemia estadounidense de obesidad, que se está propagando a otras regiones del mundo (v. capítulo 9), resulta preocupante la fuerte asociación entre el peso y el riesgo de cáncer. En conjunto, las personas con mayor sobrepeso de la población estadounidense presentan una mortalidad por cáncer entre un 52% (hombres) y un 62% (mujeres) superior a las personas delgadas; la consecuencia es que cerca del 14% de las muertes por

Tabla 7-3 Cánceres de tipo ocupacional

Agentes o grupos de agentes	Cánceres humanos para los que existe una evidencia razonable	Uso o aparición característicos
Amianto	Carcinoma de pulmón, esófago, estómago y colon; mesotelioma	Utilizado antiguamente en muchas aplicaciones debido a su resistencia al fuego, calor y fricción; se sigue utilizando en la construcción y en materia textil resistente al fuego, materiales de fricción (p. ej., revestimientos de frenos), revestimientos de suelo y techos, y baldosas
Arsénico y compuestos de arsénico	Carcinoma de pulmón y de piel	Subproducto de la fusión de metales; componente de aleaciones y dispositivos eléctricos y semiconductores, medicamentos y herbicidas, fungicidas y baños de inmersión para animales
Benceno	Leucemia mieloide aguda	Componente principal del petróleo ligero; a pesar del riesgo conocido, se conocen muchas aplicaciones en imprenta y litografía, pintura, gomas, limpieza en seco, adhesivos y recubrimientos, y detergentes; anteriormente se utilizaba mucho como disolvente y fumigante
Berilio y derivados del berilio	Carcinoma de pulmón	Combustible para misiles y vehículos espaciales; endurecedor de aleaciones metálicas livianas, sobre todo en aplicaciones aeroespaciales y reactores nucleares
Cadmio y compuestos de cadmio	Carcinoma de próstata	Los usos abarcan pigmentos y fósforos amarillos; se encuentra en soldaduras; se utiliza en baterías y como aleación y en laminados y revestimientos metálicos
Cromo, compuestos	Carcinoma de pulmón	Componente de aleaciones metálicas, pinturas, pigmentos y conservantes
Níquel, compuestos	Carcinoma de pulmón y orofaringe	Niquelado; componente de aleaciones ferrosas, cerámicas y baterías; subproducto de la soldadura con arco de acero inoxidable
Radón y sus productos de extinción	Carcinoma de pulmón	Por extinción de minerales que contienen uranio; peligro potencialmente grave en canteras y minas subterráneas
Vinilo, cloruro	Angiosarcoma hepático	Refrigerante; monómero para polímeros de vinilo; adhesivo para plásticos; antiguamente propulsor inerte de los aerosoles en envases presurizados

Modificado de Stellman JM, Stellman SD: Cancer and workplace. CA Cancer J Clin 1996;46:70.

cáncer de los hombres y el 20% de las de las mujeres son imputables a la obesidad.

- **Historia reproductiva.** Existe una sólida evidencia de que la exposición acumulativa e indefinida a la estimulación estrogénica, sobre todo cuando no existe ninguna oposición por gestágenos, aumenta el riesgo de los cánceres de mama y endometrio, tejidos que responden a estas hormonas. De hecho, ciertas diferencias en la incidencia del cáncer de mama, detectadas en todo el mundo, se atribuyen a elementos culturales que influyen en el momento y el número de los embarazos que tiene una mujer a lo largo de su vida.
- **Carcinógenos ambientales.** No faltan los carcinógenos ambientales bien definidos; al contrario, abundan en el ambiente, en el lugar de trabajo (tabla 7-3), en los alimentos y en las costumbres personales. Las personas se exponen a factores cancerígenos cuando salen al exterior (p. ej., radiaciones ultravioleta [UV], contaminación atmosférica), beben agua de pozos (p. ej., arsénico, sobre todo en Bangladesh), toman ciertos medicamentos (p. ej., metotrexato), acuden al trabajo (p. ej., amianto), o incluso cuando comen en casa (p. ej., carne a la parrilla, alimentos ricos en grasas, alcohol).

¡Es como si cualquier cosa que se hace para vivir o por placer engordara o resultara inmoral, ilegal o, aún peor, cancerígena!

Edad

La edad influye de forma determinante en el riesgo de cáncer. La mayoría de los carcinomas ocurren en los últimos años de la vida (> 55 años). El cáncer es la causa principal de muerte de las mujeres de 40 a 79 años y de los hombres de 60 a 79; la disminución de las muertes a partir de los 80 años se debe al menor número de personas que alcanzan esta edad. La incidencia creciente del cáncer con el envejecimiento se explica, sin duda, por la acumulación de mutaciones somáticas asociadas con la aparición de neoplasias malignas (se expone más adelante). Otro factor es la disminución de la competencia inmunitaria que acompaña al envejecimiento.

Resulta trágico que el cáncer no respete la infancia, pues este tipo de procesos es responsable de algo más del 10% de todas las muertes de menores de 15 años en EE. UU. y ocupa el segundo lugar, detrás de los accidentes, como causa de muerte. Sin embargo, los tipos de cáncer que predominan en la infancia difieren mucho de los del adulto. Los carcinomas, la categoría general más habitual de tumor del adulto, son muy raros en la infancia. En cambio, la leucemia aguda y algunas neoplasias características del sistema nervioso central justifican casi el 60% de las muertes infantiles por cáncer. Las neoplasias habituales de la lactancia y de la infancia son los denominados tumores pequeños de células azules y redondas, como el neuroblastoma, el tumor de Wilms, el retinoblastoma, las leucemias agudas y los rabdomiosarcomas. Estos tumores se comentan en el capítulo 10 y en otros lugares del texto.

Trastornos adquiridos predisponentes

Los trastornos adquiridos que predisponen al cáncer se pueden dividir en inflamaciones crónicas, lesiones precursoras y estados de inmunodeficiencia. Los trastornos inflamatorios crónicos y las lesiones precursoras comprenden una gama diversa de alteraciones, asociadas todas ellas a una mayor replicación celular que, al parecer, crea un terreno «fértil» para los tumores malignos. De hecho, se precisan rondas repetidas de división celular para la transformación neoplásica; las células en fase de proliferación corren más riesgo de acumular lesiones genéticas que propician la carcinogenia. Los tumores que surgen en el seno de una inflamación crónica son, en su mayoría, carcinomas, pero también mesoteliomas y diversos tipos de linfomas. Los estados de inmunodeficiencia predisponen a los cánceres inducidos por virus. A continuación se describen cada uno de estos trastornos adquiridos predisponentes.

Tabla 7-4 Estado de inflamación crónica y cáncer

Estado patológico	Neoplasias asociadas	Agente etiológico
Asbestosis, silicosis	Mesotelioma, carcinoma de pulmón	Fibras de amianto, partículas de sílice
Enfermedad inflamatoria intestinal	Carcinoma colorrectal	
Liquen escleroso	Carcinoma epidermoide de la vulva	
Pancreatitis	Carcinoma pancreático	Alcoholismo, mutaciones germinales (p. ej., del gen del tripsinógeno)
Colecistitis crónica	Cáncer de vesícula	Ácidos biliares, bacterias, cálculos vesicales
Esofagitis de reflujo, esófago de Barrett	Carcinoma de esófago	Ácido gástrico
Síndrome de Sjögren, tiroiditis de Hashimoto	Linfoma MALT	
Infestación por *Opisthorchis*, colangitis	Colangiocarcinoma, carcinoma de colon	Duela hepática *(Opisthorchis viverrini)*
Gastritis/úlceras	Adenocarcinoma gástrico, linfoma MALT	*Helicobacter pylori*
Hepatitis	Hepatocarcinoma	Virus de las hepatitis B y/o C
Osteomielitis	Carcinoma de trayectos fistulosos	Infección bacteriana
Cervicitis crónica	Carcinoma de cuello uterino	Virus del papiloma humano
Cistitis crónica	Carcinoma vesical	Esquistosomiasis

Adaptado de Tlsty TD, Coussens LM: Tumor stroma and regulation of cancer development. Ann Rev Pathol Mech Dis 2006;1:119.

Las lesiones precursoras se pueden definir como alteraciones morfológicas localizadas asociadas con un alto riesgo de cáncer. Prácticamente todas las lesiones precursoras provienen de la superficie epitelial y se acompañan de un mayor riesgo de diferentes carcinomas.

- ***Inflamación crónica y cáncer.*** Virchow propuso, por vez primera, una relación de causa-efecto entre la inflamación crónica y el cáncer en 1863, y hoy se sabe que las personas con diversas enfermedades inflamatorias crónicas, incluidas las de etiología infecciosa o no, presentan un mayor riesgo de desarrollar un cáncer (tabla 7-4). Como ocurre con cualquier lesión tisular, cada uno de estos trastornos se acompaña de una proliferación compensatoria de células para reparar el daño. En ocasiones, la inflamación crónica incrementa las reservas de células madre tisulares, especialmente sensibles a la transformación. Además, las células inmunitarias activadas producen especies reactivas del oxígeno, que ocasionan genotoxicidad directa, y también mediadores inflamatorios que fomentan la supervivencia de las células vecinas, incluso ante un daño genómico. La lesión epitelial crónica conlleva, a menudo, metaplasia, es decir, el reemplazo de un tipo celular por otro mejor adaptado para la supervivencia frente a la agresión continuada. Estos cambios pueden facilitar la adaptación a corto plazo, pero el organismo ha de sobrevivir y termina reparando o eliminando las células dañadas. Sin embargo, con el tiempo (años o décadas), este tipo de alteraciones puede hacer que sobrevivan células con mutaciones potencialmente oncógenas y que estas finalmente ocasionen un cáncer. Sea cual sea el mecanismo exacto, el vínculo entre inflamación crónica y cáncer tiene implicaciones prácticas. Así, el diagnóstico y el tratamiento eficaz de la gastritis por *Helicobacter pylori* con antibióticos puede controlar un trastorno inflamatorio crónico que, de otra manera, facilitaría el cáncer gástrico.
- ***Lesiones precursoras y cáncer.*** Como ya se ha indicado, el término *lesión precursora* abarca diversas entidades que comportan un mayor riesgo de cáncer. Las lesiones precursoras no evolucionan de manera inevitable hacia el cáncer, pero conviene detectarlas, puesto que se reconocen con métodos de cribado y se pueden tratar, reduciéndose así el riesgo de cáncer.

  Muchas lesiones precursoras aparecen en el seno de una inflamación crónica y se reconocen por la presencia de metaplasia: algunos ejemplos son el *esófago de Barrett* (metaplasia gástrica y colónica de la mucosa esofágica en el seno del reflujo gástrico); la *metaplasia escamosa* de la mucosa bronquial (en respuesta al tabaco) y de la mucosa vesical (en respuesta a la esquistosomiasis), y la *metaplasia de células colónicas* en el estómago (en el seno de una anemia perniciosa con gastritis crónica atrófica). Las hiperplasias no inflamatorias representan otras lesiones precursoras. Una de las más habituales es la *hiperplasia endometrial,* causada por una estimulación estrogénica sostenida del endometrio. Otra lesión precursora relativamente común es la *leucoplasia,* un engrosamiento del epitelio escamoso que puede darse en la cavidad oral, en el pene o en la vulva, y que da origen a un carcinoma epidermoide.

  El último grupo de lesiones precursoras son las neoplasias benignas, con riesgo de transformación maligna. El prototipo clásico es el *adenoma velloso* del colon, que, si no se trata, evoluciona hacia el cáncer en la mitad de las ocasiones. Hay que recordar, no obstante, que la mayor parte de los tumores benignos rara vez se transforman (p. ej., leiomiomas uterinos, adenomas pleomorfos) y que algunos (p. ej., lipomas) jamás lo hacen. No se ha aclarado por qué muchos tumores benignos se asocian a un riesgo inapreciable de transformación maligna; cabe la posibilidad de que tumores benignos con alto riesgo de transformación maligna presenten inestabilidad genómica (expuesta más adelante), una característica facilitadora del cáncer, mientras que los tumores auténticamente benignos no tengan dicha propiedad.
- ***Estados de inmunodeficiencia y cáncer.*** Los pacientes con inmunodeficiencia, sobre todo con una deficiencia en la inmunidad de los linfocitos T, corren más riesgo de cáncer, sobre todo de cáncer causado por virus oncógenos. Estos tumores asociados a virus comprenden, básicamente, linfomas, pero también ciertos carcinomas, e incluso algunos sarcomas y proliferaciones seudosarcomatosas. Esta compleja relación entre infecciones, inmunidad y cáncer se detalla más adelante en este capítulo.

Predisposición genética e interacciones entre los factores ambientales y hereditarios

En algunas familias, el cáncer es un rasgo hereditario que suele obedecer a mutaciones de la línea germinal de un gen supresor de tumores (se comenta más adelante). ¿Qué puede decirse, entonces, sobre la influencia de la herencia en las neo-

plasias malignas esporádicas, que representan cerca del 95% de los cánceres en EE. UU.? Si bien la evidencia revela que estos cánceres son imputables, en gran parte, a factores ambientales o trastornos predisponentes adquiridos, la ausencia de antecedentes familiares no impide el componente hereditario. Habitualmente cuesta desglosar las aportaciones hereditaria y no hereditaria, porque, a menudo, estos factores interaccionan entre sí. La interacción entre los factores genéticos y no genéticos resulta especialmente compleja si la génesis del tumor depende de la acción de varios genes contribuyentes. Incluso cuando se trata de tumores con un componente hereditario bien delimitado, el riesgo del citado tumor depende sobremanera de factores no genéticos. Por ejemplo, el riesgo de cáncer de mama de mujeres que heredan copias mutadas de los genes supresores de tumores *BRCA1* o *BRCA2* (expuestos más adelante) casi triplica el de las mujeres nacidas después de 1940 con relación a las que nacieron antes de ese año, probablemente por cambios en la historia reproductiva. Es más, los factores genéticos pueden modificar en grado significativo la probabilidad de cáncer inducido por elementos ambientales. Las variaciones hereditarias (polimorfismos) de las enzimas que metabolizan los procarcinógenos a carcinógenos activos influyen en la sensibilidad al cáncer. En este sentido, cabe citar los genes que codifican las enzimas del citocromo P-450. Como se indica más adelante, el polimorfismo de uno de estos *loci* P-450 confiere a los fumadores de cigarrillos una tendencia hereditaria al cáncer de pulmón. Es probable que se detecten más asociaciones de esta naturaleza.

CONCEPTOS CLAVE

Epidemiología del cáncer

- La incidencia del cáncer varía según la región geográfica, la edad, la raza y la dotación genética. Los cánceres son más frecuentes en los adultos mayores de 60 años, pero ocurren en adultos de cualquier edad, y en niños y lactantes. La variación geográfica se atribuye, sobre todo, a las diferencias en la exposición ambiental.
- Entre los factores ambientales más relevantes implicados en la carcinogenia se encuentran las infecciones, el tabaquismo, el alcohol, la alimentación, la obesidad, la historia reproductiva y la exposición a los cancerígenos ambientales.
- El riesgo de cáncer se acrecienta con las proliferaciones reparadoras inducidas por la inflamación crónica o la lesión tisular, ciertos tipos de hiperplasia y las inmunodeficiencias.
- Las interacciones entre los factores ambientales y los genéticos pueden ser importantes determinantes del riesgo de cáncer.

Base molecular del cáncer: importancia de las alteraciones genéticas y epigenéticas

Las pruebas sobre los orígenes genéticos del cáncer se han ido acumulando durante varias décadas. Sin embargo, solo ahora se tiene una visión completa de la magnitud de estas aberraciones genéticas, gracias a los avances tecnológicos en la secuenciación del ADN y otros métodos que facilitan el análisis genómico de las células cancerosas. La complejidad de estos datos resulta estremecedora, y los mensajes que ocultan todavía no se han descifrado por completo, pero han aparecido algunos «temas genómicos» que, con toda probabilidad, revisten interés en todos los cánceres.

- **El daño genético no letal es un elemento esencial de la carcinogenia.** El daño (o mutación) inicial puede obedecer a exposiciones ambientales, heredarse en la línea germinal o resultar espontáneo y aleatorio, es decir, encajar en la categoría de la «mala suerte». En este contexto, el término ambiental alude a cualquier mutación adquirida motivada por agentes exógenos, como virus o sustancias químicas ambientales, o por productos endógenos del metabolismo celular.
- **El tumor se forma por la expansión clonal de una sola célula precursora que ha sufrido daño genético (es decir, los tumores son clonales).** Las alteraciones del ADN se heredan y se transmiten a las células hijas, por lo que todas las células dentro de un mismo tumor comparten el mismo conjunto de mutaciones presente en el momento de la transformación. Estas mutaciones específicas del tumor se identifican casi siempre mediante secuenciación del ADN (p. ej., mutaciones puntuales) o análisis cromosómicos (p. ej., translocaciones cromosómicas y cambios en el número de copias, que se exponen más adelante).
- **Los objetivos principales de las mutaciones causantes de cáncer son cuatro categorías de genes reguladores normales: los protooncogenes que estimulan el crecimiento, los genes supresores de tumores que lo inhiben, los genes que regulan la muerte celular programada (apoptosis) y los genes que reparan el ADN.** Las mutaciones que activan los *protooncogenes* suelen producir un aumento exagerado de una o más de las funciones normales del producto codificado en el gen o, en ocasiones, imparten una función totalmente nueva al producto génico afectado que resulta oncógena. Como estas mutaciones generan una «ganancia de función», pueden transformar las células, aunque exista una copia normal del mismo gen. Así pues, en el léxico genético, los oncogenes dominan sobre los genes normales. Las mutaciones de los *genes supresores de tumores* suelen ocasionar una «pérdida de función» y, en la mayoría de los casos, para la transformación se precisa el daño de los dos alelos. Por esta razón, los genes supresores de tumores mutados suelen comportarse de manera recesiva. Sin embargo, se conocen excepciones: a veces, la pérdida de un solo alelo del gen supresor del tumor (estado denominado *haploinsuficiencia*) reduce la actividad de la proteína codificada en grado suficiente como para dejar de frenar sobre la proliferación y supervivencia celulares. Este tipo de hallazgo indica que, para la función normal, se precisan dos «dosis» del gen. Los *genes reguladores de la apoptosis* pueden presentar anomalías que determinan menos muerte y, en consecuencia, una mayor supervivencia celular. Se trata de anomalías del tipo de mutaciones con ganancia de la función de genes, cuyos productos suprimen la apoptosis, y mutaciones con pérdida de la función de genes, cuyos productos fomentan la muerte celular. Las mutaciones con pérdida de la función de los *genes reparadores del ADN* contribuyen de manera indirecta a la carcinogenia, al alterar la capacidad de la célula para reconocer y reparar el daño genético no letal de otros genes. El resultado es que las células afectadas adquieren mutaciones con una velocidad acelerada, estado denominado como *fenotipo mutador* y caracterizado por la *inestabilidad genómica.*
- **La carcinogenia se debe a la acumulación de mutaciones complementarias de manera escalonada en el tiempo** (fig. 7-22).
  - **Las neoplasias malignas muestran algunos atributos fenotípicos, denominados *rasgos característicos del cáncer,*** como crecimiento excesivo, capacidad de invasión local y capacidad para producir metástasis a distancia, que derivan de alteraciones genómicas, las cuales

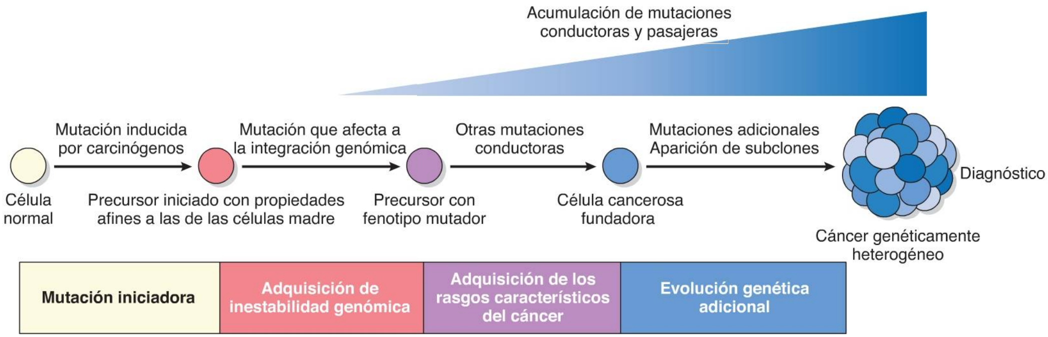


Figura 7-22 Génesis del cáncer a través de la adquisición escalonada de mutaciones complementarias. El orden en el que ocurren las diversas mutaciones conductoras de las células precursoras iniciadas se ignora y puede variar de un tumor a otro. Véanse detalles en el texto.

modifican la expresión y la función de genes esenciales e imparten, así, un fenotipo maligno.

- **Las mutaciones que contribuyen al fenotipo maligno se denominan *mutaciones conductoras.*** La primera mutación conductora que pone a la célula en la senda de la malignidad es la *mutación iniciadora,* que, de modo habitual, mantienen todas las células del cáncer subsiguiente. No obstante, como ninguna mutación aislada parece producir una transformación completa, para que surja el cáncer es necesario que la célula «iniciada» adquiera una serie de mutaciones conductoras adicionales, cada una de las cuales contribuye, a su vez, a la génesis del cáncer. No se conoce cuánto tiempo necesitan para ello la mayoría de los cánceres, aunque el período parece largo; incluso los cánceres agresivos que surgen, en clínica, «de manera repentina», como la leucemia linfoblástica aguda de la infancia, presentan células portadoras de mutaciones iniciadoras en muestras de sangre que se tomaron hasta una década antes del diagnóstico. La persistencia de estas células iniciadas durante este pródromo preclínico tan largo es compatible con la idea de que el cáncer se origina en células con propiedades afines a las de las células madre, las denominadas *células madre cancerosas,* dotadas de la capacidad de autorreplicación y persistencia a largo plazo.
- **Las mutaciones con pérdida de la función de genes que mantienen la integridad genómica parecen constituir una etapa temprana y común de la ruta hacia la malignidad, sobre todo en los tumores sólidos.** Las mutaciones que generan inestabilidad genómica no solo aumentan la probabilidad de contraer mutaciones conductoras, sino también, y en gran manera, la frecuencia de las mutaciones sin relevancia fenotípica, las denominadas *mutaciones pasajeras,* mucho más corrientes que las mutaciones conductoras. El resultado es que, cuando una célula adquiere todas las mutaciones conductoras que necesita para un comportamiento maligno, puede portar centenares o incluso miles de mutaciones adquiridas.

Una vez establecido, el tumor evoluciona genéticamente durante su expansión y progresión bajo la presión de la selección darwiniana (supervivencia del más dotado). Desde el principio, todas las células del tumor son genéticamente idénticas y descienden de una única célula fundadora transformada. Sin embargo, cuando el tumor llama la atención clínica (de ordinario, tras alcanzar una masa aproximada de 1 g o unas 10^9 células), ha pasado, como mínimo, por 30 duplicaciones. Es muy probable que se trate de una subestimación importante, porque una fracción de las células de casi todos los tumores muere por apoptosis y, en ocasiones, estas células son numerosas. Durante este proceso se entabla una competición entre las células tumorales por el acceso a los nutrientes y nichos microambientales; aquellos subclones con capacidad para derrotar a los predecesores suelen «ganar» esta lucha darwiniana y dominan en la masa tumoral para acabar siendo reemplazados por otros subclones, también malignos. Esta tendencia perniciosa de los tumores a adquirir una conducta cada vez más agresiva se conoce como *progresión tumoral.* En consecuencia, aun cuando los tumores malignos tengan un origen clonal, en el momento en que se manifiestan clínicamente, sus células constituyentes suelen mostrar una enorme heterogeneidad genética, sobre todo los tumores con un fenotipo mutador (v. fig. 7-22).

Cualquier estudiante escéptico podría preguntarse: «¿Cómo se sabe que existen, en verdad, subclones genéticamente diferentes en un cáncer concreto?». Hoy están apareciendo datos a favor de esta idea derivados de estudios de tumores sólidos malignos como el carcinoma de células renales, pues se ha realizado una secuenciación extensa del ADN de varias regiones de los tumores primarios de algunos depósitos metastásicos diferentes (fig. 7-23). Siguiendo las predicciones, en estos estudios se identificaron dos tipos de mutaciones: 1) mutaciones presentes en todos los focos tumorales examinados, que con toda probabilidad estaban presentes en la célula fundadora en el momento de la transformación, y 2) mutaciones singulares de un subconjunto de focos tumorales, adquiridas probablemente tras la transformación durante la proliferación y propagación del tumor. Este segundo tipo de mutación se aprovecha para crear «árboles familiares» tumorales que ilustran las relaciones genéticas entre los distintos subclones. Curiosamente, los subclones intratumorales divergen, al parecer, por vía genética de un modo muy similar al que, en principio, surgen las nuevas especies en los ecosistemas complejos; un ejemplo cardinal de este último son los pájaros pinzones de las islas Galápagos, que inspiraron, en parte, a Darwin a proponer la evolución como el origen de las especies. En las especies, esta divergencia genética tiene lugar a lo largo de muchos milenios, mientras que, en los tumores, los subclones pueden aparecer y divergir en una escala temporal de años, meses o incluso semanas.

La selección de las células más dotadas explica no solo la evolución natural del cáncer, sino también los cambios de

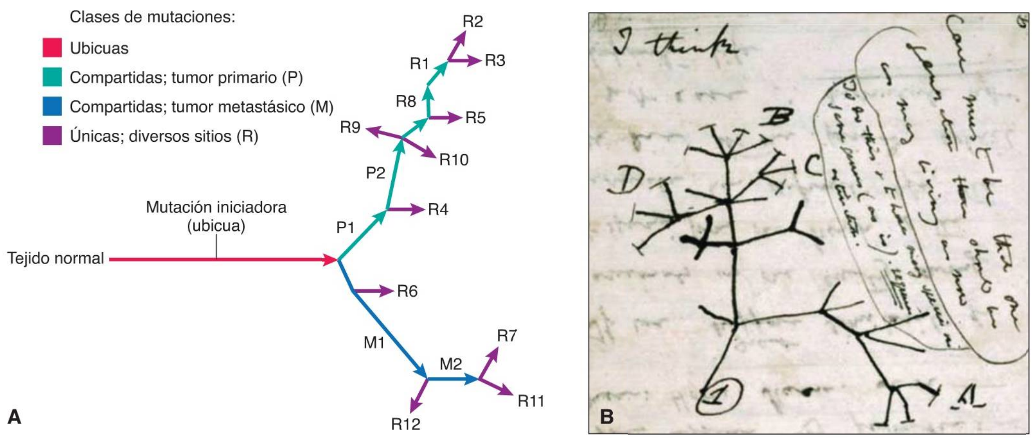


Figura 7-23 Evolución del tumor. Evolución de un carcinoma de células renales **(A)** y de los pinzones de Darwin **(B).** El árbol evolutivo del carcinoma de células renales se basa en comparaciones genéticas extraídas de la secuenciación del ADN obtenido de distintos lugares tumorales; el árbol evolutivo del pinzón fue propuesto por Darwin tras efectuar comparaciones morfológicas de diferentes especies de pinzones de las islas Galápagos. (**B,** tomado de Notebook B: Transmutation of Species, Charles Darwin, 1837, p 26.)

la conducta tumoral tras el tratamiento. Una de las presiones selectivas más intensas que afrontan las células cancerosas es la quimioterapia o radioterapia eficaces suministradas por los médicos. Los tumores que recidivan después del tratamiento se muestran casi siempre resistentes, si se aplica de nuevo el mismo tratamiento, probablemente porque ese tratamiento selecciona subclones preexistentes dotados, al azar, de un genotipo que les permite sobrevivir.

Cada vez está más claro que, **aparte de las mutaciones del ADN, las aberraciones epigenéticas contribuyen también a las propiedades malignas de las células cancerosas.** Entre las modificaciones epigenéticas se encuentran la metilación del ADN, que tiende a silenciar la expresión génica, y las modificaciones de las histonas, las proteínas que empaquetan el ADN dentro de la cromatina; dependiendo de su naturaleza, pueden potenciar o mitigar la expresión génica. En conjunto, la *metilación* del ADN y las *modificaciones de las histonas* dictan qué genes se expresan, lo cual, a su vez, determina el compromiso y el estado de diferenciación de las células normales y neoplásicas. Las modificaciones epigenéticas se suelen transmitir de manera fiel a las células hijas, pero, en ocasiones (igual que sucede con las mutaciones del ADN), ocurren alteraciones que cambian la expresión génica. La metilación aberrante del ADN de las células cancerosas da cuenta del silenciamiento de algunos genes supresores de tumores, mientras que los cambios tumorales específicos de las histonas pueden ejercer efectos de largo alcance sobre la expresión génica de las células cancerosas (v. más adelante). Este conocimiento creciente de la importancia de las alteraciones epigenéticas en el cáncer ha abierto un nuevo camino para el tratamiento de esta enfermedad; a diferencia de las mutaciones del ADN, los cambios epigenéticos se pueden revertir con fármacos que inhiben los factores modificadores del ADN o de las histonas. De ahí el enorme interés que suscita el tratamiento del cáncer con fármacos que corrigen las anomalías epigenéticas de las células cancerosas; se han obtenido algunos resultados preliminares alentadores.

Regresaremos a estos temas a lo largo de los apartados siguientes, que explican las propiedades celulares y moleculares subyacentes al comportamiento maligno de las células cancerosas.

Rasgos celulares y moleculares característicos del cáncer

En las últimas décadas se han descubierto centenares de genes mutados en el cáncer. Es costumbre describir las consecuencias funcionales de estas alteraciones para cada gen. Sin embargo, la avalancha de genes mutados, proveniente de la secuenciación de los genomas del cáncer, ha desdibujado el horizonte y ha revelado las limitaciones que supone intentar aprehender las propiedades fundamentales del cáncer gen a gen. Así, se calcula que, para compilar un catálogo razonablemente completo de las principales alteraciones genéticas en el carcinoma de mama, se precisaría la secuenciación genómica completa de miles de tumores, lo que llevaría a identificar entre docenas y centenares de mutaciones conductoras diferentes, y este es solo uno de los cientos de tipos diferentes de cáncer; existen cánceres con una complejidad genética considerablemente mayor que el carcinoma de mama.

Una manera más asequible y conceptualmente satisfactoria de enfocar la biología del cáncer consiste en analizar las propiedades fenotípicas comunes que imparten las diversas alteraciones genómicas y epigenómicas a las células cancerosas. Al parecer, **todos los cánceres despliegan ocho cambios fundamentales en la fisiología celular, que se consideran rasgos característicos del cáncer.** Estos cambios se ilustran en la figura 7-24 y comprenden los siguientes:

- **Autosuficiencia de las señales de crecimiento.** Los tumores tienen capacidad de proliferar sin estímulos externos, en general como consecuencia de la activación oncógena.
- **Insensibilidad a las señales inhibidoras del crecimiento.** Los tumores no siempre responden a las moléculas que inhiben la proliferación de las células normales, habitualmente por la inactivación de genes supresores de tumores que codifican componentes de estas vías inhibitorias del crecimiento.
- **Alteración del metabolismo celular.** Las células tumorales sufren una conmutación metabólica hacia la glucólisis aeróbica (el denominado *efecto Warburg*), que facilita la sín-

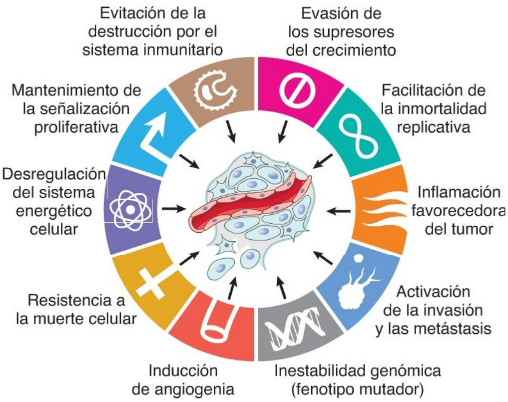


Figura 7-24 Rasgos característicos del cáncer. (Adaptado de Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. Cell 2011; 144:646.)

tesis de las macromoléculas y orgánulos requeridos para un crecimiento celular rápido.

- **Evasión de la apoptosis.** Los tumores ofrecen resistencia a la muerte celular programada.
- **Potencial ilimitado de replicación (inmortalidad).** Los tumores poseen una capacidad proliferativa ilimitada, propiedad similar a la de las células madre y, por este motivo, evitan la senescencia celular y la catástrofe mitótica.
- **Angiogenia sostenida.** Las células tumorales, al igual que las sanas, no pueden crecer sin un aporte vascular de nutrientes y oxígeno, y sin la eliminación de los productos de desecho. Por eso, los tumores deben inducir la angiogenia.
- **Capacidad para invadir y metastatizar.** Las metástasis tumorales son la causa de la inmensa mayoría de las muertes por cáncer y se deben a la interacción entre procesos intrínsecos a las células tumorales y señales iniciadas por el entorno tisular.
- **Capacidad para evadir la respuesta inmunitaria del anfitrión.** Como recordará, las células del sistema inmunitario innato y adaptativo reconocen y eliminan las células que presentan antígenos anómalos (p. ej., una oncoproteína mutada). Las células cancerosas cuentan con una serie de alteraciones que les permiten evadir la respuesta inmunitaria del anfitrión.

La adquisición de alteraciones genéticas y epigenéticas que confieren estas características se acelera por la **inestabilidad genómica** y la **inflamación que induce el cáncer.** Estas se consideran características facilitadoras porque fomentan la transformación celular y la subsiguiente progresión tumoral.

En las próximas secciones se comenta cada uno de los rasgos característicos y las propiedades facilitadoras de las células cancerosas, centrándose en los genes y vías celulares más importantes. La exposición de la fisiopatología del cáncer termina con un repaso de la importancia que tienen los cambios epigenéticos y los ARN no codificantes en esta enfermedad.

Autosuficiencia de las señales de crecimiento: oncogenes

Los genes que fomentan el crecimiento celular autónomo de las células cancerosas se denominan *oncogenes*, y los genes celulares no mutados correspondientes, *protooncogenes*. **Los oncogenes se generan por mutaciones de los protooncogenes y codifican proteínas, denominadas oncoproteínas, que inducen el crecimiento celular sin que exista la señal normal correspondiente.** Las *oncoproteínas* se parecen a los productos normales de los protooncogenes, pero portan mutaciones que, a menudo, inactivan los elementos reguladores internos; por este motivo, su actividad celular no depende de señales externas. Las células que expresan oncoproteínas se saltan así los puntos habituales de regulación y los controles que limitan el crecimiento, y, por este motivo, proliferan en exceso.

Para entender mejor la naturaleza y las funciones de las oncoproteínas y su importancia en el cáncer, conviene describir de forma breve la respuesta de las células normales a los factores de crecimiento. En condiciones fisiológicas, las vías de señalización de los factores de crecimiento se resumen en estas etapas:

- Unión de un factor de crecimiento al receptor específico.
- Activación pasajera y limitada del receptor del factor de crecimiento, que, a su vez, activa varias proteínas citoplásmicas traductoras de la señal.
- Transmisión de la señal traducida al núcleo a través de nuevas proteínas citoplásmicas efectoras y segundos mensajeros, o de una cascada de moléculas traductoras de la señal.
- Inducción y activación de los factores reguladores nucleares que inician la transcripción del ADN.
- Expresión de factores que fomentan la entrada en la progresión de la célula dentro del ciclo, determinando, en última instancia, la división celular.
- Paralelamente se producen cambios en la expresión de otros genes que respaldan la supervivencia celular y las modificaciones metabólicas necesarias para un crecimiento óptimo.

Se han identificado aberraciones de varias vías de señalización en diversos tumores; muchos componentes de estas vías actúan como oncoproteínas tras la mutación (tabla 7-5). **A la inversa, una serie de supresores tumorales actúan inhibiendo uno o más componentes de estas vías** (se expone más adelante). En el capítulo 1 se explican las principales vías señalizadoras que regulan el comportamiento celular, entre otras, la vía de la tirosina cinasa de los receptores, la vía del receptor acoplado a la proteína G, la vía JAK/STAT, la vía WNT, la vía Notch, la vía Hedgehog, la vía TGF-β/SMAD, y la vía NF-κB. Las anomalías de todas estas vías intervienen en la génesis y progresión de diversos cánceres. Este capítulo se centra en la vía de la tirosina cinasa de los receptores, porque aparentemente es la vía oncógena que más veces está mutada en las neoplasias humanas. Las mutaciones oncógenas de otras vías señalizadoras también se mencionan, puesto que muchas de ellas ilustran ciertos conceptos fundamentales que subyacen a los fenotipos cancerosos, y algunas constituyen la diana de tratamientos eficaces.

Tradicionalmente, las oncoproteínas se han vinculado con aceleradores de la replicación de las células y del ADN; en cambio, los supresores tumorales se consideran frenos que enlentecen o detienen el proceso. Esta teoría se ha acreditado y la seguiremos para la descripción inicial de las actividades de los oncogenes y los supresores tumorales. No obstante, la proliferación celular no precisa solo la replicación del ADN, sino también una biosíntesis suficiente de membrana, proteínas y diversas macromoléculas y orgánulos para que una célula «madre» se divida y produzca dos células hijas completas. Las vías de crecimiento celular implicadas en la oncogenia también inician

Tabla 7-5 Oncogenes selectos, modo de activación y tumores humanos asociados

Categoría	Protooncogén	Modo de activación en el tumor	Tumor humano asociado
Factores de crecimiento			
Cadena β de PDGF	*PDGFB*	Sobreexpresión	Astrocitoma
Factores de crecimiento fibroblásticos	*HST1* *FGF3*	Sobreexpresión Amplificación	Osteosarcoma Cáncer de estómago Cáncer de vejiga Cáncer de mama Melanoma
TGF-α	*TGFA*	Sobreexpresión	Astrocitomas
HGF	*HGF*	Sobreexpresión	Hepatocarcinomas Cáncer de tiroides
Receptores de factores de crecimiento			
Familia del receptor EGF	*ERBB1 (EGFR)* *ERBB2 (HER)*	Mutación Amplificación	Adenocarcinoma de pulmón Carcinoma de mama
Tirosina cinasa 3 afín a FMS	*FLT3*	Mutación puntual	Leucemia
Receptor de factores neurotróficos	*RET*	Mutación puntual	Neoplasia endocrina múltiple 2A y B, carcinomas tiroideos medulares familiares
Receptor del PDGF	*PDGFRB*	Sobreexpresión, translocación	Gliomas, leucemias
Receptor del ligando KIT	*KIT*	Mutación puntual	Tumores del estroma gastrointestinal, seminomas, leucemias
Receptor de ALK	*ALK*	Translocación, formación de gen de fusión Mutación puntual	Adenocarcinoma de pulmón, ciertos linfomas Neuroblastoma
Proteínas que participan en la transducción de las señales			
Proteínas (G) de unión a GTP	*KRAS* *HRAS* *NRAS* *GNAQ* *GNAS*	Mutación puntual Mutación puntual Mutación puntual Mutación puntual Mutación puntual	Tumores de colon, pulmón y páncreas Tumores de vejiga y riñón Melanomas, enfermedades hematológicas malignas Melanoma uveal Adenoma hipofisario, otros tumores endocrinos
Tirosina cinasa no ligada a receptores	*ABL*	Translocación Mutación puntual	Leucemia mieloide crónica Leucemia linfoblástica aguda
Transducción de la señal RAS	*BRAF*	Mutación puntual, translocación	Melanomas, leucemias, carcinoma de colon, otros
Transducción de la señal Notch	*NOTCH1*	Mutación puntual, translocación Reordenamiento génico	Leucemias, linfomas, carcinoma de mama
Transducción de la señal JAK/STAT	*JAK2*	Translocación	Trastornos mieloproliferativos Leucemia linfoblástica aguda
Proteínas reguladoras nucleares			
Activadores de la transcripción	*MYC* *NMYC*	Translocación Amplificación	Linfoma de Burkitt Neuroblastoma
Reguladores del ciclo celular			
Ciclinas	*CCND1* (ciclina D1)	Translocación Amplificación	Linfoma de células del manto, mieloma múltiple Cánceres de mama y esófago
Cinasa dependiente de ciclinas	*CDK4*	Amplificación o mutación puntual	Glioblastoma, melanoma, sarcoma

señales que fomentan y coordinan la biosíntesis de todos estos componentes celulares (se expone más adelante). Esta propuesta ha llevado a creer que pueden dirigirse, desde el punto de vista terapéutico, muchos aspectos de la señalización «a favor del crecimiento oncógeno», incluido el metabolismo celular alterado, característico de las células cancerosas.

Sobre esta base expondremos a continuación los mecanismos por los que las células cancerosas adquieren una autosuficiencia de las señales de crecimiento.

Protooncogenes, oncogenes y oncoproteínas

Los protooncogenes cumplen varias funciones, pero todos participan, de alguna manera, en las vías de señalización que impulsan la proliferación. Así, los protooncogenes favorecedores del crecimiento codifican factores de crecimiento, receptores de los factores de crecimiento, transductores de la señal, factores de transcripción o componentes del ciclo celular. Los oncogenes correspondientes codifican, en general, oncoproteínas que cumplen funciones similares a las de los genes correspondientes normales, con una diferencia importante: los oncogenes son constitucionalmente activos. **El resultado de esta actividad constitucional es que las oncoproteínas favorecedoras del crecimiento dotan a las células de autosuficiencia para crecer.**

Hay que plantearse dos preguntas lógicas: 1) ¿cuáles son las funciones de las oncoproteínas favorecedoras del crecimiento?, y 2) ¿cómo es que los protooncogenes normalmente «civilizados» se convierten en el «enemigo interno»? En la exposición que sigue se utilizan como ejemplos las tirosina

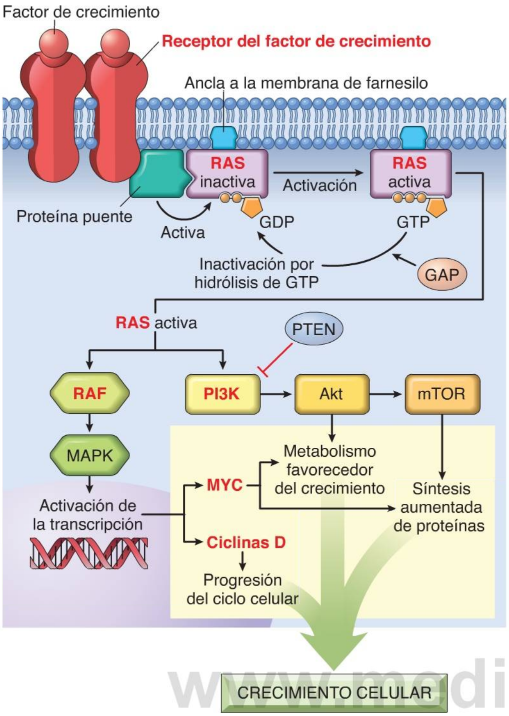


Figura 7-25 Vías señalizadoras de los factores de crecimiento en el cáncer. Los receptores de los factores de crecimiento, RAS, PI3K, MYC y las ciclinas D son oncoproteínas activadas por mutaciones en diversos cánceres. Las GAP aplican frenos a la activación de la RAS, y la PTEN cumple la misma función que la PI3K.

cinasas de los receptores y los componentes de la señalización. La señalización de la tirosina cinasa de los receptores es compleja y dispone de una serie de puntos fundamentales de ramificación y nudos de señalización. De entre estos, la selección darwiniana escoge los factores con mayor impacto sobre el fenotipo maligno. Basándose en esta lógica, el transductor de señales RAS, que opera justo a continuación de las tirosina cinasas de los receptores, y dos «ramas» de señalización, situadas detrás de RAS, la vía de la proteína cinasa activada por mitógenos (MAPK) y la vía de la fosfatidilinositol 3 cinasa (PI3K)/AKT, revisten, al parecer, especial importancia para el crecimiento de las células cancerosas (fig. 7-25). La mayoría de, o posiblemente todos, los cánceres humanos tienen defectos moleculares de uno o más componentes de estas vías; en la figura 7-25 se ilustran algunos ejemplos, que se comentan con cierto detalle a continuación.

Factores de crecimiento. Las células normales, para proliferar, necesitan el estímulo de los factores de crecimiento. La mayoría de los factores de crecimiento solubles son sintetizados por un único tipo celular y actúan sobre la célula vecina estimulando la proliferación (acción paracrina). Sin embargo, ciertas células cancerosas adquieren la capacidad para sintetizar estos mismos factores de crecimiento, a los que responden, creando un bucle autocrino. Así, muchos tumores cerebrales, denominados *glioblastomas,* expresan el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) y las tirosina cinasas de los receptores de PDGF, y muchos sarcomas sobreexpresan tanto el factor de crecimiento transformante α (TGF-α) como su receptor relacionado, el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), otro miembro de la familia de los receptores de tirosina cinasa. Cuando un tumor presenta un bucle autocrino, como elemento patógeno importante, el propio gen del factor de crecimiento no suele encontrarse alterado ni mutado. Es más habitual que las señales traducidas por otras oncoproteínas determinen la sobreexpresión y una hipersecreción de factores de crecimiento, iniciando y amplificando así el circuito autocrino.

Receptores de los factores de crecimiento. Un número elevado de oncogenes codifican receptores de factores de crecimiento, entre los que, desde luego, destacan los receptores de tirosina cinasa en oncología. Recuerde que estos receptores de tirosina cinasa son proteínas transmembrana con un dominio extracelular de unión al ligando y un dominio citoplásmico de tipo tirosina cinasa (v. capítulo 1). En condiciones normales, la actividad cinasa del receptor es activada, de forma pasajera, por la unión de un factor de crecimiento específico al dominio extracelular, lo cual induce un cambio rápido en la conformación del receptor hacia un estado dimérico activo. Luego, el receptor activado autofosforila los residuos de tirosina de su propia cola intracelular, y estos residuos modificados actúan como lugares para el reclutamiento de una serie de moléculas señalizadoras, entre ellas RAS y PI3K, ya descritas como elementos esenciales en la señalización de los receptores de tirosina cinasa. Las versiones oncógenas de estos receptores se asocian a mutaciones que confieren una actividad tirosina cinasa constitucional, independiente del factor de crecimiento. En definitiva, los receptores mutantes suministran señales mitógenas continuadas a la célula, incluso en ausencia del factor de crecimiento en el medio.

Los receptores de tirosina cinasa se pueden activar de forma constitucional en el tumor por diversos mecanismos, como mutaciones puntuales, reordenamientos génicos y amplificaciones génicas. Algunas de las mutaciones oncógenas mejor estudiadas de los receptores de los factores de crecimiento se enumeran en la tabla 7-5; los siguientes constituyen ejemplos destacados con relevancia clínica:

- ***ERBB1*** codifica el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), que sufre mutaciones puntuales en algunos cánceres. En un subgrupo de adenocarcinomas de pulmón se observan varias mutaciones puntuales diferentes de *ERBB1,* de enorme importancia clínica. Estas mutaciones determinan una activación constitucional de la tirosina cinasa EGFR.
- ***ERBB2*** codifica otro miembro de la familia de receptores de tirosina cinasa, HER2. El gen *ERBB2,* más que activarse por mutaciones puntuales, se amplifica en determinados carcinomas de mama, con la consiguiente sobreexpresión del receptor de HER2 y la actividad constitucional de la tirosina cinasa.
- Los **reordenamientos génicos** activan otros receptores de tirosina cinasa, como la tirosina cinasa ALK. Así, la deleción del cromosoma 5 fusiona parte del gen *ALK* con parte de otro gen llamado *EML4* en un subgrupo de adenocarcinomas pulmonares. El gen fusionado resultante *EML4-ALK* codifica una proteína quimérica EML4-ALK, que posee, una vez más, actividad constitucional de tirosina cinasa.

La importancia de cada una de las mutaciones descritas anteriormente para el crecimiento y la supervivencia de las células tumorales ha quedado demostrada, de manera nada irrelevante, por la respuesta de los tumores portadores de estas

mutaciones a preparados terapéuticos que se unen de manera específica a estos receptores mutados de tirosina cinasas, inhibiéndolos. Así, los cánceres de mama con amplificación de *ERBB2* y sobreexpresión de HER2 responden, por lo común, al tratamiento con anticuerpos o fármacos que bloquean la actividad de HER2. Estos inhibidores no solo hacen que cese el crecimiento del tumor, sino que, además, inducen apoptosis y regresión tumoral, lo cual refleja la capacidad de señalización del receptor de tirosina cinasa para incrementar la supervivencia y la proliferación celulares. Los inhibidores de EGFR y ALK producen una respuesta terapéutica similar entre pacientes cuyos adenocarcinomas pulmonares albergan mutaciones de *ERBB1* o genes fusionados *EML4-ALK,* respectivamente.

Por desgracia, ninguno de estos tratamientos dirigidos cura el cáncer pulmonar avanzado. Los tumores de los enfermos tratados, tal y como se ha observado a menudo, adquieren mutaciones activadoras de algunas otras moléculas señalizadoras, casi siempre otra tirosina cinasa, que esquiva los efectos del fármaco, generando resistencia al tratamiento dirigido. Los cánceres de pulmón que ofrecen, por ejemplo, resistencia a los inhibidores de EGFR suelen tener una amplificación del gen denominado *MET,* que codifica todavía otro receptor de tirosina cinasa. Esta experiencia pone de relieve uno de los problemas clínicos más temidos en el tratamiento de los cánceres avanzados: la presencia de subclones resistentes a los tratamientos dirigidos dentro de una población genéticamente heterogénea de células tumorales.

Componentes distales en la vía señalizadora de los receptores de tirosina cinasa. Como ya se ha señalado, la activación del receptor de tirosina cinasa estimula la RAS y dos «ramas» señalizadoras posteriores, la cascada MAPK y la vía PI3K/AKT. En consonancia con la importancia de estas vías en la medicación del crecimiento celular, la RAS, la PI3K y otros componentes de las mismas se ven, a menudo, afectados por mutaciones con ganancia de la función en diferentes tipos de cáncer. Curiosamente, cuando un tumor contiene mutaciones de *RAS,* casi nunca se observan mutaciones activadoras de los receptores de tirosina cinasa, por lo menos dentro del clon tumoral dominante, lo que quiere decir que la RAS activada de estos tumores reemplaza, por completo, la actividad de tirosina cinasa. En definitiva, los adenocarcinomas pulmonares encajan en subtipos moleculares, que se excluyen de forma recíproca y se asocian a mutaciones de *RAS* o de diversos genes de tirosina cinasa, descubrimiento de enorme importancia para aplicar tratamientos dirigidos contra este tipo de cáncer.

Mutaciones de RAS. **Las mutaciones puntuales de los genes de la familia RAS constituyen la anomalía más común de los protooncogenes en los tumores humanos.** Los genes *RAS,* de los que se conocen tres en la especie humana *(HRAS, KRAS, NRAS),* se descubrieron inicialmente en retrovirus transformantes. Del 15 al 20% de los tumores humanos expresan proteínas RAS, pero la frecuencia de mutaciones de *RAS* es mucho mayor en algunos tipos de cáncer. Por ejemplo, el 90% de los adenocarcinomas pancreáticos y de los colangiocarcinomas contienen una mutación puntual de *RAS,* al igual que la mitad de los cánceres de colon, endometrio y tiroides, y el 30% de los adenocarcinomas de pulmón y leucemias mieloides. Las mutaciones de *RAS* no son igual de prevalentes en otros tipos de cáncer, pero, en la mayoría de ellos, se detectan con una frecuencia baja.

Recuerde que las proteínas RAS son miembros de una familia de pequeñas proteínas G asociadas a la membrana que se unen a nucleótidos de guanosina (trifosfato de guanosina [GTP] y difosfato de guanosina [GDP]), como ocurre con las proteínas G trimoleculares más grandes. Normalmente oscilan entre un estado excitado de transmisión de la señal, en el que se encuentran unidas al GTP, y un estado quiescente, en el que se encuentran unidas al GDP. La estimulación de los receptores de tirosina cinasa por los factores de crecimiento determina el intercambio de GDP por GTP y los cambios conformacionales consiguientes que generan una RAS activa, la cual, a su vez, estimula las ramas MAPK y PI3K/AKT de la vía señalizadora de los receptores de tirosina cinasa. Estas cinasas posteriores de la cascada fosforilan y activan una serie de efectores citoplásmicos y diversos factores de transcripción que activan genes favorecedores del crecimiento celular rápido. La activación de la RAS es transitoria, puesto que la RAS posee actividad GTPasa intrínseca, acelerada por las *proteínas activadoras de la GTPasa (GAP),* que se unen a la RAS activa y aumentan su actividad GTPasa más de 1.000 veces, terminando así la traducción de la señal. En definitiva, las GAP impiden una actividad descontrolada de RAS.

Se han identificado varias mutaciones puntuales diferentes de RAS en las células cancerosas, que reducen notablemente la actividad GTPasa de la proteína RAS. El resultado es que estas formas mutadas de RAS quedan atrapadas en la forma activada, unida al GTP, y que la célula recibe constantemente señales para crecer. Como es natural, en estas circunstancias, las consecuencias de las mutaciones con ganancia de la función de las proteínas RAS deben remedarse por mutaciones con pérdida de la función de las GAP, que normalmente frenan la actividad de RAS. De hecho, las mutaciones incapacitantes de la neurofibromina 1, una GAP codificada por el gen *NF1,* se asocian al síndrome canceroso hereditario de la *neurofibromatosis familiar de tipo 1* (v. capítulo 25). Por lo tanto, el *NF1* es un ejemplo de gen supresor tumoral que actúa mediante una regulación negativa de la señalización de RAS.

Mutaciones oncógenas de BRAF y PI3K. Además de la RAS, otros factores situados detrás de la vía señalizadora de los receptores de tirosina cinasa se ven, con frecuencia, afectados por mutaciones con ganancia de la función en diversos cánceres.

- Las **mutaciones de *BRAF*,** un miembro de la familia *RAF,* se han detectado casi en la totalidad de las leucemias de células peludas, más del 60% de los melanomas, el 80% de los nevos benignos y un pequeño porcentaje de otras muchas neoplasias, entre ellas los carcinomas de colon y los tumores de células dendríticas. La BRAF es una proteína cinasa de serina/treonina, situada en el vértice de una cascada de otras cinasas de serina/treonina de la familia MAPK. Al igual que las mutaciones activadoras de la RAS, las mutaciones activadoras de la BRAF estimulan cada una de estas cinasas y activan, en última instancia, los factores de transcripción. Las mutaciones de otros miembros de la familia MAPK, situados distales a BRAF, ocurren pocas veces en el cáncer, es decir, solo las mutaciones que afectan a los factores situados cerca del vértice de la cascada RAS/MAPK generan señales relevantes favorecedoras del crecimiento en la mayoría de los tipos celulares.
- Las **mutaciones de la familia de proteínas PI3K** resultan, asimismo, muy comunes en determinados cánceres. La PI3K es un heterodímero compuesto por una subunidad reguladora y una subunidad catalítica, de la que se conocen varias isoformas tisulares específicas. En condiciones normales, la PI3K es reclutada por la activación de los receptores de tirosina cinasa hacia complejos de proteínas señalizadoras asociadas a la membrana citoplásmica. Aquí, al igual que la BRAF, activa una cascada de cinasas de serina/treonina, incluida la AKT, uno de los nudos señalizadores esenciales. La AKT tiene múltiples sustratos, algunos

de ellos especialmente importantes. El mTOR, un sensor del estado de los nutrientes celulares, es activado por la AKT y estimula, a su vez, la síntesis de proteínas y lípidos. La BAD es una proteína proapoptósica inactivada por la AKT, efecto que incrementa la supervivencia celular. De manera análoga, los factores de transcripción FOXO, que activan los genes que fomentan la apoptosis, experimentan también una regulación negativa por la fosforilación de la AKT. Al igual que la RAS, la PI3K sufre una regulación negativa por un factor denominado *PTEN*, un «freno» importante. Se han descrito alteraciones de prácticamente todos los componentes de la vía PI3K/AKT en diversos cánceres, pero, como ocurre con la vía RAS/MAPK, los situados en el vértice, PI3K y su antagonista PTEN, son los que mutan más a menudo. Las mutaciones de la PI3K afectan a las subunidades catalíticas y suelen aumentar la actividad enzimática. Alrededor del 30% de los carcinomas de mama presentan, por ejemplo, mutaciones con ganancia de la función de la isoforma α de la subunidad catalítica de PI3K. Como cabría esperar, el *PTEN* es un gen supresor de tumores, cuya función se pierde por mutación o silenciamiento epigenético en muchos cánceres, en particular en los carcinomas endometriales (v. capítulo 21).

Las proteínas RAS mutan con tanta asiduidad en los cánceres humanos que se ha invertido mucho esfuerzo para elaborar tratamientos dirigidos y específicos contra estas proteínas. Por desgracia, ninguna de las estrategias diseñadas selectivamente contra RAS ha obtenido éxito hasta la fecha, en parte porque la estructura caprichosa de la proteína RAS y su forma de señalización hacen de ella una proteína muy difícil de inhibir con fármacos. En cambio, el tratamiento con inhibidores de BRAF de los pacientes con melanomas avanzados, que albergan mutaciones activadoras de BRAF, ha arrojado respuestas clínicas llamativas. Estas respuestas se limitan exclusivamente a los tumores con mutaciones de BRAF, puesto que melanomas morfológicamente idénticos sin mutaciones de BRAF jamás responden a los inhibidores de BRAF. Este fenómeno, denominado adicción oncógena (se describe más adelante), subraya la necesidad del análisis molecular para guiar el tratamiento idóneo. Se han elaborado, asimismo, varios fármacos que inhiben las diversas formas de PI3K y que se están ensayando actualmente en clínica.

Alteraciones de las tirosina cinasas no asociadas a receptores. Las mutaciones que confieren actividad oncógena se describen en varias tirosina cinasas, no asociadas a receptores, que se ubican normalmente en el citoplasma o en el núcleo. Estas mutaciones adoptan, en muchos casos, la forma de translocaciones o reordenamientos cromosómicos que generan genes de fusión; estos genes codifican tirosina cinasas con actividad constitucional. A pesar de su ubicación fuera de la membrana, la mayoría de estas oncoproteínas activa también las mismas vías señalizadoras que los receptores de tirosina cinasa. Un ejemplo importante de este mecanismo oncógeno es el de la tirosina cinasa ABL. En la *leucemia mieloide crónica* (LMC) y en algunas *leucemias linfoblásticas agudas,* el gen *ABL* se transloca desde su localización habitual en el cromosoma 9 hasta el cromosoma 22 (fig. 7-26), donde se fusiona con el gen *BCR* (v. la exposición de translocaciones cromosómicas más adelante, en este capítulo). El gen quimérico resultante codifica una *tirosina cinasa BCR-ABL* oncógena y constitucionalmente activa. La contribución más importante del elemento BCR es que fomenta la autoasociación de BCR-ABL, que parece suficiente para desencadenar la actividad tirosina cinasa de ABL. Se trata de un mecanismo recurrente en el cáncer,

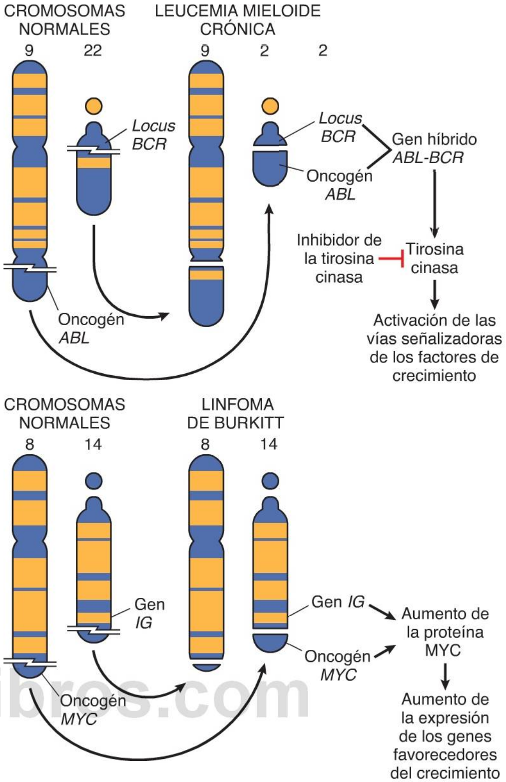


Figura 7-26 Translocación cromosómica y oncogenes asociados en el linfoma de Burkitt y la leucemia mieloide crónica.

dado que numerosas tirosina cinasas oncógenas diferentes están compuestas por proteínas de fusión, en las que el elemento no tirosina cinasa promueve la autoasociación.

El tratamiento de la LMC se ha revolucionado gracias a la aparición de fármacos «de diseño» con una toxicidad baja y una alta eficacia terapéutica que inhiben la cinasa BCR-ABL, otro ejemplo de diseño racional de medicamentos, derivado de un mayor conocimiento de la base molecular del cáncer. La respuesta terapéutica notable de la LMC a los inhibidores de BCR-ABL es uno de los primeros y mejores ejemplos de *adición oncógena,* en la que las células tumorales dependen mucho de la actividad de uno o más oncogenes. Pese a la acumulación de mutaciones de otros genes asociados al cáncer en las células LMC, la mayoría de las células tumorales de la LMC necesitan la señalización a través de la tirosina cinasa BCR-ABL para proliferar y sobrevivir, lo que explica la elevada eficacia terapéutica cuando se inhibe su actividad. La presencia de un gen de fusión *BCR-ABL* define la LMC y debe constituir el acontecimiento iniciador de la enfermedad; por este motivo, las mutaciones adicionales adquiridas por el clon fundador son seleccionadas por su capacidad para complementar los efectos de esta señalización constante a través de BCR-ABL. La señalización BCR-ABL se puede considerar como un puntal, alrededor del cual se construye una estructura oncógena compleja. Si ese puntal se elimina inhibiendo la cinasa BCR-ABL, toda la estructura se colapsa. Por desgracia, el tra-

tamiento de esta «adicción» con inhibidores de BCR-ABL no produce la curación. Aun cuando se suprima el componente proliferativo del tumor con inhibidores de BCR-ABL y el paciente parezca estar totalmente recuperado, persisten algunas «células madre» de LMC que albergan el gen de fusión *BCR-ABL,* al parecer porque estas células no necesitan ninguna señal BCR-ABL para sobrevivir. La consecuencia es que el tratamiento con inhibidores de BCR-ABL debe mantenerse de forma indefinida, pues, de lo contrario, las células madre malignas proliferarían generando una descendencia, y reaparecería la leucemia florida. Este hecho subraya un segundo concepto de interés sobre el que luego regresaremos: la existencia de «células madre» en algunos cánceres con una resistencia particular al tratamiento dirigido.

En otros casos, las tirosina cinasas no asociadas a receptores son activadas por mutaciones puntuales que anulan la función de los dominios reguladores negativos que normalmente mantienen controlada la actividad enzimática. La tirosina cinasa JAK2, no asociada a receptores, constituye un ejemplo de este tipo de mutación. La JAK2 interviene en las vías señalizadoras JAK/STAT, que traduce las señales mitógenas del factor de crecimiento y de los receptores citocínicos que carecen de actividad de tirosina cinasa (como se describe en el capítulo 1). La activación de JAK/STAT altera la expresión de los genes diana que ligan los factores de transcripción STAT. Algunos síndromes mieloproliferativos, en particular la policitemia vera, la trombocitosis esencial y la mielofibrosis primaria, se asocian de forma especial a mutaciones puntuales activadoras de JAK2 que alivian la dependencia normal de los progenitores hematopoyéticos con relación a factores de crecimiento, como la eritropoyetina (v. capítulo 13). El descubrimiento de esta lesión molecular ha permitido el desarrollo clínico de inhibidores de JAK2 para tratar los síndromes mieloproliferativos y ha alentado la búsqueda de mutaciones activadoras de otras tirosina cinasas, no asociadas a receptores, en multitud de cánceres humanos.

Factor de transcripción. De la misma manera que todos los caminos llevan a Roma, todas las vías de transducción de las señales convergen en el núcleo, donde se activa la expresión de los genes diana que orquestan el avance ordenado de la célula por el ciclo mitótico. De hecho, la consecuencia final de las vías señalizadoras mitógenas desreguladas es una estimulación inapropiada y continuada de factores de transcripción nucleares que impulsan los genes favorecedores del crecimiento. No debe sorprender, por tanto, que una consecuencia de las mutaciones de los factores de transcripción que regula la expresión de los genes y ciclinas favorecedores del crecimiento sea la autonomía en el crecimiento. Los factores de transcripción de este grupo abarcan los productos de los protooncogenes *MYC, MYB, JUN, FOS* y *REL.* De todos ellos, el que más veces participa en tumores humanos es *MYC,* por lo que a continuación se ofrecerá un breve repaso de su regulación y función.

Oncogén MYC. El protooncogén *MYC* es expresado prácticamente por todas las células eucariotas y pertenece a los genes de respuesta precoz inmediata, que son inducidos de forma rápida y pasajera por la señalización RAS/MAPK después de la estimulación de las células quiescentes por factores de crecimiento. En condiciones normales, las concentraciones de la proteína MYC se encuentran estrechamente reguladas a través de la transcripción, traducción y estabilidad de la proteína, y prácticamente todas las vías que regulan el crecimiento convergen en MYC a través de uno o más de estos mecanismos. Ciertos polimorfismos de un solo nucleótido (SNP), íntimamente asociados a un alto riesgo de cánceres, como el carcinoma de próstata y de ovario, se sitúan en una amplia región carente de genes reconocibles y cercana al gen *MYC* del cromosoma 8. Los datos empíricos indican que estas variantes genéticas alteran la función de los elementos potenciadores que regula la expresión de *MYC,* y que el mayor riesgo de cánceres se asocia a las variantes que generan una mayor expresión del ARN de *MYC* en respuesta a determinadas señales inductoras de crecimiento.

No se conoce bien cómo MYC fomenta el crecimiento normal y neoplásico de la célula, pero en multitud de estudios se ha comprobado que MYC posee actividades muy diversas, algunas de las cuales contribuyen no solo a desregular el crecimiento celular, sino también a otros rasgos característicos del cáncer.

- **MYC activa la expresión de muchos genes que contribuyen al crecimiento celular.**
  - Algunos genes diana de MYC, como las ciclinas D, participan directamente en la progresión del ciclo celular.
  - Además, MYC regula al alza la expresión de los genes del ARNr y el procesamiento del ARNr, potenciando así el ensamblado de los ribosomas requerido para la síntesis de proteínas.
  - MYC regula al alza un programa de expresión génica que da lugar a una reprogramación metabólica y al efecto Warburg, otro rasgo característico del cáncer (se expone más adelante). Entre los genes que intervienen en el metabolismo regulado al alza por MYC se encuentran numerosos genes de enzimas glucolíticas y de factores que participan en el metabolismo de la glutamina; ambos contribuyen a la generación de productos intermediarios del metabolismo necesarios para la síntesis de macromoléculas, como ADN, proteínas y lípidos.
  - A partir de estos efectos tan variados, cabe considerar MYC como un regulador transcripcional maestro del crecimiento celular. De hecho, los tumores humanos de crecimiento más rápido son aquellos con los niveles más altos de MYC, como el linfoma de Burkitt, que prácticamente siempre porta una translocación cromosómica que afecta a *MYC* (v. fig. 7-26).
- **En ciertos contextos, MYC regula al alza la expresión de la telomerasa.** Como se comenta más adelante, la telomerasa es uno de los factores que contribuyen a la capacidad de replicación interminable (inmortalización) de las células cancerosas.
- **MYC es uno de los numerosos factores de transcripción que actúan de forma conjunta para reprogramar las células somáticas hacia células madre pluripotentes** (v. capítulo 1). Esta capacidad hace sospechar que MYC también contribuye a la «troncalidad» de las células cancerosas, otro aspecto esencial de la inmortalidad de los cánceres.

Habida cuenta de la importancia de MYC en la regulación del crecimiento celular, no debe sorprender que se encuentre desregulado a través de diversos mecanismos en el cáncer. En ocasiones, esta desregulación supone una alteración genética del propio *MYC.* Además de las translocaciones de *MYC* en el linfoma de Burkitt y en un subgrupo de otros tumores de los linfocitos B y T, *MYC* se encuentra amplificado en ciertos carcinomas de mama, colon, pulmón y muchos otros. Los genes *NMYC* y *LMYC,* funcionalmente idénticos, también están amplificados en los neuroblastomas (fig. 7-27) y en los carcinomas microcíticos de pulmón, respectivamente. Las mutaciones oncógenas de los componentes situados en regiones proximales de las vías señalizadoras elevan, en muchos otros casos, las concentraciones de la proteína MYC, aumentando la transcripción de *MYC,* potenciando la traducción del ARNm de *MYC* y/o estabilizando la proteína MYC. Así pues, la señalización constitucional de RAS/MAPK (muchos cán-

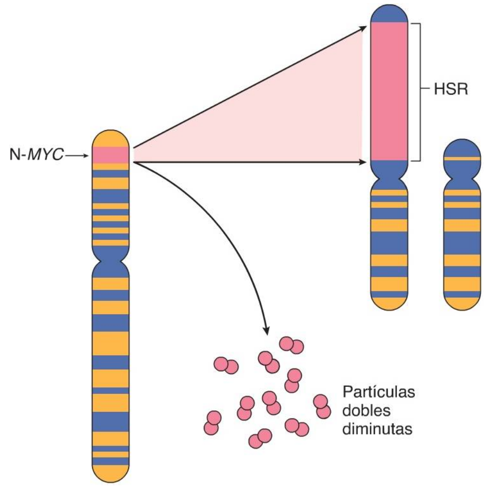


Figura 7-27 Amplificación del gen *NMYC* en los neuroblastomas humanos. El gen *NMYC*, presente de forma habitual en el cromosoma 2p, se amplifica y se visualiza como partículas cromosómicas adicionales dobles y diminutas o como una región de función homogénea (HSR) integrada en el cromosoma. En la integración intervienen otros autosomas, como 4, 9 o 13. (Modificado de Brodeur GM: Molecular correlates of cytogenetic abnormalities in human cancer cells: implications for oncogene activation. In Brown EB (ed): Progress in Hematology, Vol 14. Orlando, FL, Grune & Stratton, 1986, p 229-256.)

Tabla 7-6 Componentes del ciclo celular e inhibidores que mutan con frecuencia en el cáncer

Componente del ciclo celular	Función principal
Ciclinas y cinasas dependientes de ciclinas	
CDK4; ciclinas D	Forman un complejo que fosforila la RB, permitiendo que la célula progrese por el punto de restricción G_1
Inhibidores del ciclo celular	
Familia CIP/KIP: p21, p27 (CDKN1A-D)	Bloquean el ciclo celular uniéndose a los complejos ciclina-CDK p21 es inducida por el supresor de tumores p53 p27 responde a supresores de tumores, como TGF-β
Familia INK4/ARF (CDKN2A-C)	p16/INK4a se une al complejo ciclina D-CDK4 y fomenta los efectos inhibitorios de la RB p14/ARF aumenta los niveles de p53 al inhibir la actividad de MDM2
Componentes del punto de regulación del ciclo celular	
RB	Proteína supresora de tumores en forma de «bolsa» que se une a los factores de transcripción E2F en su estado hipofosforilado, impidiendo la transición G_1/S; también interacciona con diversos factores de transcripción que regulan la diferenciación
p53	Supresor de tumores alterado en la mayoría de los cánceres; produce una parada del ciclo celular y apoptosis. Actúa principalmente a través de la p21, deteniendo el ciclo celular. Produce apoptosis, induciendo la transcripción de genes proapoptósicos, como *BAX*. Los niveles de p53 experimentan regulación negativa por la MDM2 a través de un circuito de retroalimentación. Se necesita la p53 en el punto de regulación G_1/S y es uno de los componentes esenciales del punto de regulación G_2/M

ceres), la señalización Notch (varios cánceres hematológicos), la señalización Wnt (carcinoma de colon) y la señalización Hedgehog (meduloblastoma) transforman, en todos los casos, las células, en parte por una regulación al alza de *MYC*.

Ciclinas y cinasas dependientes de ciclinas. Como se mencionó en el capítulo 1, los factores de crecimiento traducen las señales que estimulan la progresión ordenada de las células a través de las diferentes fases del ciclo celular, proceso mediante el cual las células replican el ADN y se preparan para la división. La progresión de la célula a través del ciclo está orquestada por *cinasas dependientes de ciclinas* (CDK), que se activan por unión a las *ciclinas,* así denominadas por la naturaleza cíclica de su producción y degradación. Los complejos CDK-ciclina fosforilan proteínas diana cruciales que conducen las células a través del ciclo celular. Así como las ciclinas excitan las CDK, los *inhibidores de CDK* (CDKI), de los que se conocen muchos, silencian las CDK y ejercen un control negativo sobre el ciclo celular (tabla 7-6). La expresión de estos inhibidores está regulada a la baja por vías señalizadoras mitógenas, que fomentan la progresión del ciclo celular.

Existen dos puntos principales de regulación del ciclo celular, uno en la transición G_1/S y otro en la transición G_2/M; cada uno de ellos está rigurosamente regulado por el equilibrio entre los factores que fomentan el crecimiento y los que lo suprimen, así como por sensores del daño del ADN (v. capítulo 1). Si se activan, estos sensores del daño del ADN transmiten señales que detienen la progresión del ciclo celular y, si no se puede reparar el daño celular, se inicia la apoptosis. Como es natural, los defectos del punto de regulación G_1/S son más importantes en el cáncer, puesto que determinan un crecimiento sin una regulación adecuada, así como un fenotipo mutador, que (como ya se ha indicado) facilitan la aparición y progresión del cáncer. Las principales mutaciones asociadas al cáncer que afectan al punto de regulación G_1/S se agrupan, a grandes rasgos, en dos categorías:

- **Mutaciones con ganancia de la función de los genes de la ciclina D y CDK4, oncogenes que fomentan la progresión G_1/S.** Existen tres genes de la ciclina D, D1, D2 y D3, con una función intercambiable y que, a menudo, experimentan una regulación anómala por mutaciones adquiridas en el cáncer, entre ellas translocaciones cromosómicas de tumores linfáticos y amplificación génica en una serie de tumores sólidos. La amplificación del gen *CDK4* también se da en melanomas, sarcomas y glioblastomas. Las mutaciones que afectan a la ciclina B y a la ciclina E, y a otras CDK son igualmente conocidas, pero bastante más raras, quizá por la importancia mayor de la transición G_1/S para regular la velocidad de crecimiento tumoral.
- **Mutaciones con pérdida de la función de los genes supresores de tumores que inhiben la progresión G_1/S.** Los CDKI, que inhiben los complejos ciclina D/CDK, con frecuencia están mutados o silenciados de algún otro modo en muchas neoplasias malignas humanas. Por ejemplo, las mutaciones germinales de *p16 (CDKN2A)* se ven en un 25% de familias propensas al melanoma, y la deleción o inactivación de *p16,* adquirida por vía somática, en el 75% de los carcinomas de páncreas, en el 40-70% de los glioblastomas, en el 50% de los cánceres de esófago, en el 20-70% de las leucemias linfoblásticas agudas y en el 20% de los carcinomas no microcíticos de pulmón, sarcomas de partes blandas y cánceres vesicales. Más aún, los dos genes supresores de tumores más importantes, *RB* y *TP53*, codifican ambas proteínas que inhiben la progresión G_1/S.

CONCEPTOS CLAVE

Oncogenes, oncoproteínas y proliferación celular descontrolada

Protooncogenes: genes celulares normales cuyos productos fomentan la proliferación celular.

Oncogenes: versiones mutadas o sobreexpresadas de protooncogenes con una función autónoma, después de perder la dependencia de las señales normales favorecedoras del crecimiento.

Oncoproteína: proteína codificada por un oncogén que estimula una mayor proliferación celular a través de uno de diversos mecanismos.

- Expresión constitucional de los factores de crecimiento y los receptores relacionados, generando un circuito autocrino de señalización celular.
- Mutaciones en los receptores de los factores de crecimiento, tirosina cinasas no asociadas a receptores o moléculas señalizadoras posteriores que determinan una señalización constitucional:
  - Activación de la tirosina cinasa del EGFR por mutaciones puntuales (cáncer pulmonar); activación de la tirosina cinasa del receptor de HER2 por amplificación génica (cáncer de mama); activación de la tirosina cinasa JAK2 por mutaciones puntuales (síndromes mieloproliferativos).
  - Activación de la tirosina cinasa ABL no asociada a receptores por translocación cromosómica y creación de un gen de fusión BCR-ABL (leucemia mieloide crónica, leucemia linfoblástica aguda).
  - Activación de RAS por mutaciones puntuales (muchos cánceres).
  - Activación de las cinasas de serina/treonina PI3K y BRAF por mutaciones puntuales (muchos cánceres).
- Aumento de la expresión de MYC, un factor de transcripción maestro que regula los genes requeridos para el crecimiento celular rápido por desregulación secundaria a translocaciones cromosómicas (linfoma de Burkitt, otras neoplasias hematológicas malignas); amplificación génica (neuroblastoma); aumento de la actividad de las vías de señalización proximales (muchos cánceres).
- Mutaciones que aumentan la actividad de los complejos de cinasa 4 dependiente de ciclinas (CDK4)/ciclina D, que induce la progresión del ciclo celular.

Falta de sensibilidad a la inhibición del crecimiento: genes supresores de tumores

Así como los oncogenes impulsan la proliferación celular, los productos de la mayoría de los genes supresores de tumores aplican frenos a la proliferación celular; las anomalías de estos genes determinan un fallo en la inhibición del crecimiento, otro rasgo característico fundamental de la carcinogenia. Las proteínas supresoras de tumores crean una red de puntos de regulación que impide el crecimiento descontrolado. Muchos supresores de tumores, como RB y p53, forman parte de una red reguladora que reconoce el estrés genotóxico de cualquier fuente y responde suprimiendo la proliferación. De hecho, la expresión de un oncogén por una célula normal con genes supresores de tumores intactos da lugar a la quiescencia o detención permanente del ciclo celular (senescencia inducida por el oncogén, comentada más adelante), más que a una proliferación descontrolada. En última instancia, las vías inhibidoras del crecimiento pueden inducir la apoptosis celular. Otro grupo de genes supresores tumorales interviene, al parecer, en la diferenciación celular, haciendo que la célula entre en una reserva posmitótica diferenciada sin capacidad de replicación. Como ocurre con las señales mitógenas, las señales prodiferenciadoras inhibitorias del crecimiento se originan fuera de la célula y se sirven de receptores, transductores de la señal y reguladores de la transcripción nuclear para llevar a cabo sus efectos; los supresores tumorales forman parte de estas redes. Por esta razón, las proteínas producto de los genes supresores de tumores pueden actuar como factores de transcripción, inhibidores del ciclo celular, moléculas para la transducción de la señal, receptores de superficie celular y reguladores de la respuesta celular al daño del ADN.

En esta sección describimos los genes supresores de tumores, sus productos y los posibles mecanismos por los que la pérdida de su función contribuye al crecimiento desregulado de las células (tabla 7-7). Muchos de los conceptos actuales sobre los supresores tumorales provienen de los estudios sobre el gen del retinoblastoma *(RB),* el primer gen supresor de tumores que se descubrió y que sigue siendo un prototipo de este grupo. Como muchos descubrimientos de la medicina, *RB* se identificó tras estudiar una enfermedad rara, el retinoblastoma familiar. Cerca del 40% de los retinoblastomas son familiares, y la predisposición al tumor se hereda como un rasgo autosómico dominante. Los portadores del rasgo del retinoblastoma presentan un riesgo 10.000 veces mayor de sufrir un retinoblastoma (a menudo, en ambos ojos), en comparación con la población general, y también tienen un riesgo mayor de presentar osteosarcoma y otros sarcomas de partes blandas. Aproximadamente el 60% de los retinoblastomas son esporádicos (casi siempre en un solo ojo), y estos enfermos no muestran un riesgo más alto de otros tipos de cáncer. Para explicar estos dos patrones de aparición del retinoblastoma, Knudson propuso su **hipótesis de la oncogenia en «dos golpes»;** esta es en la actualidad canónica. En términos moleculares, la hipótesis de Knudson se puede enunciar así (fig. 7-28):

- Para producir el retinoblastoma se precisan dos mutaciones (golpes) de los dos alelos del gen *RB* en el *locus* del cromosoma 13q14.
- En los casos familiares, los niños heredan una copia defectuosa del gen *RB* en la línea germinal (primer golpe), mientras que la otra copia es normal (v. fig. 7-28). El retinoblastoma surge cuando el alelo *RB* normal muta en los retinoblastos como consecuencia de una mutación somática espontánea (segundo golpe). Como estos segundos golpes resultan virtualmente inevitables en una pequeña fracción de retinoblastos, la mayoría de los sujetos que heredan un defecto de la línea germinal de un alelo *RB* presentan un retinoblastoma unilateral o bilateral, y la enfermedad se hereda de manera autosómica dominante.
- En los casos esporádicos, los dos alelos *RB* normales deben experimentar una mutación somática en el mismo retinoblasto (dos golpes). La probabilidad de este suceso es baja (lo que explica por qué el retinoblastoma es un tumor poco frecuente en la población general), pero el resultado final es el mismo: una célula de la retina pierde completamente la función *RB* y se transforma en cancerosa.

Recuerde que un niño portador de un alelo *RB* heredado mutante en todas las células somáticas es completamente normal (si se exceptúa el mayor riesgo de cáncer); por lo tanto, un gen *RB* defectuoso no modifica la conducta celular. Por eso, así como el rasgo genético (riesgo aumentado de cáncer) asociado a las mutaciones de la línea germinal de *RB* se hereda de forma autosómica dominante, por lo que respecta a la célula propiamente dicha, las mutaciones con pérdida de la función del gen *RB* se comportan de manera recesiva.

Tras la identificación de *RB* se descubrió un gran número de otros genes supresores de tumores, muchos de ellos mediante el estudio de otros tipos de cánceres familiares. En general, las

cuestiones principales que surgieron, por primera vez, a través del estudio del retinoblastoma familiar siguieron ocurriendo con estos otros cánceres familiares: el riesgo de cáncer se hereda como un rasgo autosómico dominante; los tumores adquieren un segundo impacto en el único alelo normal del gen supresor de tumores; y el mismo gen supresor de tumores se encuentra con frecuencia mutado en tumores esporádicos del mismo tipo.

Algunos de los genes supresores de tumores más importantes, los síndromes familiares asociados y sus funciones normales se enumeran en la tabla 7-7. Observe que mientras

Tabla 7-7 Algunos genes supresores de tumores y síndromes y cánceres familiares asociados, clasificados según las características del cáncer*

Gen	Proteína	Función	Síndromes familiares	Cánceres
Inhibidores de las vías señalizadoras mitógenas				
APC	Proteína de la poliposis adenomatosa del colon	Inhibición de la señalización WNT	Pólipos y carcinomas familiares de colon	Carcinomas de estómago, colon, páncreas; melanoma
NF1	Neurofibromina 1	Inhibidor de la señalización RAS/MAPK	Neurofibromatosis de tipo 1 (neurofibromas y tumores malignos de la vaina de los nervios periféricos)	Neuroblastoma, leucemia mieloide infantojuvenil
NF2	Merlina	Estabilidad citoesquelética, señalización por la vía Hippo	Neurofibromatosis de tipo 2 (schwannoma y meningioma del acústico)	Schwannoma, meningioma
PTCH	Patched	Inhibición de la señalización Hedgehog	Síndrome de Gorlin (carcinoma basocelular, meduloblastoma, varios tumores benignos)	Carcinoma basocelular, meduloblastoma
PTEN	Homólogo de fosfatasa y tensina	Inhibición de la señalización PI3K/AKT	Síndrome de Cowden (diversidad de tumores benignos de la piel, tubo digestivo y SNC; carcinoma de mama, endometrio y tiroides)	Diversos cánceres, sobre todo carcinomas y tumores linfáticos
SMAD2, SMAD4	SMAD2, SMAD4	Componente de la vía de señalización TGF-β, represores de la expresión de MYC y CDK4, inductores de la expresión del inhibidor de CDK	Poliposis juvenil	Con frecuencia, mutado (junto con otros componentes de la vía señalizadora TGF-β) en el carcinoma de colon y páncreas
Inhibidores de la progresión del ciclo celular				
RB	Proteína del retinoblastoma (RB)	Inhibición de la transición G_1/S durante la progresión del ciclo celular	Síndrome familiar de retinoblastoma (retinoblastoma, osteosarcoma, otros sarcomas)	Retinoblastoma; osteosarcoma, carcinomas de mama, colon, pulmón
CDKN2A	p16/INK4a y p14/ARF	p16: regulador negativo de las cinasas dependientes de ciclinas; p14: activador indirecto de p53	Melanoma familiar	Carcinoma de páncreas, mama y esófago, melanoma, ciertas leucemias
Inhibidores de los programas «procrecimiento» de metabolismo y angiogenia				
VHL	Proteína de von Hippel Lindau (VHL)	Inhibición de los factores de transcripción inducidos por la hipoxia (p. ej., HIF1α)	Síndrome de von Hippel Lindau (hemangioblastoma cerebeloso, angioma de retina, carcinoma de células renales)	Carcinoma de células renales
STK11	Cinasa hepática B1 (LKB1) o STK11	Activación de la familia de cinasas AMPK; suprime el crecimiento celular cuando escasean los nutrientes celulares y la energía	Síndrome de Peutz-Jeghers (pólipos y cánceres del tubo digestivo, carcinoma pancreático y otros carcinomas)	Diversos carcinomas (5-20% de los casos, depende del tipo)
SDHB, SDHD	Subunidades B y D del complejo succinato deshidrogenasa	Ciclo del ácido tricarboxílico, fosforilación oxidativa	Paraganglioma familiar, feocromocitoma familiar	Paraganglioma
Inhibidores de la invasión y metástasis				
CDH1	Cadherina E	Adhesión celular, inhibición de la motilidad celular	Cáncer gástrico familiar	Carcinoma gástrico, carcinoma lobulillar de mama
Potenciadores de la estabilidad genómica				
TP53	Proteína p53	Parada del ciclo celular y apoptosis en respuesta al daño del ADN	Síndrome de Li-Fraumeni (diversos cánceres)	Mayoría de cánceres humanos
Factores de reparación del ADN				
BRCA1, BRCA2	Cáncer de mama 1 y cáncer de mama 2 (BRCA1 y BRCA2)	Reparación de las roturas de la doble hebra del ADN	Carcinoma familiar de mama y ovario; carcinoma de mama masculino; leucemia linfocítica crónica (BRCA2)	Rara
MSH2, MLH1, MSH6	MSH1, MLH1, MSH6	Reparación de los errores en el emparejamiento de las bases de ADN	Carcinoma hereditario de colon no asociado a poliposis	Carcinoma de colon y endometrio
Mecanismos desconocidos				
WT1	Tumor de Wilms 1 (WT1)	Factor de transcripción	Tumor de Wilms familiar	Tumor de Wilms, ciertas leucemias
MEN1	Menina	Factor de transcripción	Neoplasia endocrina múltiple 1 (MEN1; tumores endocrinos hipofisarios, paratiroideos y pancreáticos)	Tumores endocrinos hipofisarios, paratiroideos y pancreáticos

*Algunos supresores tumorales influyen en varios fenotipos del cáncer (p. ej., la p53 modifica la progresión del ciclo celular, la estabilidad genómica, la vulnerabilidad o la muerte celular y el metabolismo celular); solo se indica un subgrupo de los efectos principales de cada gen supresor tumoral enumerado.

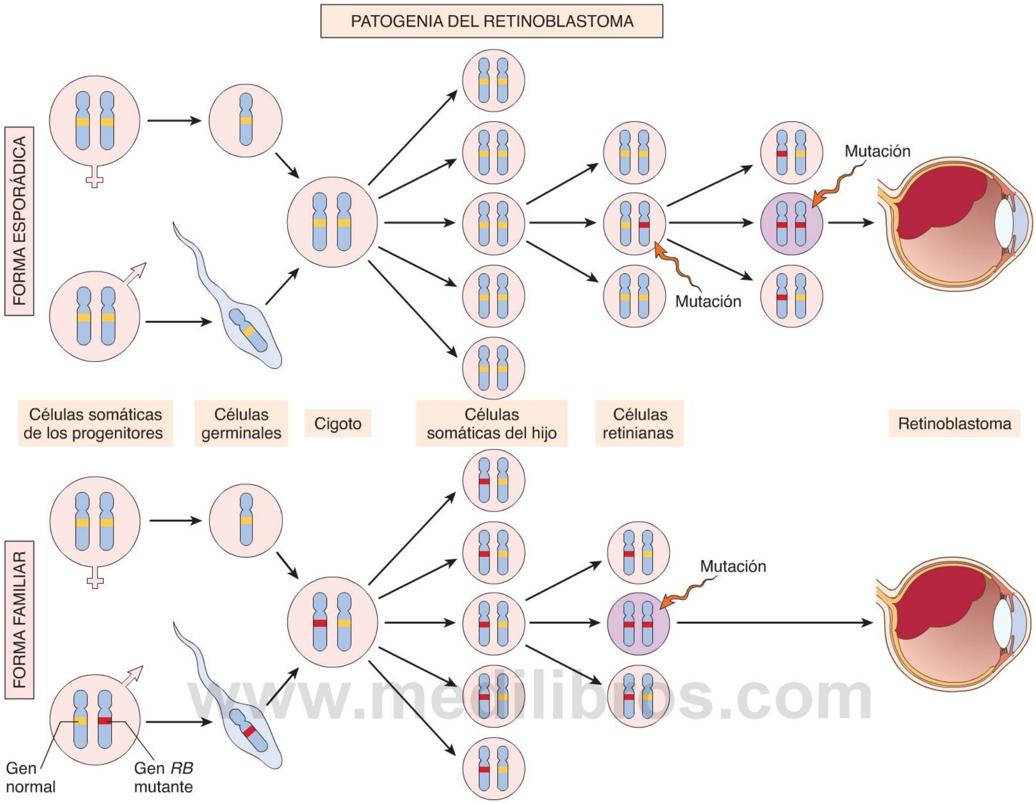


Figura 7-28 Patogenia del retinoblastoma. Dos mutaciones del *locus RB*, situado en el cromosoma 13q14, determinan una proliferación neoplásica de las células de la retina. En la forma esporádica, la célula retiniana originaria del tumor adquiere ambas mutaciones *RB*. En la forma familiar, todas las células somáticas heredan una copia mutada del gen *RB* de un progenitor portador y, en consecuencia, solo se precisa una mutación *RB* adicional de una célula retiniana para la pérdida completa de la función de la RB.

que los supresores tumorales se consideraron al principio únicamente proteínas que colocaban frenos a la progresión del ciclo celular y a la replicación del ADN, hoy se cree que algunos supresores tumorales impiden la transformación celular a través de otros mecanismos, como una modificación del metabolismo celular (p. ej., la cinasa de serina treonina STK11, expuesta más adelante) o el afianzamiento de la estabilidad genómica (p. ej., los factores de reparación del ADN BRCA1 y BRCA2). De esta manera, así como la mayoría de los supresores tumorales ejercen efectos inhibitorios sobre el crecimiento celular a través de un mecanismo u otro, una definición más extensa de un supresor tumoral es la siguiente: una proteína o un gen que se asocia a la supresión de cualquiera de las diversas características del cáncer.

Expondremos ahora cómo actúan los principales supresores tumorales y nos centraremos en los que mutan con más asiduidad en el cáncer o aquellos que actúan a través de mecanismos moleculares de relevancia patogénica.

RB: la gobernadora de la proliferación. **La RB, un regulador negativo esencial de la transición del ciclo celular G_1/S, sufre una inactivación directa o indirecta en la mayoría de los cánceres humanos.** La RB controla también la diferenciación celular. Se encuentra en un estado hipofosforilado activo en las células quiescentes y en un estado hiperfosforilado inactivo en las que atraviesan la transición del ciclo celular G_1/S (v. capítulo 1). La función de RB se altera de dos formas diferentes:

- Mutaciones con pérdida de la función de los dos alelos *RB*.
- Desplazamiento del estado hipofosforilado activo hacia el estado hiperfosforilado inactivo por mutaciones con ganancia de la función que regulan al alza la actividad CDK/ciclina D o por mutaciones con pérdida de la función que anulan la actividad de los inhibidores de CDK.

Como se expuso con anterioridad, la decisión de una célula de progresar desde G_1 hasta S reviste enorme importancia, puesto que, una vez que la célula entra en la fase S, está obligada a terminar la mitosis. Los altos niveles de complejos CDK4/ciclina D, CDK6/ciclina D y CDK2/ciclina E determinan una hiperfosforilación e inhibición de la RB, liberándose factores de transcripción E2F que impulsan la expresión de los genes requeridos para la progresión hasta la fase S (fig. 7-29). En general, las vías señalizadoras de los factores de crecimiento regulan al alza la actividad de los complejos CDK/ciclina e impulsan las células a través de la transición G_1/S, mientras que los inhi-

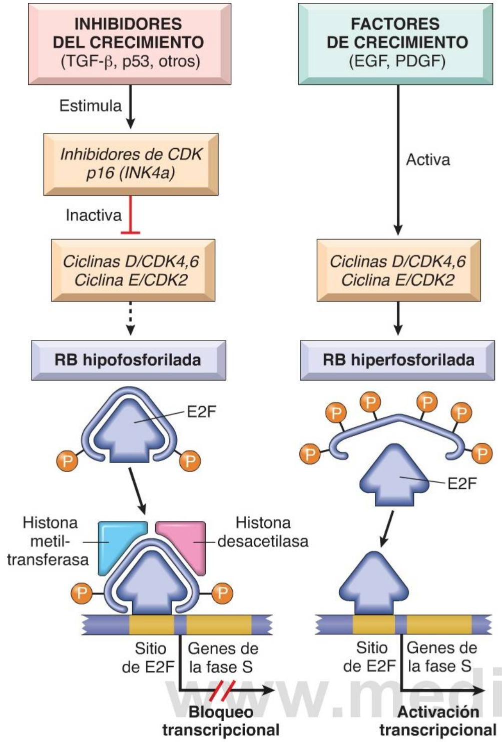


Figura 7-29 Importancia de la RB en el control del punto de regulación G_1/S del ciclo celular. La RB hipofosforilada, que forma complejos con los factores de transcripción E2F, se une al ADN, recluta factores reguladores de la cromatina (desacetilasas de histonas y metiltransferasas de histonas) e inhibe la transcripción de genes, cuyos productos son necesarios para la fase S del ciclo celular. Cuando la RB es fosforilada por los complejos de ciclina D-CDK4, ciclina D-CDK6 y ciclina E-CDK2, libera E2F. Esta última activa, a continuación, la transcripción de los genes de la fase S. La fosforilación de la RB es inhibida por los inhibidores de la cinasa dependiente de las ciclinas, porque inactivan los complejos ciclina-CDK. Prácticamente todas las células cancerosas muestran una regulación anómala del punto de regulación G_1/S como consecuencia de la mutación de uno de los cuatro genes que regulan la fosforilación de la RB; estos genes son *RB*, *CDK4,* los genes codificadores de las proteínas ciclina D y *CDKN2A* (p16). TGF-β: factor de crecimiento transformante β.

bidores del crecimiento inclinan la balanza en el otro sentido, regulando al alza los inhibidores de CDK. La RB es el lugar de integración de estas señales opuestas, es decir, un elemento fundamental en la regulación de la progresión del ciclo celular.

Antes se señaló que las mutaciones con pérdida de la función del gen *RB* en líneas germinal y somática se asocian a retinoblastoma y osteosarcoma; los análisis de los genomas de células cancerosas han revelado mutaciones somáticas similares de *RB* en un subgrupo de glioblastomas, carcinomas microcíticos de pulmón, cánceres de mama y carcinomas vesicales. No obstante, dado que la RB se expresa en todas las células, cabría preguntarse por qué los pacientes con mutaciones de *RB* de la línea germinal experimentan preferentemente solo unos cuantos tipos de cáncer. Y, a la inversa, por qué no se detectan mutaciones adquiridas de la *RB* en todos los tipos de cáncer. La razón por la que las personas que heredan un alelo defectuoso de *RB* desarrollan principalmente un retinoblastoma se desconoce, pero podrían existir otros miembros de la familia RB que complementen parcialmente la función de RB en tipos celulares distintos de los retinoblastos.

En cuanto a la segunda pregunta (es decir, por qué no se han extendido más las mutaciones de *RB* en los tumores humanos), la respuesta es mucho más simple: las mutaciones de otros genes que controlan la fosforilación de la RB pueden simular los efectos de la pérdida de *RB,* y estos genes están mutados en muchos cánceres que tienen genes *RB* normales. Así, por ejemplo, la activación mutacional de la ciclina D o de la CDK4 y la inactivación mutágena de los inhibidores de CDK propicia la proliferación celular, al facilitar la hiperfosforilación y la inactivación de la RB. El paradigma actual es que **la pérdida del control normal del ciclo celular resulta esencial para la transformación maligna y que, como mínimo, uno de los cuatro reguladores esenciales del ciclo celular (p16/INK4a, ciclina D, CDK4, RB) se encuentra desregulado en la inmensa mayoría de los cánceres humanos.** La RB de las células que albergan mutaciones de cualquiera de estos otros genes o de factores situados antes de la señal que regula su expresión y función (p. ej., receptores de tirosina cinasas, RAS) podría inactivarse funcionalmente aun cuando el propio gen *RB* no estuviera mutado.

Las proteínas transformantes de algunos virus ADN oncógenos animales y humanos también actúan, en parte, neutralizando las actividades inhibitorias del crecimiento de la RB. En estos casos, la proteína RB se encuentra funcionalmente inactivada por la unión de una proteína vírica y deja de actuar como inhibidora del ciclo celular. Los antígenos T grandes del virus 40 del simio y de los poliomavirus, la proteína EIA de los adenovirus y la proteína E7 del VPH se unen, todos ellos, a la forma hipofosforilada de la RB. La unión ocurre en la misma bolsa RB que normalmente secuestra a los factores de transcripción E2F. Curiosamente, en el caso del VPH, los tipos víricos (como VPH16) que confieren un alto riesgo de carcinoma de cuello uterino expresan variantes de la proteína E7 con una mayor afinidad por la RB que los tipos víricos de menor riesgo. En definitiva, la proteína RB, incapaz de unirse a los factores de transcripción E2F, se ve funcionalmente inactivada por estas oncoproteínas víricas, y estos factores E2F quedan libres para inducir la progresión del ciclo celular.

CONCEPTOS CLAVE

RB, gobernadora del ciclo celular

- La RB, cuando se encuentra hipofosforilada, ejerce efectos antiproliferativos al unirse e inhibir los factores de transcripción E2F que regulan los genes necesarios para que la célula pase a través del punto de regulación del ciclo celular G_1/S. La señalización normal de los factores de crecimiento determina una hiperfosforilación e inactivación de la RB, fomentando la progresión del ciclo celular.
- El efecto antiproliferativo de la RB se anula en los cánceres a través de diversos mecanismos:
  - Mutaciones con pérdida de la función que afectan a *RB*.
  - Amplificaciones de los genes de CDK4 y la ciclina D.
  - Pérdida de los inhibidores de la cinasa dependiente de la ciclina (p16/INK4a).
  - Oncoproteínas víricas que se unen e inhiben la RB (proteína E7 del VPH).

TP53: el guardián del genoma. **El *TP53,* un gen supresor de tumores que regula la progresión del ciclo celular, la reparación del ADN, la senescencia celular y la apoptosis, es el**

gen que más veces muta en los cánceres humanos. Se han descubierto mutaciones con pérdida de la función de *TP53,* ubicado en el cromosoma 17p13.1, en más de la mitad de los cánceres. Más aún, las mutaciones de *TP53* ocurren con cierta frecuencia en casi todos los tipos de cáncer, incluidos los carcinomas de pulmón, colon y mama, las tres causas principales de mortalidad por cáncer. En la mayoría de los casos, las mutaciones se dan en los dos alelos *TP53* y son adquiridas por células somáticas (no heredadas en la línea germinal). Más raramente, el sujeto hereda un alelo de *TP53* mutado. Como sucede con el supresor tumoral *RB* y el retinoblastoma, la herencia de una copia mutada de *TP53* predispone a los tumores malignos, porque solo se necesita un «golpe» adicional del único alelo normal para suprimir la función de *TP53.* Estas personas, que sufren el llamado *síndrome de Li-Fraumeni,* tienen una posibilidad 25 veces mayor de experimentar un tumor maligno antes de los 50 años que la población general. A diferencia de aquellos pacientes que heredan un alelo *RB* mutante, el espectro de tumores que aparece entre las personas con un síndrome de Li-Fraumeni es muy variado; los tipos más corrientes son los sarcomas, el cáncer de mama, las leucemias, los tumores cerebrales y los carcinomas de la corteza suprarrenal. Las personas con un síndrome de Li-Fraumeni suelen padecer cáncer a una edad más temprana y tienen más probabilidad de sufrir varios tumores primarios de diferente tipo que los sujetos sanos.

Estos datos mutacionales, aunque llamativos, solo constituyen el inicio de la historia de la función alterada de *TP53* en el cáncer. El *TP53* codifica la proteína p53, que se encuentra rigurosamente regulada en diferentes niveles. De forma análoga a la RB, muchos tumores carentes de mutaciones de *TP53* presentan, sin embargo, otras mutaciones que afectan a proteínas que regulan la función de p53. Así, las proteínas MDM2 y otras relacionadas de la familia MDM2 estimulan la degradación de p53; estas proteínas se sobreexpresan a menudo por neoplasias malignas con alelos *TP53* normales. De hecho, el gen *MDM2* está amplificado en el 33% de los sarcomas humanos, causando una deficiencia funcional de p53 en estos tumores. Igualmente, como ocurre con la RB, las proteínas transformantes de diversos virus ADN se unen a la p53, fomentando su degradación. La oncoproteína vírica mejor conocida en este sentido es la proteína E6 de los virus del papiloma humano de alto riesgo, que intervienen en la etiopatogenia del carcinoma de cuello uterino y en un subgrupo de carcinomas epidermoides de la cabeza y cuello.

La pérdida frecuente de la función de p53 por los tumores humanos refleja su importancia crítica para prevenir la aparición del cáncer. La p53 ejecuta su función como eje de una amplia red de señales que detectan el estrés celular, principalmente el daño del ADN, pero también los telómeros acortados, la hipoxia y el estrés causado por una excesiva señalización favorecedora del crecimiento, tal y como ocurre a veces en las células portadoras de mutaciones de genes del tipo de RAS y MYC. La p53 de las células sanas no estresadas es mantenida a raya por la asociación antedicha con la MDM2, una enzima que ubicuitina la p53, determinando su degradación por el proteosoma. El resultado es que la p53 prácticamente no se detecta en una célula normal. Sin embargo, en una célula estresada, la p53 se libera de los efectos inhibidores de la MDM2 a través de dos mecanismos fundamentales que varían en función de la naturaleza del estrés (fig. 7-30).

- *Daño del ADN e hipoxia.* Los principales iniciadores de la activación de p53 tras el daño del ADN o tras la exposición de la célula a la hipoxia son dos proteína cinasas relacionadas, la proteína mutada de la ataxia-telangiectasia (ATM) y la proteína relacionada con la ataxia-telangiectasia y Rad3 (ATR). Como su propio nombre implica, el gen *ATM* se identificó originalmente como una mutación germinal en sujetos con ataxia-telangiectasia. Las personas con esta enfermedad, caracterizada por la incapacidad para reparar determinados tipos de daño del ADN, experimentan una mayor incidencia de cáncer. Los tipos de daño detectados por ATM y ATR varían, pero los efectos finales se parecen. Una vez activadas, tanto la ATM como la ATR estimulan la fosforilación de una serie de proteínas, entre ellas p53 y MDM2. Estas modificaciones postraslacionales desestructuran la unión y degradación de la p53 por la MDM2, haciendo que se acumule p53.
- *Estrés «oncógeno».* La activación de oncoproteínas, como RAS, da lugar a una señalización suprafisiológica sostenida a través de vías favorecedoras del crecimiento, como MAPK y PI3K/AKT. Estas señales aberrantes generan, a través de mecanismos desconocidos, estrés celular y aumentan la expresión de la p14/ARF, que, como ya comentamos, está codificada por el gen supresor de tumores *CDKN2A.* La p14/ARF se une a la MDM2 y desplaza la p53, permitiendo que los niveles celulares de p53 vuelvan a elevarse.

Una vez activada, la p53 impide la transformación neoplásica al inducir una parada transitoria del ciclo celular, la senescencia (parada permanente del ciclo celular) o la muerte celular programada (apoptosis). Se cree que la mayoría de estos efectos obedecen a la capacidad de la p53 para actuar como factor de transcripción. La p53 se une al ADN con una secuencia específica y activa la transcripción de centenares de diferentes genes diana con elementos de unión a la p53. Los principales genes diana que ejecutan las funciones de la p53 no se han definido por completo, pero, en principio, pertenecen a una de estas tres categorías principales: 1) los que detienen el ciclo celular; 2) los que producen apoptosis y 3) los que potencian el metabolismo catabólico o inhiben el metabolismo anabólico. Este último grupo de genes tiene sentido intuitivo; no es necesario que una célula detenga la progresión del ciclo celular para que continúe sintetizando grandes cantidades de macromoléculas (p. ej., lípidos o proteínas) necesarias para el crecimiento y división celulares. En esta lista de genes diana de la p53 se encuentran también los que codifican dos tipos de ARN regulador, los micro-ARN (miARN) y los ARN largos no codificantes (LINC), que probablemente ayuden a coordinar la respuesta celular, dependiente de p53, al estrés.

Una vez que se acumula la p53 en una célula hasta alcanzar una concentración suficiente como para activar la transcripción de los genes diana, pueden ocurrir varios desenlaces diferentes, a cual más grave, si se contempla el destino final de la célula afectada:

- **Parada pasajera del ciclo celular inducida por p53.** La parada rápida del ciclo celular mediada por p53 se puede considerar una respuesta primordial al daño del ADN. Ocurre al final de la fase G_1 y se debe, en parte, a la transcripción, dependiente de p53, del gen *CDKN1A,* que codifica el inhibidor de CDK p21. Como se comentó, la p21 inhibe los complejos CDK4/ciclina, manteniendo la RB en un estado hipofosforilado activo y bloqueando la progresión de las células desde la fase G_1 hasta la fase S. Esta pausa del ciclo celular resulta beneficiosa porque ofrece a las células «un tiempo de respiro» para reparar el daño del ADN. La p53 también ayuda al inducir determinadas proteínas, como la GADD45 (detención del crecimiento y daño del ADN), que fomentan la reparación del ADN. Si se repara con éxito el daño del ADN, cesan las señales responsables de la estabilización de la p53 y descienden los niveles

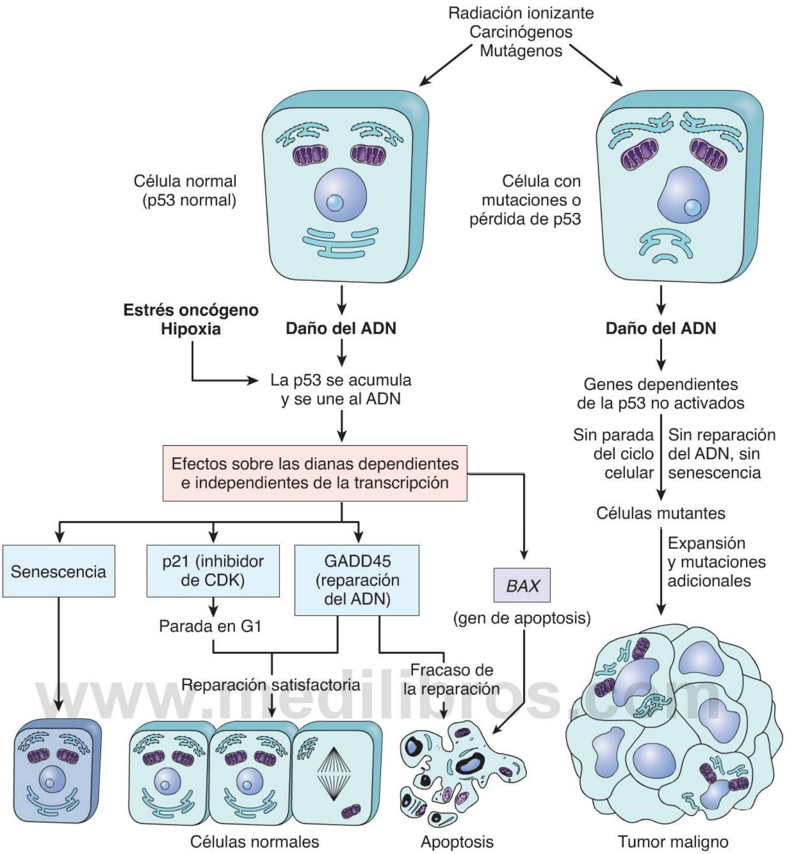


Figura 7-30 Importancia de la p53 para mantener la integridad del genoma. La activación de la p53 normal por los agentes que dañan el ADN o por la hipoxia determina una parada del ciclo celular en G_1 y la inducción de la reparación del ADN a través de una regulación al alza de la transcripción del inhibidor de la cinasa dependiente de las ciclinas *CDKN1A* (codifica el inhibidor de la cinasa dependiente de las ciclinas p21) y los genes *GADD45.* La reparación satisfactoria del ADN permite a la célula proseguir con el ciclo celular; si fracasa la reparación del ADN, la p53 induce bien una apoptosis o la senescencia. Si la célula sufre una pérdida o mutación del gen p53, la lesión del ADN no induce una parada del ciclo celular ni la reparación del ADN, sino que las células con daño genético proliferan, pudiendo dar lugar a neoplasias malignas.

de p53, liberándose el bloqueo del ciclo celular. Las células revierten entonces a su estado normal.

- **Senescencia inducida por p53.** La senescencia es un estado de parada permanente del ciclo celular, caracterizado por cambios específicos en la morfología y expresión génica, que lo diferencian de la parada reversible del ciclo celular. No está claro cómo la célula se queda bloqueada en el estado senescente. Una idea plausible es que la senescencia es el producto de cambios epigenéticos que determinan la formación de heterocromatina en *loci* esenciales, entre otros de los genes necesarios para la progresión de la célula desde la fase G_1 hasta la fase S. Al igual que otras respuestas a la p53, la senescencia se estimula en respuesta a diversos tipos de estrés, como la señalización desinhibida de los oncogenes, la hipoxia y el acortamiento de los telómeros. Las células senescentes, aunque no son normales, no pueden formar tumores.
- **Apoptosis inducida por p53.** La apoptosis de las células con un daño reversible del ADN es el mecanismo protector definitivo contra la transformación neoplásica. La p53 dirige la transcripción de varios genes proapoptósicos, como *BAX* y *PUMA* (descritos más adelante), que inclinan, al parecer, la balanza a favor de la muerte celular a través de la vía intrínseca (mitocondrial).

Se ignora qué es lo que determina la reparación del ADN de una célula, su senescencia o su apoptosis, pero es posible que la duración y el grado de activación de la p53 resulten decisivos. Al parecer, la afinidad de la p53 por sus lugares de unión en los promotores y potenciadores de los genes reparadores del ADN es mayor que su afinidad por los sitios de unión de los genes proapoptósicos. De ahí que la vía reparadora del ADN se estimule antes, en cuanto se acumula la p53. Si se mantiene la p53 alta durante cierto tiempo, sea por una reparación poco eficaz del ADN o por algún otro tipo de estrés crónico (p. ej., el inducido por una mutación potencialmente oncógena de RAS), se producen un silenciamiento epigenético de los genes requeridos para la progresión del ciclo

celular y la senescencia subsiguiente. Otra posibilidad es que, si se acumula la suficiente p53 como para estimular la transcripción de los genes proapoptósicos, la célula muera. En general, este esquema parece correcto, si bien se han detectado variaciones específicas de los distintos tipos celulares en respuesta a la activación de p53 sin una explicación sencilla; algunos tipos celulares sucumben enseguida a la apoptosis y otros optan básicamente por la senescencia. En definitiva, queda mucho por aprender acerca de los matices funcionales de la p53.

Cuando la p53 pierde su función, no se repara el daño del ADN, se acumulan mutaciones conductoras en los oncogenes y otros genes cancerosos, y la célula marcha a ciegas por una senda peligrosa que lleva a su transformación maligna. Más aún, una vez establecido el cáncer, el estado de la p53 adquiere implicaciones terapéuticas relevantes. La radioterapia y la quimioterapia convencional, dos de las modalidades habituales del tratamiento del cáncer, median sus efectos induciendo un daño del ADN con la consiguiente apoptosis. Los tumores con alelos naturales *TP53* sucumben con más facilidad a este tipo de tratamiento que los tumores con alelos *TP53* mutados. Así sucede en los teratocarcinomas testiculares y leucemias linfoblásticas agudas de la infancia, que suelen contener alelos de *TP53* nativo. En cambio, los tumores como los cánceres pulmonares y colorrectales, portadores frecuentes de mutaciones de *TP53,* manifiestan una resistencia relativa a la quimioterapia y radioterapia. Una segunda consecuencia, menos patente pero aún más nefasta, es que las células con una p53 defectuosa adquieren un fenotipo mutador, es decir, una tendencia a experimentar nuevas mutaciones a gran velocidad. En particular, los pacientes con tumores avanzados con un fenotipo mutador tienen una alta probabilidad (quizá inevitable) de mostrar de forma aleatoria subclones genéticamente diferentes con resistencia a cualquier tratamiento aislado, ya sea la radioterapia, la quimioterapia convencional o los antineoplásicos dirigidos contra una molécula determinada. Este asunto se expone más adelante al tratar en profundidad las propiedades generadoras de inestabilidad genómica.

El descubrimiento de los miembros p63 y p73 de la familia p53 ha enseñado que la p53 dispone de colaboradores. De hecho, la p53, la p63 y la p73 intervienen en una compleja red con muchas relaciones cruzadas, que aún no se han identificado. La p53 se expresa de forma ubicua, mientras que la p63 y la p73 poseen mayor especificidad tisular. La p63, por ejemplo, resulta esencial para la diferenciación de los epitelios escamosos estratificados, mientras que la p73 surte efectos proapoptósicos poderosos tras el daño del ADN inducido por los quimioterápicos.

CONCEPTOS CLAVE

p53, el guardián del genoma

- La proteína p53 es el vigilante fundamental del estrés celular y puede activarse por la anoxia, una señalización inapropiada de oncoproteínas mutadas o el daño del ADN. La p53 controla la expresión y la actividad de proteínas que intervienen en la detención del ciclo celular, la reparación del ADN, la senescencia celular y la apoptosis.
- El daño del ADN es detectado por complejos que contienen cinasas de la familia ATM/ATR; estas cinasas fosforilan la p53, liberándola de inhibidores como la MDM2. La p53 activa regula al alza después la expresión de proteínas como el inhibidor de la cinasa dependiente de las ciclinas p21, haciendo que se detenga el ciclo celular en el punto de regulación G_1/S. Esta pausa permite a las células reparar el daño del ADN.
- Si no se logra reparar el daño del ADN, la p53 induce nuevos sucesos que determinan la senescencia o apoptosis celulares.
- La mayoría de los cánceres humanos muestran mutaciones bialélicas con pérdida de la función de *TP53.* Los escasos pacientes con síndrome de Li-Fraumeni heredan una copia defectuosa de *TP53* y presentan una incidencia elevadísima de diversos tipos de cáncer.
- Al igual que la RB, la p53 se inactiva por oncoproteínas víricas, como la proteína E6 del VPH.

Otros genes supresores de tumores. Sin duda quedan más genes supresores de tumores por descubrir. A menudo, se sospecha su localización por la detección de sitios recurrentes de deleciones cromosómicas que ahora se están identificando y caracterizando con rapidez gracias a la secuenciación de alto rendimiento de los genomas del cáncer. Todos los genes supresores de tumores conocidos repercuten en alguna de las características del cáncer. A continuación se describen algunos de los asociados a síndromes clínicos bien definidos (v. tabla 7-7) o que se sirven de diversos mecanismos para su función supresora de los tumores:

APC: el guardián de la neoplasia de colon. **El gen de la poliposis adenomatosa del colon (APC) forma parte del grupo de supresores tumorales que actúan regulando a la baja las vías señalizadoras promotoras del crecimiento.** Las mutaciones germinales con pérdida de la función que afectan al *locus APC* (5q21) se asocian a la poliposis adenomatosa familiar, un trastorno autosómico dominante, por el que los sujetos nacidos con un alelo mutante presentan miles de pólipos adenomatosos en el colon durante su adolescencia o juventud (v. capítulo 17). De manera casi constante, uno o más de estos pólipos experimentan una transformación maligna, generando un cáncer de colon. Como sucede con otros genes supresores de tumores, deben perderse las dos copias del gen *APC* para que aparezca el adenoma. Como se comenta más adelante, a continuación han de ocurrir varias mutaciones adicionales para que el adenoma evolucione a cáncer. Además de estas formas hereditarias del cáncer de colon, del 70 al 80% de los carcinomas colorrectales no familiares y de los adenomas esporádicos también presentan defectos adquiridos de ambos genes *APC,* lo que implica, sin duda, la pérdida de la función de *APC* en la patogenia de los tumores de colon.

La APC forma parte de la vía señalizadora WNT, que cumple una función esencial en el control del destino, adhesión y polaridad celulares durante el desarrollo embrionario (fig. 7-31). La WNT emite señales a través de una familia de receptores de la superficie celular llamada *frizzled* (FRZ), y estimula varias vías, la más importante de las cuales implica a la β-catenina y la APC. Una de las funciones esenciales de la proteína APC es controlar la actividad de la β-catenina. En ausencia de señalización WNT, la APC produce una degradación de la β-catenina, impidiendo que se acumule en el citoplasma. Para ello, la APC forma un complejo «destructor» macromolecular que induce la degradación proteosómica de la β-catenina. La señalización a través de WNT bloquea la formación del complejo destructor, estabilizando la β-catenina y facilitando su translocación desde el citoplasma hasta el núcleo. Una vez dentro del núcleo, la β-catenina crea un complejo activador de la transcripción con el factor TCF de unión al ADN. El complejo β-catenina/TCF fomenta el crecimiento de células epiteliales de colon, al aumentar la transcripción de los genes *MYC, ciclina D1* y otros. La inactivación del gen *APC* altera el complejo destructor, por lo que la β-catenina sobre-

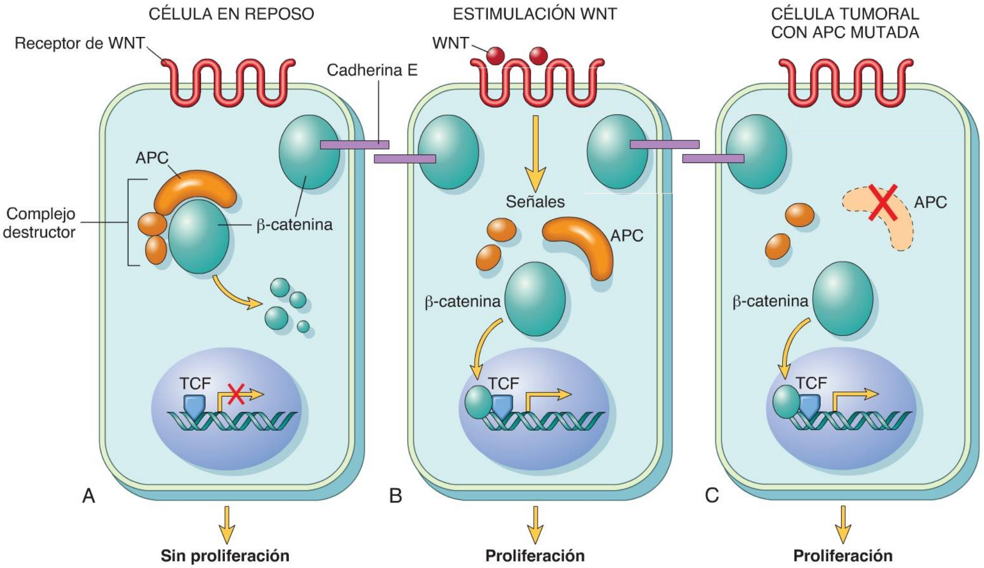


Figura 7-31 Importancia de la APC para regular la estabilidad y la función de la β-catenina. La APC y la β-catenina son componentes de la vía señalizadora WNT. **A.** En las células epiteliales del colon en reposo (no expuestas a WNT), la β-catenina forma un complejo macromolecular que contiene la proteína APC. Este complejo destruye la β-catenina y los valores intracelulares de β-catenina están reducidos. **B.** Cuando las células normales del epitelio del colon son estimuladas por las moléculas WNT, el *complejo destructor* se desactiva, no ocurre la degradación de la β-catenina y aumentan sus niveles citoplásmicos. La β-catenina se transloca al núcleo, donde se une al TCF, un factor de transcripción que activa los genes que intervienen en la progresión del ciclo celular. **C.** Si muta o falta *APC,* como suele ocurrir en los pólipos y cánceres del colon, no se destruye la β-catenina. La β-catenina se transloca al núcleo y coactiva genes que favorecen la entrada en el ciclo celular; las células se comportan como si estuvieran constantemente estimuladas por la vía WNT.

vive y se transloca hasta el núcleo, donde activa la transcripción de los genes diana promotores del crecimiento, de forma concertada con el TCF. Así pues, las células que pierden la APC se comportan como si estuvieran constantemente estimuladas por la WNT. La importancia de la vía señalizadora APC/β-catenina en la oncogenia se atestigua por el hecho de que muchos tumores de colon con genes *APC* normales albergan mutaciones de la β-catenina, que impiden su destrucción dependiente de la APC y facilitan la acumulación de la proteína mutante en el núcleo, que estimula la transcripción. Así pues, la β-catenina, la diana de la APC, constituye, a su vez, una protooncoproteína. La desregulación de la vía APC/β-catenina no se restringe a los cánceres de colon; por ejemplo, más del 50% de los hepatoblastomas y cerca del 20% de los hepatocarcinomas presentan mutaciones con ganancia de la función de la β-catenina.

Cadherina E. La β-catenina se une a la cola citoplásmica de la cadherina E, una proteína de la superficie celular que mantiene la adhesividad intercelular. La pérdida del contacto entre una célula y otra, como sucede en una herida o lesión del epitelio, rompe la interacción entre la cadherina E y la β-catenina, y fomenta, además, una mayor translocación de la β-catenina hacia el núcleo, donde estimula los genes que fomentan la proliferación; esta es una respuesta adecuada a la lesión que ayuda a reparar el daño. El restablecimiento de estos contactos con la cadherina E, a medida que cicatriza la herida, hace que se secuestre de nuevo la β-catenina en la membrana y se reduzca la señal proliferativa; se dice que estas células tienen el «contacto inhibido». La inhibición por pérdida de contacto, asociada a una mutación del eje cadherina E/β-catenina o a cualquier otro cambio, es una característica esencial de los carcinomas. Es más, la pérdida de la cadherina E contribuye al fenotipo maligno al facilitar la desagregación rápida de las células que, a continuación, producen invasión local o metástasis. Se ha descrito una menor expresión de cadherina E en la superficie celular de muchos carcinomas, entre otros del esófago, colon, mama, ovario y próstata. Las mutaciones en línea germinal con pérdida de la función del gen de la cadherina E, conocido como *CDH1,* ocasionan carcinoma gástrico familiar, y un porcentaje variable de carcinomas gástricos esporádicos también se asocia a la pérdida de la expresión de cadherina E. La base molecular de la menor expresión de cadherina E por los cánceres esporádicos es variable. Un porcentaje pequeño de casos presenta mutaciones del gen de la cadherina E (ubicado en 16q); en otros cánceres, la expresión de cadherina E se reduce como efecto secundario de mutaciones activadoras de los genes de β-catenina. Además, la cadherina E puede estar regulada a la baja por represores de la transcripción, como SNAIL, implicados en la transición epitelio-mesenquimatoso y en las metástasis (se expone más adelante).

CDKN2A. El *locus* del gen *CDKN2A* codifica dos proteínas: el inhibidor de la cinasa dependiente de las ciclinas p16/INK4a, que bloquea la fosforilación de la RB mediada por CDK4/ciclina D, reforzando el punto de regulación de la RB; y la p14/ARF, que activa la vía de la p53, inhibiendo la MDM2 e impidiendo la destrucción de p53. Así pues, la mutación o el silenciamiento de *CDKN2A* repercute tanto en las vías supresoras tumorales de la RB como de la p53. Además, la p16 reviste, al parecer, importancia en la inducción de la senescen-

cia celular (descrito más adelante). Las mutaciones en línea germinal de *CDKN2A* se asocian a formas familiares de melanoma, y se han detectado mutaciones esporádicas de este *locus* en el cáncer de vejiga, tumores de cabeza y cuello, leucemias linfoblásticas agudas y colangiocarcinomas. En ciertos tumores, como el cáncer de cuello uterino, la p16 es silenciada a menudo por la hipermetilación del gen más que por una mutación (v. exposición de los cambios epigenéticos). Otros inhibidores de la cinasa dependientes de las ciclinas actúan también como supresores tumorales y, con frecuencia, se encuentran mutados o silenciados de otra forma en numerosas neoplasias malignas humanas.

Vía del TGF-β. El TGF-β de la mayoría de las células epiteliales, endoteliales y hematopoyéticas normales es un potente inhibidor de la proliferación, que regula los procesos celulares uniéndose a los receptores I y II propios. La dimerización del receptor, tras la unión con el ligando, desencadena señales intracelulares, en las que intervienen proteínas de la familia SMAD. En condiciones normales, estas señales activan genes antiproliferativos (p. ej., genes de los inhibidores de la cinasa dependiente de ciclinas) e inactivan genes estimuladores del crecimiento celular (p. ej., *MYC,* ciclinas y cinasas dependientes de ciclinas). Como cabe inferir de la exposición anterior, estos cambios reducen la fosforilación de la RB y determinan una parada del ciclo celular.

En muchos tipos de cáncer, estos efectos inhibidores del crecimiento se alteran por mutaciones con pérdida de la función de la vía señalizadora del TGF-β. Las mutaciones que afectan al receptor del TGF-β de tipo II son frecuentes en los cánceres de colon, estómago y endometrio, mientras que la inactivación por mutación de SMAD4 es común en los cánceres de páncreas. La pérdida de la inhibición del crecimiento mediada por el TGF-β en muchos otros cánceres ocurre en los genes diana principales. Algunos ejemplos son las mutaciones que determinan una pérdida de la función de p21 y/o la expresión persistente de *MYC.* En estos casos, otros elementos preservados del programa de expresión génica inducido por el TGF-β podrían facilitar, de hecho, la adquisición de los rasgos característicos del cáncer, como la evasión inmunitaria o la angiogenia. En resumen, la señalización del TGF-β es una espada de doble filo que puede prevenir o fomentar el crecimiento tumoral, dependiendo del estado de otros genes celulares.

PTEN. La PTEN (homólogo de fosfatasa y tensina) es una fosfatasa asociada a la membrana codificada por un gen del cromosoma 10q23, que muta en el síndrome de Cowden, un trastorno autosómico dominante caracterizado por tumores benignos frecuentes, por ejemplo, tumores de los anejos cutáneos, y un aumento en la incidencia de los cánceres epiteliales, sobre todo de mama (v. capítulo 21), endometrio y tiroides. Como ya se ha señalado, la PTEN actúa como supresora tumoral y sirve de freno en la rama PI3K/AKT de la vía de los receptores de la tirosina cinasa. La función del gen *PTEN* se pierde en muchos cánceres mediante deleción, mutaciones puntuales deletéreas o silenciamiento epigenético.

NF1. Las personas que heredan un alelo mutante del gen *NF1* desarrollan numerosos neurofibromas benignos y gliomas del nervio óptico como consecuencia de la inactivación de la segunda copia del gen. Este trastorno se conoce como *neurofibromatosis de tipo 1* (v. capítulo 26). Algunos de los neurofibromas evolucionan, más adelante, hacia tumores malignos de la vaina de los nervios periféricos. Como ya se ha comentado, la *neurofibromina,* la proteína producto del gen *NF1,* contiene un dominio activador de GTPasa que actúa como freno sobre la señalización RAS. Cuando se pierde la función de la neurofibromina, la RAS tiende a quedar atrapada en un estado activo, emisor de señales.

NF2. Las mutaciones germinales del gen *NF2* predisponen a la aparición de la *neurofibromatosis de tipo 2.* Como se comentó en el capítulo 26, las personas con mutaciones de *NF2* sufren schwannomas bilaterales del nervio acústico. Además, las mutaciones somáticas de los dos alelos de *NF2* están, asimismo, presentes en meningiomas y ependimomas esporádicos. El producto del gen *NF2,* denominado *neurofibromina 2* o *merlina,* se asemeja, en su estructura, a la proteína 4.1 del citoesqueleto de la membrana eritrocítica (v. capítulo 13), y se relaciona con la familia ERM (ezrina, radixina y moesina) de proteínas asociadas al citoesqueleto de la membrana. Las células carentes de merlina no establecen uniones intercelulares estables ni son sensibles a las señales normales para la detención del crecimiento generadas por el contacto intercelular.

WT1. Las mutaciones con pérdida de la función del gen *WT1,* ubicado en el cromosoma 11p13, se asocian a la aparición de tumor de Wilms, un cáncer renal de la infancia. Existen formas hereditarias y esporádicas del tumor de Wilms, y en ambas se observa una inactivación mutacional del *locus WT1.* La proteína WT1 es una activadora de la transcripción de los genes que participan en la diferenciación renal y gonadal. Regula la transición del mesénquima hacia el epitelio que ocurre durante el desarrollo de los riñones. Aunque no se conoce con precisión, es probable que el efecto oncógeno de la deficiencia de WT1 se relacione íntimamente con la función del gen en la diferenciación de los tejidos urogenitales.

Curiosamente, pese a que la WT1 actúa como supresora tumoral en el tumor de Wilms, diversos cánceres de los adultos, entre ellos leucemias y carcinomas de mama, sobreexpresan WT1. Como estos tejidos no expresan normalmente nada de WT1, el *WT1* podría actuar como oncogén en estos cánceres. En definitiva, algunos genes que regulan el desarrollo pueden actuar como supresores tumorales en un contexto epigenético (p. ej., *WT1* en las células renales progenitoras) y como oncogén en otro (p. ej., *WT1* en una célula madre hematopoyética), ejemplo de la «interferencia» entre genes y epigenoma que comentaremos después.

PATCHED (PTCH). El *PTCH1* es un gen supresor de tumores que codifica una proteína de la membrana celular denominada PATCHED1. Las proteínas PATCHED son reguladoras negativas de la vía de señalización Hedgehog. En circunstancias normales, la unión de factores solubles, pertenecientes a la familia Hedgehog de receptores PATCH, libera esta regulación negativa y activa la vía, que estimula los factores de transcripción subsiguientes. Si faltan las proteínas PATCHED, se produce una transmisión de señales sin inhibición a través de Hedgehog, lo que aumenta la expresión de una serie de genes promotores del crecimiento, entre ellos *NMYC* y los de las ciclinas D. Las mutaciones en línea germinal con pérdida de la función de *PTCH1* producen el síndrome de Gorlin, un trastorno hereditario también conocido como síndrome del carcinoma de células basales nevoideas (v. capítulo 26), que se asocia a un mayor riesgo de carcinoma basocelular de la piel y de meduloblastoma, un tumor cerebeloso agresivo de niños y adolescentes. Las mutaciones de *PTCH1* también se describen en un 20 al 50% de los carcinomas basocelulares esporádicos y del 10 al 25% de los meduloblastoma esporádicos. Casi la mitad de estas mutaciones de los carcinomas basocelulares se deben a la radiación ultravioleta. Se han elabora-

do antagonistas de la vía Hedgehog que se han aprobado como terapia del carcinoma basocelular avanzado y que también se están explorando en el meduloblastoma y otros tumores asociados a la activación de la vía Hedgehog.

VHL. **Las mutaciones en línea germinal con pérdida de la función del gen de von Hippel-Lindau *(VHL)* del cromosoma 3p se asocian a cánceres hereditarios de las células renales, feocromocitomas, hemangioblastomas del sistema nervioso central, angiomas retinianos y quistes renales.** Las mutaciones del gen *VHL* también se han descrito en cánceres esporádicos de células renales (v. capítulo 20). La proteína VHL es un componente de la ubicuitina ligasa, un tipo de complejo proteínico que une de forma covalente cadenas de ubicuitina con los sustratos proteínicos específicos, fomentando su degradación por el proteosoma. El factor de transcripción HIF1α (factor de transcripción 1α inducible por hipoxia) es un sustrato crítico de la ubicuitina ligasa VHL. En presencia de oxígeno, el HIF1α se hidroxila y se une a la VHL, determinando su ubicuitinación y degradación. En entornos hipóxicos no ocurre esta reacción de hidroxilación y la HIF1α elude el reconocimiento por la VHL. La consecuencia es que se acumula HIF1α en los núcleos de las células hipóxicas y se activan muchos genes diana, entre ellos genes que codifican los factores de crecimiento/angiógenos, factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y PDGF, el transportador de glucosa GLUT1 y diversas enzimas glucolíticas. Las mutaciones con pérdida de la función de VHL evitan también la ubicuitinación y degradación de HIF1α, incluso en condiciones de oxigenación normal y, por eso, comportan niveles elevados de los factores de crecimiento angiógenos y alteraciones del metabolismo celular que favorecen el crecimiento.

STK11. **El gen *STK11*, también conocido como *LKB1*, codifica una cinasa de serina/treonina importante en la regulación del metabolismo celular.** Las mutaciones con pérdida de función de *STK11* originan el síndrome de Peutz-Jeghers, un trastorno autosómico dominante asociado a pólipos benignos del tubo digestivo y a un mayor riesgo de cánceres epiteliales múltiples, sobre todo carcinomas digestivos y pancreáticos. La función de *STK11* se sigue investigando, pero, al parecer, ejerce efectos pleiótropos sobre muchos aspectos del metabolismo celular, como la captación de glucosa, la gluconeogenia, la síntesis de proteínas, la biogenia mitocondrial y el metabolismo lipídico. Se detectan mutaciones esporádicas, causantes de una pérdida de función de *STK11* en diversos carcinomas, hallazgo que indica el importante papel que desempeñan las alteraciones del metabolismo celular en el establecimiento y mantenimiento del estado transformado (como se expone más adelante).

CONCEPTOS CLAVE

Mecanismo de acción de los principales genes supresores de tumores

APC: codifica un factor que regula negativamente la vía WNT del epitelio del colon, fomentando la aparición de un complejo que degrada la β-catenina.

- Mutado en la poliposis adenomatosa familiar, trastorno autosómico dominante asociado a la aparición de miles de pólipos en el colon y el inicio temprano de carcinoma de colon; la aparición del tumor se asocia a la pérdida del único alelo *APC* normal.
- Mutado en el 70% de los carcinomas esporádicos de colon; la aparición del tumor se asocia a defectos bialélicos adquiridos de *APC*.

Cadherina E: molécula de adhesión celular que cumple una misión importante en la inhibición del crecimiento, mediada por el contacto, de las células epiteliales; también se une y secuestra la β-catenina, una proteína señalizadora que opera en la vía WNT.

- Mutaciones en línea germinal con pérdida de la función del gen de la cadherina E *(CDH1)* asociadas a carcinoma gástrico familiar de herencia autosómica dominante.
- Se observa una pérdida de su expresión en muchos carcinomas esporádicos; asociada a la pérdida de la inhibición por contacto, la pérdida de la cohesividad, una mayor capacidad de invasión y un aumento de la señalización WNT.

CDKN2A: *locus* complejo que codifica dos proteínas supresoras de tumores, p16/INK4a, un inhibidor de la cinasa dependiente de ciclinas que aumenta la función de la RB, y ARF, que estabiliza la p53.

- Las mutaciones germinales con pérdida de la función se asocian a melanoma familiar autosómico dominante.
- La pérdida bialélica de la función se da en diversos cánceres, como leucemias, melanomas y carcinomas.

TGF-β: inhibidor potente de la proliferación celular de los tejidos normales.

- Mutaciones frecuentes con pérdida de la función que afectan a los receptores de TGF-β (colon, estómago, endometrio) o a los transductores posteriores de la señal (SMAD, páncreas) en diversos carcinomas.
- Función oncógena compleja; puede tener también una misión prooncógena al favorecer la evasión, por parte de los tumores, del sistema inmunitario.

PTEN: codifica una fosfatasa lipídica, un regulador negativo importante de la señalización PI3K/AKT.

- Mutaciones germinales con pérdida de la función asociadas al síndrome de Cowden, un trastorno autosómico dominante que se acompaña de un alto riesgo de carcinoma de mama y endometrio.
- Pérdida bialélica de la función, frecuente en distintos cánceres.

NF1: codifica la neurofibromina 1, una GTPasa que actúa como regulador negativo de RAS.

- Las mutaciones en línea germinal con pérdida de la función causan la neurofibromatosis de tipo 1, un trastorno autosómico dominante asociado a un alto riesgo de neurofibromas y tumores malignos de la vaina de los nervios periféricos.

NF2: codifica la neurofibromina 2 (merlina), una proteína citoesquelética que interviene en la inhibición por contacto.

- Las mutaciones germinales con pérdida de la función causan la neurofibromatosis de tipo 2, un trastorno autosómico dominante asociado a alto riesgo de schwannomas bilaterales.

WT1: codifica un factor de transcripción requerido para el desarrollo normal de los tejidos urogenitales.

- Mutaciones germinales con pérdida de la función asociadas a tumor de Wilms, un cáncer renal de la infancia; también se detectan mutaciones similares de *WT1* en el tumor de Wilms esporádico.

PTCH1: codifica un receptor de membrana, que es un regulador negativo de la vía de señalización Hedgehog.

- Las mutaciones en línea germinal con pérdida de la función causan el síndrome de Gorlin, un trastorno autosómico dominante asociado a un alto riesgo de carcinoma basocelular y meduloblastoma.
- Las mutaciones bialélicas adquiridas con pérdida de la función de *PTCH1* ocurren a menudo en los carcinomas basocelulares y meduloblastomas esporádicos.

VHL: codifica un componente de una ubicuitina ligasa, responsable de la degradación de los factores inducidos por hipoxia (HIF), factores de transcripción que alteran la expresión génica en respuesta a la hipoxia.

- Las mutaciones en línea germinal con pérdida de la función producen un síndrome de von Hippel-Lindau, un trastorno autosómico dominante asociado con un alto riesgo de carcinoma de células renales y feocromocitoma.
- Las mutaciones bialélicas adquiridas con pérdida de la función son frecuentes en los carcinomas esporádicos de células renales.

Alteraciones metabólicas promotoras del crecimiento: efecto Warburg

Las células cancerosas presentan una forma característica del metabolismo celular, incluso en presencia de un aporte suficiente de oxígeno, que se caracteriza por una elevada captación de glucosa y una mayor transformación de la glucosa en lactosa (fermentación) por la vía glucolítica. Este fenómeno, denominado *efecto Warburg,* y también conocido como *glucólisis aeróbica,* se conoce desde hace muchos años (de hecho, Otto Warburg recibió el premio Nobel en 1931 por descubrir el efecto que lleva su nombre). En clínica, la «avidez por la glucosa» de los tumores se emplea para visualizarlos mediante la tomografía por emisión de positrones (PET), en la que se inyecta a los pacientes ^{18}F-fluorodesoxiglucosa, un derivado de la glucosa no metabolizable captado de forma preferencial por las células tumorales (y también por los tejidos sanos en fase de división activa, como la médula ósea). La mayoría de los tumores son PET-positivos, y aquellos con un crecimiento rápido captan de forma muy intensa.

El descubrimiento de Warburg se despreció, en gran medida, durante muchos años, pero en la última década se ha realizado una investigación muy activa del metabolismo en la investigación del cáncer. Las vías metabólicas (como las vías señalizadoras) de las células sanas y cancerosas se siguen aclarando y los detalles son complejos; no obstante, la esencia del efecto Warburg radica en una cuestión muy simple: ¿por qué le resulta beneficioso a una célula cancerosa depender de una glucólisis aparentemente ineficaz (que genera dos moléculas de ATP por cada molécula de glucosa) en lugar de la fosforilación oxidativa (que genera hasta 36 moléculas de ATP por cada molécula de glucosa)? Mientras se pondera esta pregunta, conviene admitir que las células sanas con un crecimiento rápido, por ejemplo las de los tejidos embrionarios, también dependen de la fermentación aeróbica. Así pues, el «metabolismo Warburg» no es específico del cáncer, sino más bien una propiedad general de las células en fase de crecimiento, que se establece de una manera «fija» entre las células cancerosas.

La respuesta a este acertijo es sencilla: **la glucólisis aeróbica proporciona a las células tumorales, que se dividen rápidamente, los productos intermediarios del metabolismo necesarios para sintetizar los componentes celulares, mientras que no ocurre lo mismo con la fosforilación oxidativa mitocondrial.** El motivo por el que las células en fase de crecimiento dependen de la glucólisis aeróbica se entiende mejor si se considera que este tipo de células posee un requerimiento biosintético estricto; debe duplicar cada uno de sus componentes celulares (ADN, ARN, proteínas, lípidos y orgánulos) antes de dividirse y dar dos células hijas. Recuerde que el efecto neto de la fosforilación oxidativa consiste en tomar una sola molécula de glucosa, $C_6H_{12}O_6$, y combinarla con seis moléculas de O_2 para producir seis moléculas de H_2O y seis moléculas de CO_2, que se pierden por la respiración. Por lo tanto, así como la fosforilación oxidativa «pura» genera abundante ATP, no produce ninguna sustancia carbonada que sirva para elaborar los componentes celulares necesarios para el crecimiento (proteínas, lípidos y ácidos nucleicos). De hecho, incluso las células que no crecen de forma activa necesitan obtener productos intermediarios del metabolismo, fuera de la fosforilación oxidativa, para sintetizar las macromoléculas que necesitan para el sustento celular.

En cambio, en las células que crecen de forma activa, solo una fracción de la glucosa celular se aparta por la vía de la fosforilación oxidativa, por lo que, por regla general, cada molécula de glucosa metabolizada produce aproximadamente cuatro moléculas de ATP (en lugar de las dos que se producirían mediante la «glucólisis pura»). Con toda probabilidad, este balance en la utilización de la glucosa (con un claro sesgo hacia la fermentación aeróbica y muy poca fosforilación oxidativa) resulta perfecto, desde el punto de vista metabólico, para el crecimiento. Está claro que las células que crecen dependen del metabolismo mitocondrial, pero la función principal de las mitocondrias no es generar ATP, sino llevar a cabo las reacciones que sintetizan los productos intermedios del metabolismo, que luego son derivados y utilizados como precursores para la síntesis de los bloques celulares básicos. Por ejemplo, la biosíntesis de lípidos requiere acetil-CoA, y las células en fase de crecimiento sintetizan la acetil-CoA, sobre todo a partir de productos intermedios, como el citrato generado en las mitocondrias.

Entonces, ¿cómo se dispara esta profunda reprogramación del metabolismo, el efecto Warburg, en las células normales y malignas en fase de crecimiento? Como cabría adivinar, **la reprogramación metabólica se produce por cascadas señalizadoras que siguen al receptor de los factores de crecimiento, las mismas vías que se desregulan con las mutaciones de los oncogenes y los genes supresores de los tumores en los cánceres.** Así pues, mientras que la glucólisis aeróbica de las células normales en fase de crecimiento rápido cesa cuando el tejido deja de crecer, esta reprogramación persiste en las células cancerosas por la acción de los oncogenes y la pérdida de la función de los genes supresores de tumores. La figura 7-32 ilustra alguno de estos aspectos esenciales de la interferencia entre los factores señalizadores promotores del crecimiento y el metabolismo celular, que incluyen lo siguiente:

- **Señalización PI3K/AKT.** La señalización PI3K/AKT regula al alza la actividad de los transportadores de glucosa y varias enzimas glucolíticas, aumentando así la glucólisis; fomenta la derivación de los productos intermedios mitocondriales hacia vías que llevan a la biosíntesis de lípidos; y estimula los factores requeridos para la síntesis de proteínas.
- **Actividad de los receptores de tirosina cinasa.** Además de transmitir las señales de crecimiento al núcleo, la señalización de los receptores de tirosina cinasa influye también en el metabolismo. Las células en fase de división rápida, tanto normales como malignas, expresan la isoforma M2 de la piruvato cinasa, que cataliza la última etapa de la vía glucolítica, la conversión del fosfoenolpiruvato en piruvato. Los receptores de tirosina cinasa fosforilan la isoforma M2 de la piruvato cinasa, una modificación que atenúa su actividad enzimática. Esto crea un efecto de dique, por el que se acumulan los productos intermedios de la glucólisis que son desviados para la síntesis del ADN, el ARN y las proteínas. Curiosamente, a diferencia de los tejidos en fase de crecimiento de las células cancerosas, los tejidos posmitó-

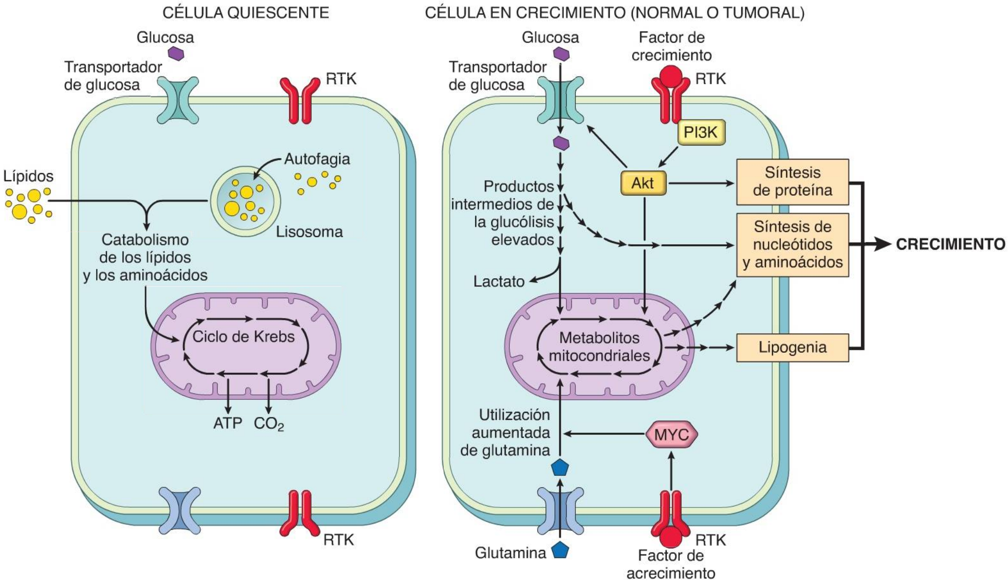


Figura 7-32 Metabolismo y crecimiento celular. Las células quiescentes dependen, sobre todo, del ciclo de Krebs para producir el ATP; si ayunan, se induce la autofagia (autodigestión) para aportar una fuente de energía. Las células normales, cuando son estimuladas por factores de crecimiento, regulan al alza considerablemente la captación de glucosa y glutamina, que aporta fuentes carbonadas para la síntesis de nucleótidos, proteínas y lípidos. En los cánceres, las mutaciones oncógenas de las vías señalizadoras de los factores de crecimiento y de otros factores esenciales, como MYC, desregulan estas vías metabólicas, alteración conocida como *efecto Warburg.*

ticos con una gran demanda de ATP, como el encéfalo, expresan la isoforma M1 de la piruvato cinasa, insensible a las vías señalizadoras de los factores de crecimiento, que vehicula con eficiencia el piruvato, la última sustancia intermedia de la vía catalítica, hacia las mitocondrias, donde se metaboliza, a través de fosforilación oxidativa, generando ATP, CO_2 y H_2O.

- **MYC.** Como ya se mencionó, las vías promotoras del crecimiento regulan al alza la expresión del factor de transcripción MYC, que impulsa cambios en la expresión génica que respaldan el metabolismo anabólico y el crecimiento celular. Entre los factores metabólicos más importantes, regulados al alza por MYC, se encuentran varias enzimas glucolíticas y la glutaminasa, necesaria para la utilización mitocondrial de la glutamina.

La otra cara de la moneda es que los supresores tumorales suelen inhibir las vías metabólicas que favorecen el crecimiento. Ya hemos comentado el efecto de «frenada» de PTEN sobre la señalización PI3K/AKT, que se opone al efecto Warburg, y cómo el supresor tumoral STK11 antagoniza los cambios metabólicos que produce el metabolismo Warburg. De hecho, podría ocurrir que muchos (si no todos) supresores tumorales, que inducen una detención del crecimiento, supriman el efecto Warburg. Por ejemplo, la p53, sin duda el supresor tumoral más importante, regula al alza los genes diana que inhiben de manera colectiva la captación de glucosa, la glucólisis, la lipogenia y la generación de NADPH (un cofactor esencial para las biosíntesis de macromoléculas). Por consiguiente, cada vez está más claro que las funciones de muchas oncoproteínas y supresores tumorales se encuentran inextricablemente entrelazadas con el metabolismo celular.

Autofagia. La *autofagia* es un estado de carencia intensa de nutrientes, en el que la célula no solo detiene su crecimiento, sino que canibaliza sus propios orgánulos, proteínas y membranas como fuentes de carbono para generar energía (v. capítulo 2). Cuando fracasa esta adaptación, la célula muere. Las células tumorales parecen capaces, a menudo, de crecer en condiciones ambientales marginales sin inducir autofagia, es decir, las vías que inducen la autofagia se encuentran alteradas. En consonancia con ello, varios genes que fomentan la autofagia son supresores tumorales. No obstante, se sigue investigando y debatiendo si la autofagia resulta siempre desfavorable para el tumor. En condiciones de privación intensa de nutrientes, por ejemplo, las células tumorales pueden recurrir a la autofagia para quedarse «latentes», en un estado de hibernación metabólica que les permite sobrevivir a las épocas duras durante largo tiempo. Se cree que estas células manifiestan resistencia a los tratamientos que destruyen las células en fase de división activa y que, en consecuencia, serían responsables de los fracasos terapéuticos. Por lo tanto, la autofagia podría ser amiga o enemiga de los tumores, dependiendo de cómo estén «conectadas» las vías señalizadoras que las regulan en un determinado tumor.

Evasión de la muerte celular programada (apoptosis)

La acumulación de células neoplásicas podría deberse no solo a la activación de oncogenes promotores del crecimiento o a la inactivación de genes supresores de tumores y supresores del crecimiento, sino también a mutaciones en los genes que regulan la apoptosis. La muerte de células adultas por apoptosis es una respuesta protectora frente a ciertos

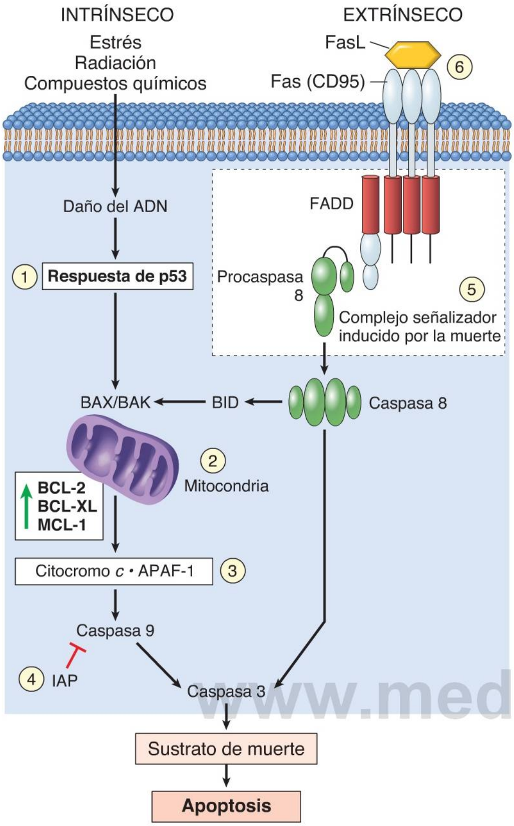


Figura 7-33 Vías intrínsecas y extrínsecas de apoptosis y mecanismos utilizados por las células tumorales para eludir la muerte celular. 1) Pérdida de la p53, que reduce la función de los factores proapoptósicos, como BAX. 2) Salida reducida del citocromo *c* de las mitocondrias debido a la regulación al alza de los factores antiapoptósicos, como BCL2, BCL-XL y MCL-1. 3) Pérdida del factor apoptósico 1 activador de la peptidasa (APAF1). 4) Regulación al alza de los inhibidores de la apoptosis (IAP). 5) Nivel reducido de CD95. 6) Inactivación del complejo señalizador inducido por la muerte. FADD, dominio de muerte asociado a Fas.

estados patológicos que pueden contribuir a la aparición de neoplasias malignas si la célula fuera viable. Se puede inducir la muerte de una célula con un daño genómico, evitando así la probabilidad de que dicha célula se convierta en neoplásica. Diversas señales, como el daño del ADN, la desregulación de algunas de las oncoproteínas más potentes, como MYC, y la pérdida de adhesión a la membrana basal (denominada *anoikis*) desencadenan la apoptosis. En definitiva, la apoptosis es una barrera que ha de superarse para que aparezca y progrese el cáncer.

Vías bioquímicas que llevan a la muerte celular programada. Como se expuso en el capítulo 2, existen dos programas diferentes que activan la apoptosis, las vías extrínseca e intrínseca. La figura 7-33 muestra, de una manera simplificada, la secuencia de hechos que llevan a la apoptosis a través de la señalización por el receptor letal CD95/Fas (vía extrínseca) y por el daño del ADN (vía intrínseca). **De estas dos vías, la vía apoptósica intrínseca (a veces denominada vía mitocondrial) es la que se deshabilita con más frecuencia en el cáncer.**

- Recuerde que la vía intrínseca de la apoptosis es desencadenada por una serie de estímulos, entre ellos la retirada de los factores de supervivencia, el estrés y la lesión. La activación de esta vía determina una permeabilización de la membrana mitocondrial externa, con la liberación consiguiente de moléculas, como el citocromo *c*, que inicia la apoptosis. La integridad de la membrana mitocondrial externa se encuentra regulada por miembros proapoptósicos y antiapoptósicos de la familia de proteínas BCL2. Las proteínas proapoptósicas BAX y BAK son necesarias para la apoptosis y fomentan directamente la permeabilización mitocondrial. Su acción es inhibida por miembros antiapoptósicos de esta familia, como, por ejemplo, BCL2, BCL-XL y MCL1. Un tercer grupo de proteínas (las denominadas proteínas exclusivas de BH3), como BAD, BID y PUMA, detectan los estímulos inductores de la muerte y fomentan la apoptosis, neutralizando las acciones de proteínas antiapoptósicas del tipo de BCL2 y MCL1. Cuando la suma total de todas las proteínas BH3 expresadas «desborda» la barrera antiapoptósica BCL2/BCL-XL/MCL1, se activan BAX y BAK y se forman poros en la membrana mitocondrial. El citocromo *c* se escapa al citosol, donde se une a la APAF1, que activa la caspasa 9. Luego, la caspasa 9 activa las caspasas subsiguientes, como la caspasa 3, una *caspasa ejecutiva* característica que escinde el ADN y otros sustratos induciendo la muerte celular. Las caspasas son controladas, en las células sanas, por miembros de los *inhibidores de la familia inhibidora de la proteína de la apoptosis* (IAP).
- La vía intrínseca se inicia cuando CD95/Fas se une a su ligando, CD95L/FasL, determinando una trimerización del receptor y sus *dominios letales* citoplásmicos, que atraen a la proteína adaptadora intracelular FADD. Esta proteína recluta la procaspasa 8 para que forme el complejo señalizador e inductor de la muerte. La procaspasa 8 es activada por escisión hacia subunidades más pequeñas, generándose caspasa 8. Al igual que la caspasa 9, la caspasa 8 activa, a continuación, las caspasas ejecutivas ulteriores. Además, la caspasa 8 puede escindir y activar la proteína BH3 exclusiva BID, que también activa la vía intrínseca.

Dentro de este marco cabe ilustrar las diversas maneras en que las células cancerosas frustran la apoptosis (v. fig. 7-33). De todos estos mecanismos, uno de los más estudiados es la función de BCL2 en la protección de las células linfoides malignas frente a la apoptosis. Como se expone más adelante, alrededor del 85% de los linfomas foliculares de los linfocitos B (v. capítulo 13) portan una translocación característica (14;18)(q32;q21). Recuerde que 14q32, el sitio donde se localizan los genes de la cadena pesada de la inmunoglobulina (IgH), también interviene en la patogenia del linfoma de Burkitt. La yuxtaposición de este *locus* con actividad transcripcional a *BCL2* (ubicado en 18q21) causa una sobreexpresión de la proteína BCL2. Esta, a su vez, protege a los linfocitos de la apoptosis y contribuye a la supervivencia de los linfocitos B transformados. Los ratones sometidos a ingeniería genética para que sus linfocitos B sobreexpresen BCL2 experimentan, sobre todo, hiperplasia linfática y trastornos autoinmunitarios, y solo rara vez, linfomas; en definitiva, la sobreexpresión de BCL2 debe sumarse a otras alteraciones (p. ej., expresión constitucional de MYC) para favorecer la aparición del cáncer. De todas maneras, la mayoría de los tumores hemato-

poyéticos y sólidos sobreexpresa, como mínimo, un miembro de la familia BCL2 de proteínas antiapoptósicas, es decir, la evasión de la apoptosis suele revestir importancia para el desarrollo y la progresión del cáncer. Además, la quimioterapia y la radioterapia destruyen las células cancerosas, induciendo fundamentalmente la apoptosis por la vía intrínseca; se cree que la sobreexpresión de los miembros de la familia BCL2 cumple una misión importante en la resistencia de los tumores al tratamiento. Así parece ocurrir en particular con MCL-1, un miembro de la familia BCL-2 sujeto normalmente a degradación proteosómica en el contexto del daño del ADN, que, a menudo, se encuentra estabilizado y sobreexpresado en los cánceres refractarios a la medicación.

Como se indicó antes, la p53 es una importante proteína proapoptósica que induce apoptosis de las células incapaces de reparar el daño del ADN. Las acciones de la p53 están mediadas, en parte, por la activación transcripcional de BAX y PUMA, pero existen también otras conexiones entre la p53 y la maquinaria apoptósica. En definitiva, la maquinaria apoptósica del cáncer puede verse obstaculizada por mutaciones que afectan directamente a las proteínas componentes y también por la pérdida de sensores de la integridad genómica, como p53.

La vía extrínseca se modifica menos veces en los cánceres, pero también puede desempeñar una función en algunos tipos, sobre todo en determinados linfomas. Los niveles reducidos de CD95/Fas disminuyen la sensibilidad de las células tumorales en la apoptosis por CD95L/FasL. Otros tumores presentan altos niveles de FLIP, una proteína que se une al complejo señalizador inducido por la muerte y evita la activación de la caspasa 8.

CONCEPTOS CLAVE

Evasión de la apoptosis

- La apoptosis se puede iniciar por las vías intrínseca o extrínseca, como resultado en ambos casos de la activación de una cascada proteolítica de caspasas que destruye la célula.
- Se detectan anomalías de ambas vías en las células cancerosas, pero las más frecuentes parecen ser las lesiones que incapacitan la vía intrínseca (mitocondrial).
- El gen antiapoptósico *BCL2* se sobreexpresa por una translocación (14;18) en más del 85% de los linfomas foliculares de linfocitos B.
- La sobreexpresión de otros miembros de la familia BCL2, como MCL-1, se relaciona también con la supervivencia de las células cancerosas y la resistencia a la medicación.

Potencial ilimitado de replicación: propiedades de las células cancerosas afines a las de las células madre

Todos los cánceres contienen células inmortales con un potencial ilimitado de replicación. Algunas líneas celulares, establecidas a partir de cánceres, llevan proliferando sin cesar en los laboratorios desde hace más de 60 años, y cabe esperar que sigan creciendo mientras existan investigadores que así lo deseen. ¿Cómo puede ser que las células cancerosas hayan descubierto, aparentemente, la fuente proverbial de la eterna juventud? Las respuestas no se conocen con certeza, pero, al parecer, existen tres factores interrelacionados que resultan decisivos para la inmortalidad de las células cancerosas: 1) evasión de la senescencia; 2) evasión de la crisis mitótica, y 3) capacidad de autorrenovación.

- **Evasión de la senescencia.** Como se comentó en la sección sobre envejecimiento celular (v. capítulo 2), la mayoría de las células humanas sanas tienen capacidad para dividirse entre 60 y 70 veces. Luego, la célula se torna senescente, abandona para siempre el ciclo celular y no vuelve a dividirse jamás. Los mecanismos de la senescencia tampoco se conocen bien, pero el estado senescente conlleva una regulación al alza de supresores tumorales, como p53 e INK4a/p16 (quizá en respuesta a la acumulación del daño del ADN con el paso del tiempo). Se cree que estos supresores tumorales contribuyen a la senescencia, en parte porque mantienen la RB en un estado hipofosforilado, que favorece la detención del ciclo celular. Como ya se ha comentado, el punto de regulación del ciclo celular G_1/S que depende de la RB se altera en casi todos los cánceres por multitud de aberraciones genéticas y epigenéticas adquiridas.
- **Evasión de la crisis mitótica.** Pese a que las células resistentes a la senescencia tienen una mayor capacidad de replicación, no son, sin embargo, inmortales, sino que acaban entrando en una fase denominada *crisis mitótica* y mueren. Este fenómeno se ha atribuido al acortamiento progresivo de los *telómeros* situados en los extremos de los cromosomas. Los telómeros son secuencias especiales de ADN, en los extremos de los cromosomas, que se unen a diversos tipos de complejos protectores de proteínas (v. capítulo 2). La mayoría de las células somáticas no expresa la telomerasa, enzima que mantiene los *telómeros,* y con cada división celular se acortan estos. Cuando se erosiona el ADN telomérico, los extremos expuestos del cromosoma son «detectados» como roturas del ADN bicatenario. Si las células afectadas disponen de una p53 funcional, esa célula detiene su crecimiento y puede sufrir apoptosis, pero si la p53 es disfuncional, se activa la vía no homóloga de unión de los extremos que une los extremos «desnudos» de dos cromosomas. Se producen así cromosomas dicéntricos, que son apartados en la anafase y generan nuevas roturas del ADN bicatenario. Esta bola de nieve del daño genómico causado por los ciclos repetidos de «transición, fusión y rotura» acaba produciendo una catástrofe mitótica y la muerte celular (fig. 7-34). La mayoría de las células somáticas expresan niveles muy bajos de telomerasa y, por esta razón, toda célula que escape a la senescencia tiene muchas posibilidades de morir en crisis mitótica. Sin embargo, si la célula en crisis reactiva la telomerasa, dicha célula puede restablecer sus telómeros y sobrevivir; estas células pueden haber sufrido daño en los oncogenes y genes supresores tumorales durante la crisis y corren un alto riesgo de transformación maligna. Otra posibilidad es que el cáncer surja a partir de células madre (se describe más adelante), que viven normalmente mucho tiempo, en parte porque continúan expresando la telomerasa. Sea cual sea el mecanismo, el mantenimiento de los telómeros se encuentra en casi todos los tipos de cánceres y obedece en el 85-95% de los casos a la regulación al alza de la telomerasa. Los demás tumores recurren a otro mecanismo para mantener los telómeros, denominado *alargamiento alternativo de los telómeros,* que probablemente depende de la recombinación del ADN.
- **Autorrenovación.** A diferencia de la mayoría de las células, las células madre tisulares y las células germinales expresan telomerasa, lo que las torna resistentes a la crisis mitótica, y evitan también, de alguna manera, las alteraciones genéticas y epigenéticas que inducen la senescencia. Además, las células madre de vida larga muestran otra propiedad crítica, la capacidad de autorrenovación. Dicho de forma simple, la autorrenovación significa que cada vez que una célu-

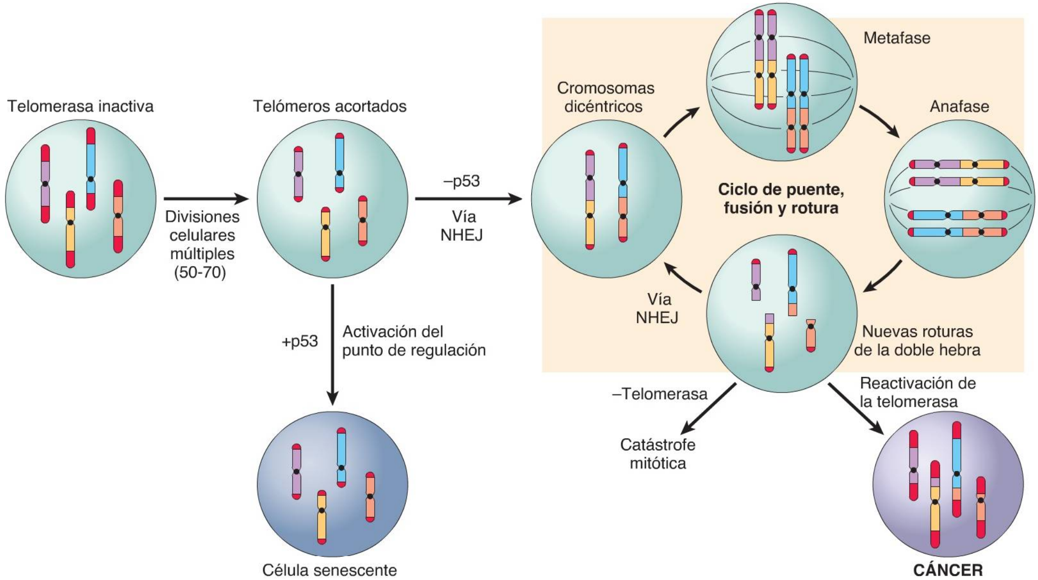


Figura 7-34 Escape de las células a la senescencia y catástrofe mitótica causada por el acortamiento telomérico. La replicación de las células somáticas, que no expresan telomerasa, determina telómeros acortados. Si existen puntos de regulación competentes, las células experimentan una parada y entran en una senescencia no replicativa. Si no hay puntos de regulación, se activan de forma inapropiada las vías reparadoras del ADN, como la vía de unión de extremos no homólogos (NHEJ), originándose cromosomas bicéntricos. Estos cromosomas bicéntricos son separados en la mitosis y dan lugar a roturas aleatorias de la doble hebra que activan, a continuación, las vías reparadoras del ADN, lo que determina una asociación aleatoria de los extremos bicatenarios y la nueva formación de cromosomas bicéntricos. Las células experimentan numerosas rondas de este ciclo de puente, fusión y rotura, que genera una inestabilidad cromosómica masiva y numerosas mutaciones. Si las células dejan de reexpresar telomerasa, acaban experimentando una catástrofe mitótica y la muerte. La reexpresión de la telomerasa permite a las células escapar a este ciclo de puente, fusión y rotura, fomentando su supervivencia y la aparición de tumores.

la madre se divide, por lo menos una de las dos células hijas sigue siendo una célula madre. En una *división simétrica,* las dos células hijas persisten como madre; estas divisiones ocurren a veces durante la embriogenia, cuando se van expandiendo las reservas de células madre, o durante las épocas de estrés. En una *división asimétrica,* solo una de las células hijas se mantiene como madre; en estas circunstancias, la célula hija distinta de la madre continúa por alguna vía diferenciadora, perdiendo su carácter «troncal», pero ganando una o más funciones en este proceso. Estas células en «tránsito» hacia un estado diferenciado suelen ser muy proliferativas, pero acaban diferenciándose, dejando de dividirse y finalmente extinguiéndose.

El crecimiento y mantenimiento continuado de muchos tejidos que contienen células de vida corta, como los elementos formes de la médula ósea y de la sangre y las células epiteliales del tubo digestivo y de la piel, depende de una población residente de células madre tisulares con capacidad de autorrenovación. Siguiendo esta lógica, puesto que los cánceres son inmortales y tienen una capacidad ilimitada de proliferación, también deberían contener células que se autorrenovaran, las denominadas *células madre cancerosas.* Aunque se admite la existencia de estas células madre cancerosas, continúa el debate sobre su identidad y número en determinados cánceres, debido, en parte, a la dificultad para averiguar si una célula concreta es una célula madre cancerosa. En suma, el número de «células madre» que se calcula que existe en un determinado tumor varía mucho dependiendo de la metodología aplicada para cuantificar esas células, lo que genera incertidumbre acerca de la rareza o frecuencia de este tipo de células en los tumores.

Otro interrogante es si las células madre cancerosas aparecen por una transformación de las células madre tisulares o por la conversión de células somáticas convencionales en células transformadas con la propiedad adquirida de «troncalidad». Al parecer, la respuesta es que estos dos supuestos se dan en diferentes tipos de tumores (fig. 7-35).

- En la leucemia mieloide crónica (LMC), el gen de fusión *BCR-ABL* que caracteriza este tumor se halla presente en un subgrupo de células tumorales que reúne todas las propiedades de una célula madre hematopoyética normal. Así pues, la LMC parece originarse a partir de una célula madre hematopoyética transformada con capacidad intrínseca de autorrenovación. De la misma forma, algunos tumores epiteliales surgen de otras células madre adultas, como las presentes en las criptas del colon.
- En cambio, los estudios sobre la leucemia mieloide aguda han revelado que las células madre cancerosas de esta enfermedad se originan a partir de progenitores hematopoyéticos más diferenciados que adquieren una capacidad anómala de autorrenovación. Se ignora cómo ocurre, pero es posible que ciertos factores de transcripción mutados, como la proteína de fusión PML-RARA, asociada a la leucemia promielocítica aguda (descrita más adelante), cumplan una misión importante en la adquisición de la «troncalidad» (v. fig. 7-35). Recuerde que la expresión de un pequeño número de factores de transcripción puede condicionar una reprogramación epigenética de una célula somática diferenciada, como el fibroblasto, hacia una célula madre pluripotente. Por tanto,

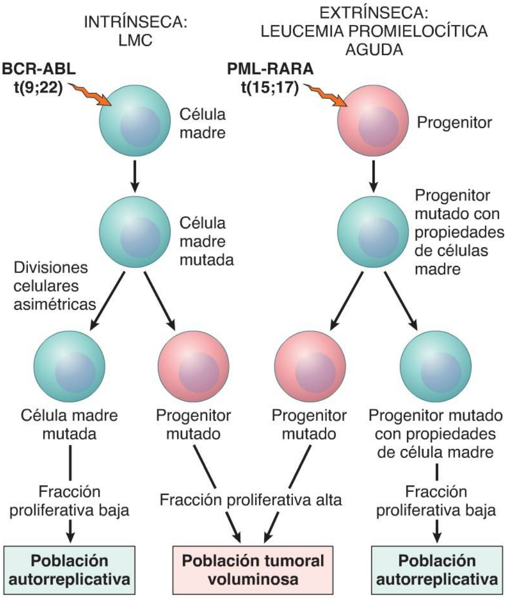


Figura 7-35 Origen de las células con capacidad autorreplicativa en el cáncer. Las células tumorales madre cancerosas pueden provenir de células madre tisulares transformadas (p. ej., células madre hematopoyéticas de la leucemia mieloide crónica, LMC), con una «troncalidad» intrínseca o de células proliferativas que adquieren una mutación que les confiere dicha «troncalidad» (p. ej., progenitores granulocíticos de la leucemia promielocítica aguda). En cualquiera de los casos, las células madre cancerosas experimentan divisiones celulares asimétricas, que dan lugar a progenitores de diferenciación obligada; estos proliferan con más rapidez que las células madre cancerosas, con el resultado de que la mayoría de las células malignas de ambos tumores carecen de la capacidad autorreplicativa.

es fácil imaginar que mutaciones causantes de una expresión errónea de ciertos factores de transcripción esenciales, como MYC, transformen una célula somática en una célula transformada con capacidad de autorrenovación. Como corolario a esta idea, cabe señalar que, a diferencia de las células madre normales y de su progenie más diferenciada, en la que existe una relación fija entre progenitores y descendencia, las células cancerosas de un mismo tumor pueden «desdiferenciarse» hacia un estado parecido al de la célula madre. De hecho, hay indicios de que los cánceres pueden repoblar sus reservas de células madre a partir de la población de células no madre, lo que complica todavía más los esfuerzos para definir con precisión y atacar de manera selectiva las células madre cancerosas.

Pese a estas incertidumbres, el concepto de células madre cancerosas reviste implicaciones relevantes para el tratamiento del cáncer. En concreto, si las células madre cancerosas fueran esenciales para la persistencia del tumor, habría que eliminarlas para erradicar el tumor. Se ha formulado la hipótesis de que, como ocurre con las células madre normales, las cancerosas ofrecen una alta resistencia intrínseca a los tratamientos convencionales debido a su baja velocidad de división celular y a la expresión de factores tales como el de multirresistencia a fármacos 1 (MDR1), que contrarresta los efectos de los quimioterápicos. Por tanto, el éxito limitado de los tratamientos actuales podría explicarse, en parte, por su incapacidad para destruir las células madre malignas situadas en la raíz del cáncer, idea que se está investigando activamente en el laboratorio.

CONCEPTOS CLAVE

Potencial ilimitado de replicación

- Como mínimo, algunas células de todos los cánceres podrían ser células madre; a veces, estas células se denominan células madre cancerosas. Nacen por transformación de una célula madre normal o por lesiones genéticas adquiridas que imparten el estado troncal a una célula más madura.
- Las células cancerosas adquieren lesiones que inactivan las señales de senescencia y reactivan la telomerasa, que actúa confiriendo un poder ilimitado de replicación.

Angiogenia

Un tumor sólido, aunque muestre todas las aberraciones genéticas necesarias para la transformación maligna, no puede crecer por encima de un diámetro de 1 a 2 mm, a menos que pueda inducir la angiogenia. Como los tejidos sanos, los tumores precisan el aporte de oxígeno y nutrientes y la eliminación de los productos de desecho; es probable que la zona de 1-2 mm represente la distancia máxima a través de la cual se difunden el oxígeno, los nutrientes y los desechos desde los vasos sanguíneos. Los cánceres en crecimiento estimulan la neoangiogenia, proceso por el que brotan vasos a partir de capilares preexistentes (v. capítulo 3). La neovascularización tiene un efecto doble sobre el crecimiento tumoral: la perfusión aporta los nutrientes y el oxígeno necesarios, y las células endoteliales recién formadas estimulan el crecimiento de las células tumorales adyacentes, al secretar factores de crecimiento, como el factor de crecimiento insulínico (IGF) y el PDGF. La vasculatura tumoral resultante aporta con eficacia los nutrientes y elimina los desechos, pero no es completamente normal; los vasos son permeables y están dilatados, y el patrón de conexiones es aleatorio, rasgos que se detectan en las angiografías. La angiogenia, al facilitar el acceso de las células tumorales a estos vasos anómalos, contribuye también a las metástasis. Así pues, la angiogenia es un aspecto esencial de las neoplasias malignas.

¿Cómo establecen el aporte sanguíneo los tumores en fase de crecimiento? El paradigma actual es que **la angiogenia está controlada por un equilibrio entre los promotores y los inhibidores de la misma; en los tumores angiógenos, este equilibrio se inclina a favor de los promotores.** En las primeras etapas de su desarrollo, la mayoría de los tumores humanos no inducen la angiogenia. Privados de nutrientes, estos tumores continúan con un tamaño pequeño o como tumores *in situ*, posiblemente durante años, hasta que la *conmutación angiógena* termina con este estadio de latencia vascular. La base molecular de la conmutación angiógena pasa por una mayor producción de factores angiógenos y/o la pérdida de los inhibidores angiógenos. Estos factores son producidos por las propias células tumorales o por las células inflamatorias (p. ej., macrófagos) u otras células estromales asociadas a los tumores. Las proteasas, elaboradas por las células tumorales o por las células estromales en respuesta al tumor, también contribuyen a regular el equilibrio entre los factores angiógenos y antiangiógenos. Muchas proteasas liberan el factor de crecimiento de fibroblastos básico (bFGF) proangiógeno, que se almacena en la matriz extracelular; a la inversa, los inhibidores de la angiogenia, angiostatina y endostatina, son producidos por escisión proteolítica del plasminógeno y del colágeno, respectivamente.

El equilibrio local de factores angiógenos y antiangiógenos depende de algunos elementos:

- La falta relativa de oxígeno, secundaria a hipoxia, estabiliza el HIF1α, un factor de transcripción sensible al oxígeno, ya mencionado, que luego activa la transcripción de las citocinas proangiógenas VEGF y bFGF. Estos factores crean un gradiente angiógeno, que estimula la proliferación de las células endoteliales y guía el crecimiento de los nuevos vasos hacia el tumor. El VEGF también aumenta la expresión de ligandos que activan la vía señalizadora Notch, la cual regula la ramificación y densidad de los nuevos vasos (v. capítulo 3).
- Las mutaciones de los supresores tumorales y de los oncogenes en los cánceres inclinan, asimismo, la balanza a favor de la angiogenia. La p53 estimula, por ejemplo, la expresión de moléculas antiangiógenas, como la trombospondina 1, y reprime la expresión de moléculas proangiógenas, como el VEGF. Así pues, la pérdida de p53 por las células tumorales no solo elimina los puntos de regulación del ciclo celular y altera el metabolismo de las células tumorales, sino que, además, proporciona un entorno más permisivo para la angiogenia.
- La transcripción del VEGF también depende de señales de la vía de la cinasa RAS-MAP, y las mutaciones con ganancia de la función de *RAS* o *MYC* regulan al alza la producción de VEGF. El bFGF y el VEGF son expresados a menudo por multitud de células tumorales y se detectan niveles elevados en el suero y en la orina de un porcentaje relevante de enfermos oncológicos.

La idea de que la angiogenia resulta esencial para el crecimiento de los tumores sólidos hasta un tamaño clínico significativo ha impulsado con fuerza el desarrollo de preparados terapéuticos bloqueadores de la misma. Estos compuestos forman hoy parte del arsenal que emplean los oncólogos contra los cánceres; un ejemplo cardinal es el bevacizumab, un anticuerpo monoclonal que neutraliza la actividad del VEGF y está autorizado para tratar diversos cánceres. Sin embargo, los inhibidores de la angiogenia no han satisfecho las expectativas de los estudios preclínicos realizados con modelos murinos de cáncer; prolongan la vida, pero generalmente solo unos meses y con un coste económico muy alto. Los mecanismos que subyacen a la persistencia y progresión final del cáncer, a pesar del tratamiento con inhibidores de la angiogenia, no están todavía claros. Quizá aparezcan subclones tumorales que, en virtud de su mayor potencial invasivo y metastásico, obtienen un fácil acceso a los vasos propios del anfitrión. El beneficio discreto del tratamiento antiangiógeno subraya la naturaleza perniciosa del cáncer avanzado, que elude hasta los tratamientos dirigidos contra las células de soporte estromal, como el endotelio, que suelen conservar la estabilidad genómica y que, en consecuencia, son presuntamente «inmunes» a las presiones darwinianas que hacen que las células cancerosas adquieran fenotipos cada vez más malignos. La mejoría solo se logrará cuando se entiendan mejor las «vías de escape» por las que las células tumorales eluden los efectos de los inhibidores actuales de la angiogenia.

CONCEPTOS CLAVE

Angiogenia

- La vascularización de los tumores resulta esencial para su crecimiento y está controlada por un equilibrio entre los factores angiógenos y antiangiógenos producidos por las células tumorales y estromales.
- La hipoxia desencadena la angiogenia a través de las acciones del HIF1α sobre la transcripción del factor proangiógeno VEGF.
- Muchos otros factores regulan la angiogenia; por ejemplo, la p53 induce la síntesis del inhibidor de la angiogenia trombospondina 1, mientras que la señalización de RAS, MYC y MAPK regula al alza la expresión del VEGF y estimula la angiogenia.
- Los inhibidores del VEGF se usan para tratar una serie de cánceres avanzados y prolongan la evolución clínica, pero no resultan curativos.

Invasión y metástasis

La invasión y las metástasis son el resultado de complejas interacciones entre las células cancerosas y el estroma sano, y una de las mayores causas de morbimortalidad asociada al cáncer. Por eso, se trata de temas sometidos a intensa investigación. Los estudios con ratones y seres humanos revelan que, aunque un tumor primario libere cada día millones de células a la circulación, solo se producen algunas metástasis. De hecho, en la sangre y la médula de pacientes con cáncer de mama, que han experimentado enfermedad metastásica o que todavía no la presentan, se detectan a menudo células tumorales. ¿Por qué el proceso metastásico resulta tan poco eficaz? Para que surjan células tumorales de una masa primaria, penetren en los vasos sanguíneos o linfáticos y establezcan un crecimiento secundario en un lugar remoto, deben ocurrir una serie de etapas (resumidas en la figura 7-36), cada una de las cuales es poco eficaz y está sometida a multitud de controles; por eso, las células que se propagan pueden no sobrevivir en algún punto de esta secuencia. Para esta exposición se dividirá la cascada metastásica en dos fases: 1) invasión de la matriz extracelular (MEC), y 2) diseminación vascular, alojamiento de las células tumorales y colonización. Luego, se presentará la genética molecular de la cascada metastásica, tal como se entiende en la actualidad.

Invasión de la matriz extracelular

La organización estructural y la función del tejido sano están determinadas, en gran medida, por interacciones entre las células y la matriz extracelular. Como se comentó en el capítulo 1, los tejidos se organizan dentro de compartimentos, separados entre sí por dos tipos de matriz extracelular: la membrana basal y el tejido conjuntivo intersticial. Pese a esta organización diferente, cada uno de estos componentes de la matriz extracelular consta de colágenos, glucoproteínas y proteoglucanos. Como ilustra la figura 7-36, las células tumorales deben interactuar con la matriz extracelular en diversas etapas de la cascada metastásica. El carcinoma debe salvar, en primer lugar, la membrana basal subyacente, atravesar después el tejido conjuntivo intersticial y, por último, acceder a la circulación atravesando la membrana basal vascular. Este proceso se repite en sentido contrario cuando los émbolos de células tumorales se extravasan hacia un lugar remoto. La invasión de esta matriz extracelular pone en marcha la cascada metastásica, un proceso activo que se puede desglosar en varias etapas (fig. 7-37):

- «Aflojamiento» de las interacciones entre una célula tumoral y otra.
- Degradación de la matriz extracelular.
- Adhesión a nuevos componentes de la matriz extracelular.
- Migración e invasión de las células tumorales.

La disociación de las células cancerosas entre sí suele ser el resultado de alteraciones en las moléculas de adhesión intercelular y constituye el primer paso para la invasión. Las

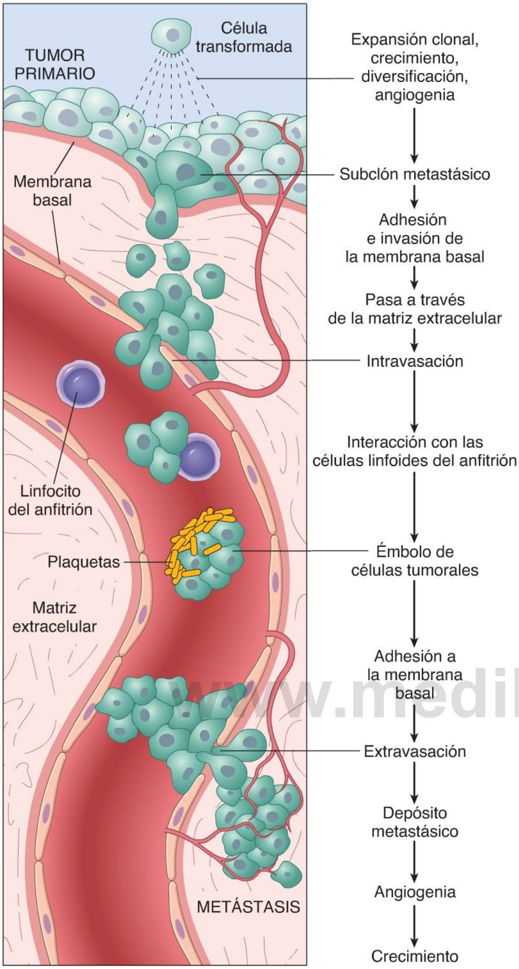


Figura 7-36 La cascada metastásica. Etapas secuenciales que intervienen en la diseminación hematógena de un tumor.

células epiteliales sanas están íntimamente adheridas entre sí y a la matriz extracelular a través de una serie de moléculas de adhesión. Las interacciones entre una célula y otra están mediadas por la familia cadherínica de glucoproteínas transmembrana. Las *cadherinas E* median en la adhesión homotípica de las células epiteliales y mantienen las células unidas, además de relevar la señal de una célula a otra. La función de la cadherina E se pierde en algunos tumores epiteliales, como los adenocarcinomas de colon, estómago y mama. Al parecer, se reduce así la capacidad de las células para unirse entre sí y se facilita su despegamiento del tumor primario y su avance hacia los tejidos vecinos.

La degradación de la membrana basal y del tejido conjuntivo intersticial constituye el segundo paso para la invasión. Las células tumorales lo logran secretando ellas mismas enzimas proteolíticas o induciendo la elaboración de proteasas por las células del estroma (p. ej., fibroblastos y células inflamatorias). En la invasión por las células tumorales intervienen muchas familias diferentes de proteasas, como las metaloproteinasas matriciales (MMP), la catepsina D y el activador del plasminógeno, urocinasa. Las MMP regulan la invasión tumoral no solo remodelando componentes insolubles de la membrana basal y de la matriz intersticial, sino también liberando los factores de crecimiento secuestrados en la matriz extrace-

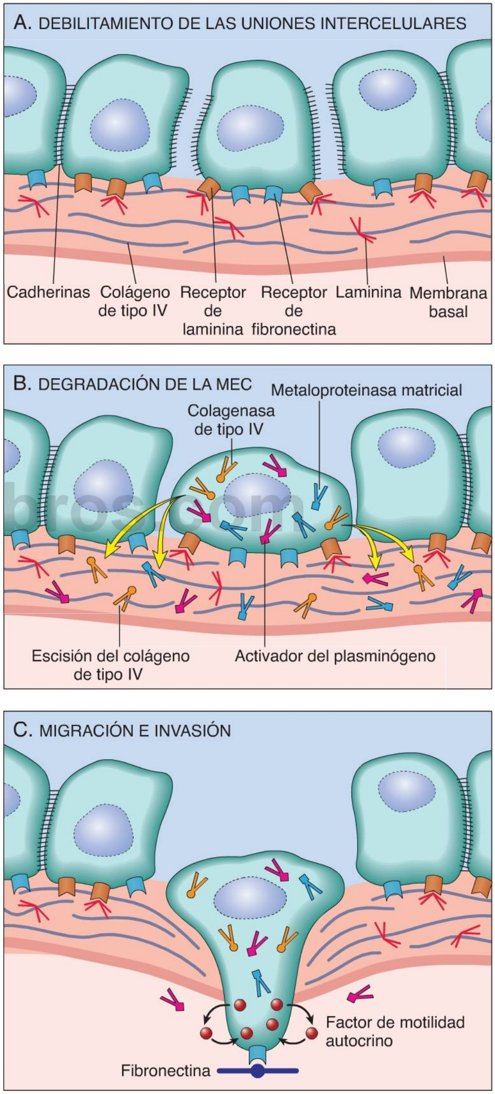


Figura 7-37 Secuencia de hechos que explican la invasión de la membrana basal del epitelio por las células tumorales. Las células tumorales se separan entre sí debido a su menor capacidad de adhesión y atraen a las células inflamatorias. Las proteasas secretadas por las células tumorales y las células inflamatorias degradan la membrana basal. A continuación, las células tumorales se fusionan a los sitios de unión generados por la proteólisis y la migración de estas células.

lular. De hecho, los productos de degradación del colágeno y los proteoglucanos también ejercen efectos quimiotácticos, angiógenos y promotores del crecimiento. La MMP9, por ejemplo, es una gelatinasa que escinde el colágeno de tipo IV de la membrana basal epitelial y vascular, y también estimula la liberación del VEGF a partir de las reservas secuestradas en la matriz extracelular. Los tumores benignos de mama, colon y estómago muestran muy poca actividad de colagenasa de tipo IV, mientras que los tumores malignos correspondientes sobreexpresan esta enzima. Al mismo tiempo, se reducen las concentraciones de los inhibidores de las metaloproteinasas, de forma que el balance se inclina en exceso hacia la degradación tisular. En efecto, se ha descrito una sobreexpresión de MMP y otras proteasas en muchos tumores.

El tercer paso para la invasión son los cambios en la adherencia de las células tumorales a las proteínas de la matriz extracelular. Las células epiteliales normales disponen de receptores, como integrinas, para la laminina y los colágenos de la membrana basal que se encuentran polarizados en la superficie basal; estos receptores ayudan a las células a mantener un estado diferenciado en reposo. La pérdida de adhesión de las células normales induce la apoptosis, por lo que no es sorprendente que las células tumorales ofrezcan resistencia a ese tipo de muerte celular. Además, la propia matriz se modifica de una manera que fomenta la invasión y las metástasis. La escisión de las proteínas de la membrana basal colágeno IV y laminina por MMP2 o MMP9, por ejemplo, genera nuevos sitios de unión a los receptores en las células tumorales y estimula su migración.

La locomoción es el paso final de la invasión, e impulsa las células tumorales a través de las membranas basales degradadas y zonas de proteólisis matricial. La migración es un proceso en varias etapas, en la que intervienen muchas familias de receptores y proteínas señalizadoras que acaban convergiendo en el citoesqueleto de actina. Para impulsarse hacia delante, las células deben adherirse a la matriz en el frente de avance, despegarse de ella en la retaguardia y contraer el citoesqueleto de actina. Este movimiento es estimulado y dirigido, al parecer, por citocinas derivadas de las células tumorales, como los factores autocrinos de motilidad. Además, los productos de escisión de los componentes de la matriz (p. ej., colágeno, lamina) y de algunos factores de crecimiento (p. ej., IGF I y II) realizan una actividad quimiotáctica para las células tumorales. Más aún, la escisión proteolítica libera factores de crecimiento unidos a las moléculas de la matriz. Las células del estroma producen, además, efectores paracrinos de la motilidad celular, como el factor de crecimiento/dispersión de hepatocitos, que se une al receptor tirosina cinasa MET de las células tumorales. La concentración del factor de crecimiento/dispersión de hepatocitos se encuentra elevada en el borde de avance del glioblastoma, un tumor cerebral sumamente invasivo, lo que corrobora su contribución a la motilidad.

En los últimos años ha quedado claro que la matriz extracelular y las células del estroma que rodea a las células tumorales no constituyen una simple barrera estática, que deben salvar las células tumorales, sino más bien un entorno variado en el que la señalización recíproca entre las células tumorales y estromales promueve o impide la oncogenia y/o la progresión tumoral. Las células estromales que interaccionan con los tumores comprenden las células de la inmunidad innata y adaptada (se expone más adelante), y los fibroblastos. En diversos estudios se ha comprobado que los fibroblastos asociados al tumor despliegan una expresión diferente de genes, que codifican moléculas de la matriz extracelular, proteasas, inhibidores de la proteasa y diversos factores de crecimiento. Por lo tanto, las células tumorales residen en un medio complejo y cambiante, compuesto por matriz extracelular, factores de crecimiento, fibroblastos y células inmunitarias, y se produce una interacción significativa entre todos ellos. Resulta fácil imaginar que los tumores lleguen a estar dominados por los subclones que más logran apropiarse del entorno para sus propios fines malignos.

Diseminación vascular y alojamiento de las células tumorales

Una vez alcanzada la circulación, las células tumorales son vulnerables a la destrucción por una serie de mecanismos, como la tensión mecánica por cizallamiento, la apoptosis estimulada por la pérdida de la adhesión (denominada *anoikis*), y las defensas de la inmunidad innata y adaptativa. Los detalles de la inmunidad tumoral se exponen más adelante.

Dentro de la circulación, las células tumorales suelen agregarse en cúmulos, hecho favorecido por las adhesiones homotípicas entre las células tumorales y la adhesión heterotípica entre las células tumorales y las células de la sangre, en particular las plaquetas (v. fig. 7-36). La formación de agregados de plaquetas y tumor facilita la supervivencia e implantabilidad de las células tumorales. Además, las células tumorales se pueden unir y activar los factores de la coagulación, favoreciendo los émbolos. La detención y la extravasación de émbolos tumorales en lugares remotos pasan por la adhesión al endotelio, seguida de la salida a través de la membrana basal. En estos procesos participan moléculas de adhesión (integrinas, receptores de laminina) y enzimas proteolíticas, expuestas con anterioridad. Especial interés reviste la molécula de adhesión CD44, expresada en las células tumorales normales y utilizada por estas células para migrar hacia lugares selectivos de los tejidos linfáticos. Esta migración se logra a través de la unión de CD44 al hialuronato de las vénulas de endotelio alto. Los tumores sólidos también suelen expresar CD44, que, al parecer, facilita su propagación a los ganglios linfáticos y otras zonas de metástasis.

El lugar por donde las células tumorales circulantes abandonan los capilares para formar depósitos secundarios depende de la localización anatómica y del drenaje vascular del tumor primario y del tropismo de ese tumor concreto por los tejidos específicos. La mayoría de las metástasis suceden en el primer lecho capilar disponible para el tumor. Sin embargo, de acuerdo con muchas observaciones, las vías naturales de drenaje no explican toda la distribución de las metástasis. El carcinoma de próstata se extiende principalmente a los huesos; los carcinomas broncógenos tienden a invadir las suprarrenales y el encéfalo, y los neuroblastomas metastatizan al hígado y los huesos. Este tropismo orgánico podría depender de estos mecanismos:

- Las células tumorales cuentan con moléculas de adhesión, cuyos ligandos son expresados de manera preferente sobre las células endoteliales del órgano diana.
- Las quimiocinas cumplen una función esencial, determinando los tejidos destinatarios de la metástasis. Así, algunas células del cáncer de mama expresan los receptores CXCR4 y CCR7 de las quimiocinas.
- En ocasiones, el tejido diana puede resultar un medio poco permisivo, un terreno «poco favorable» dicho de otra manera, para el crecimiento de las siembras tumorales. Por ejemplo, el músculo esquelético y el bazo, a pesar de estar bien vascularizados, constituyen asientos raros de metástasis.

Por suerte, las células tumorales no leen los tratados de anatomía patológica y queda todavía mucho por aprender acerca de los factores que gobiernan su propagación. Pese a su «inteligencia» para escapar del tejido originario, las células tumora-

les circulantes se muestran poco diestras para colonizar órganos remotos. Más aún, aun cuando se establecen metástasis, estas solo alcanzan un tamaño pequeño, clínicamente irrelevante. De hecho, el concepto de *dormancia,* referido a la supervivencia prolongada de las micrometástasis sin progresión, está perfectamente descrito en el melanoma y en los cánceres de mama y próstata. A pesar de que siguen desvelándose los mecanismos moleculares de la colonización en modelos de ratón, un tema que se repite sistemáticamente es la secreción de citocinas, factores de crecimiento y moléculas de la matriz extracelular por las células tumorales; estas sustancias actúan sobre las células residentes del estroma y hacen que las células cancerosas puedan habitar el foco metastásico. Las metástasis óseas del cáncer de mama, por ejemplo, resultan osteolíticas por la activación de los osteoclastos en el lugar de la metástasis. Las células del cáncer de mama secretan una proteína relacionada con la hormona paratiroidea (PTHRP), que estimula a los osteoclastos a sintetizar el ligando RANK (RANKL). El RANKL activa después los osteoclastos, que degradan la matriz ósea y liberan factores de crecimiento incluidos dentro de ellas, como IGF y TGF-β. Cuando se comprendan mejor los mecanismos moleculares de las metástasis, mejorará mucho la capacidad de actuación terapéutica selectiva.

Genética molecular de las metástasis

¿Por qué solo algunos tumores metastatizan? ¿Cuáles son los cambios genéticos y epigenéticos que facilitan las metástasis? ¿Por qué resulta tan poco eficiente el proceso metastásico? Se han propuesto varias teorías contradictorias para explicar cómo surge el fenotipo metastásico.

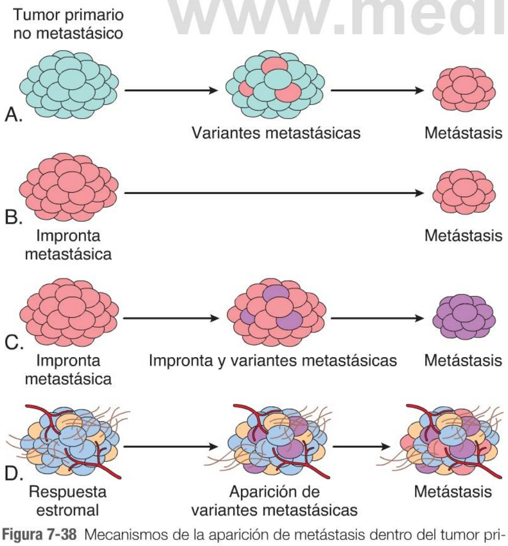


Figura 7-38 Mecanismos de la aparición de metástasis dentro del tumor primario. Se ilustra un tumor primario no metastásico (azul claro) en la parte izquierda de todos los diagramas. Se presentan cuatro modelos: **A.** La metástasis es producida por clones variantes raros que surgen en el tumor primario. **B.** La metástasis se debe a un patrón de expresión génica de la mayoría de las células del tumor primario, denominado impronta metastásica. **C.** Combinación de **A** y **B,** en la que aparecen variantes metastásicas en un tumor con una impronta génica metastásica. **D.** La aparición de metástasis depende mucho del estroma tumoral, que puede regular la angiogenia, la capacidad de invasión local y las resistencias a la eliminación inmunitaria, permitiendo que las células del tumor primario, como en **C,** metastaticen.

- El *modelo de evolución clonal* propone que, conforme se acumulan mutaciones en las células cancerosas genéticamente inestables y el tumor se va tornando heterogéneo (fig. 7-38*A*), un subgrupo poco habitual de subclones de las células tumorales adquiere el patrón de expresión génica que permite todos los pasos necesarios para la metástasis.
- Un subgrupo de cánceres de mama tiene una impronta de expresión génica metastásica similar a la detectada en las metástasis, pero sin ningún signo clínico de metástasis. Se ha formulado la hipótesis de que la mayoría, si no todas las células, de estos tumores con una *«impronta metastásica»* manifiestan una predilección por la propagación metastásica en las primeras etapas de la carcinogenia (fig. 7-38*B*).
- Una tercera idea que combina las dos anteriores presupone que la impronta metastásica resulta necesaria, mas no suficiente, para las metástasis, y que para que estas ocurran se precisan mutaciones adicionales (fig. 7-38*C*).
- Por último, hay indicios de que la capacidad de metastatizar no solo depende de propiedades intrínsecas a las células cancerosas, sino también de las características del microentorno, como los componentes del estroma, la presencia de células inmunitarias infiltrantes y la angiogenia (fig. 7-38*D*).

Un interrogante abierto en este campo es si existen genes cuya contribución principal o única a la oncogenia sea el control de las metástasis. Este tema no tiene un interés puramente académico, dado que, si determinadas formas alteradas de genes promovieran o suprimieran el fenotipo metastásico, su detección en un tumor primario podría tener repercusiones pronósticas y terapéuticas. Las metástasis son un fenómeno complejo, que abarca una serie de etapas y vías, por lo que el número de «oncogenes metastásicos» o «genes supresores de las metástasis» es escaso. El gen supresor de las metástasis se define como aquel cuya pérdida fomenta la aparición de metástasis sin modificar el tumor primario. Se ha confirmado que, al menos, una docena de genes, desaparecidos en las lesiones metastásicas, actúan como «supresores de las metástasis». Sus funciones moleculares son variadas y no están del todo claras, pero la mayoría modifica varias vías señalizadoras.

Entre los oncogenes metastásicos aspirantes se encuentran *SNAIL* y *TWIST,* que codifican factores de transcripción, cuya función primordial es fomentar la transición desde el epitelio hacia el mesénquima (TEM). En esta transición, las células carcinomatosas regulan a la baja ciertos marcadores epiteliales (p. ej., cadherina E) y regulan al alza algunos marcadores mesenquimatosos (p. ej., vimentina y actina del músculo liso). Se cree que estos cambios favorecen la aparición de un fenotipo promigratorio, esencial para las metástasis. Al parecer, la pérdida de expresión de la cadherina E es un acontecimiento fundamental para la transición del epitelio al mesénquima, y SNAIL y TWIST son represores transcripcionales que infrarregulan la expresión de la cadherina E. La transición del epitelio al mesénquima se ha documentado, sobre todo, en cánceres de mama; todavía se desconoce si se trata de un fenómeno general de otros tumores sólidos.

Importancia de los elementos del estroma en las metástasis

En las secciones precedentes hemos descrito varios ejemplos de interacción entre las células tumorales y los elementos del estroma. Los macrófagos del estroma secretan, por ejemplo, proteínas que degradan la matriz, y la escisión de las proteínas de la matriz extracelular libera factores angiógenos latentes y factores de crecimiento, como el TGF-β. Las células tumorales deben apropiarse de estas y de otras interacciones, y aprovecharlas para fomentar su crecimiento e invasión, por lo que es evidente que estas interacciones, y las propias células estromales, consti-

tuyen dianas potenciales para el tratamiento del cáncer. Ya hemos expuesto el uso de inhibidores de la angiogenia para combatir el cáncer; es posible que los tratamientos que eviten otro rasgo característico de las células cancerosas, su capacidad para eludir la respuesta inmunitaria del anfitrión, proporcionen un beneficio aún mayor (como se comenta a continuación).

CONCEPTOS CLAVE

Invasión y metástasis

- La capacidad para invadir los tejidos, un rasgo característico de las neoplasias malignas, ocurre en cuatro etapas: aflojamiento de los contactos intercelulares, degradación de la MEC, adhesión a nuevos componentes de la MEC y migración de las células tumorales.
- Los contactos entre las células desaparecen por inactivación de la cadherina E a través de una serie de vías.
- La degradación de las membranas basales y de la matriz intersticial está mediada por enzimas proteolíticas secretadas por las células tumorales y del estroma, como las metaloproteinasas de la matriz y las catepsinas.
- Las enzimas proteolíticas también liberan factores de crecimiento secuestrados en la MEC, y generan fragmentos quimiotácticos y angiógenos por escisión de las glucoproteínas de la MEC.
- El asiento de las metástasis de muchos tumores se puede predecir a partir de la ubicación del tumor primario. Muchos tumores se detienen en el primer lecho capilar que encuentran (principalmente, los de pulmón e hígado).
- Algunos tumores despliegan un tropismo orgánico, probablemente por la expresión de receptores de adhesión o quimiocinas, cuyos ligandos son expresados por células endoteliales del lugar de la metástasis.
- Los genes que fomentan las transiciones de epitelio a mesénquima, como *TWIST* y *SNAIL*, podrían constituir genes importantes para las metástasis de los tumores epiteliales.

Evasión de las defensas del anfitrión

La promesa de tratamientos que permiten al sistema inmunitario del anfitrión reconocer y destruir las células cancerosas, que constituyó durante largo tiempo uno de los «santos griales» de la oncología, está llegando finalmente a dar fruto, en gran parte por el mayor conocimiento de las vías, por las que las células cancerosas eluden la respuesta del anfitrión. Paul Ehrlich concibió, por primera vez, la idea de que las células tumorales fueran reconocidas como «extrañas» y eliminadas por el sistema inmunitario. Posteriormente, Lewis Thomas y Macfarlane Burnet formalizaron este concepto, acuñando el término *vigilancia inmunitaria,* según el cual una función normal del sistema inmunitario consiste en «examinar» en todo momento el organismo por si aparecen células malignas para luego destruirlas. Esta idea se ha corroborado por numerosas observaciones, como la presencia de infiltrados linfocíticos alrededor de los tumores y las alteraciones reactivas en los ganglios linfáticos que drenan los focos cancerosos; los resultados empíricos, en su mayoría con tumores trasplantados; la mayor incidencia de ciertos cánceres entre las personas y los ratones con inmunodeficiencia; la demostración directa de la presencia de linfocitos T específicos del tumor y anticuerpos en los pacientes oncológicos; y, de forma más reciente y directa, la respuesta de los cánceres avanzados a preparados que actúan estimulando las respuestas latentes de los linfocitos T del anfitrión (se describe más adelante).

El hecho de que el cáncer afecte a personas inmunocompetentes revela la imperfección de esta vigilancia inmunitaria; no obstante, el que algunos tumores incumplan esta norma no impide que se aborten muchos otros. Suponiendo que el sistema inmunitario fuera capaz de reconocer y eliminar los cánceres incipientes, hay que pensar que los tumores que se expanden deben estar compuestos por células que resultan invisibles al sistema inmunitario del anfitrión o que liberan factores que suprimen activamente la inmunidad de este. El término *inmunoedición del cáncer* se ha empleado para describir la capacidad del sistema inmunitario para configurar y moldear las propiedades inmunógenas de las células tumorales, de forma que, al final, se produce una selección darwiniana de los subclones más dotados para evitar la eliminación inmunitaria. A favor de esta idea se ha descubierto, en los últimos años, que los tumores producen una serie de factores que fomentan la inmunotolerancia y la inmunodepresión, y que los preparados neutralizantes de estos factores pueden hacer que el tumor revierta, incluso si el enfermo sufre un cáncer avanzado. Estas respuestas clínicas alentadoras suponen una prueba firme de que la evasión de la inmunidad del anfitrión representa, en efecto, un rasgo característico de muchos cánceres humanos, si no de todos.

En la sección siguiente se exploran algunas cuestiones relevantes para la inmunidad tumoral: ¿cuál es la naturaleza de los antígenos tumorales? ¿Qué sistemas efectores del anfitrión reconocen las células tumorales? ¿Cómo eluden los tumores estos mecanismos del anfitrión? Y ¿cómo se podría explotar en terapéutica la reacción inmunitaria contra el tumor?

Antígenos tumorales

Los antígenos hallados en los tumores, que inducen una respuesta inmunitaria, se han detectado en muchos tumores empíricos y en algunos cánceres humanos. Los antígenos tumorales se pueden clasificar según su estructura molecular y su origen.

Las categorías principales de antígenos tumorales son estas (fig. 7-39):

- **Productos de genes mutados.** La transformación neoplásica, como ya se ha comentado, se debe a alteraciones genéticas de los protooncogenes y de los genes supresores de tumores; estos genes mutados codifican proteínas variantes que el sistema inmunitario jamás ha detectado, por lo que no las reconoce como propias. Además, dada la inestabilidad genérica, los cánceres suelen albergar una carga elevada de mutaciones en sus genomas. La mayoría de estas mutaciones adquiridas suelen ser «pasajeras», es decir, mutaciones neutras en lo que respecta a la capacidad de la célula cancerosa y, en consecuencia, sin relación con el fenotipo transformado. Sin embargo, el azar puede hacer que algunas de las mutaciones pasajeras incidan en las secuencias codificantes de los genes y den origen a variantes de las proteínas que actúan como antígenos tumorales. Los productos de protooncogenes, genes supresores de tumores y genes «pasajeros» alterados se traducen en el citoplasma de las células tumorales y, al igual que cualquier proteína del citoplasma, pueden entrar en la vía de procesamiento de antígenos de la categoría I del complejo principal de histocompatibilidad y ser reconocidos por los linfocitos T CD8+. Además, estas proteínas pueden entrar en la vía de procesamiento de los antígenos de categoría II por las células presentadoras de antígenos que han fagocitado células tumorales muertas y ser reconocidas, asimismo, por linfocitos T CD4+. Algunos enfermos de cáncer presentan linfocitos T CD4+ y CD8+ circulantes que responden a péptidos derivados de oncoproteínas mutadas, como RAS, p53 y BCR-ABL. La inmunización de animales con proteínas RAS o p53 mutadas induce linfocitos T citotóxicos y respuestas de rechazo contra los tumores que expresan estas proteínas mutadas. Sin embargo, en la

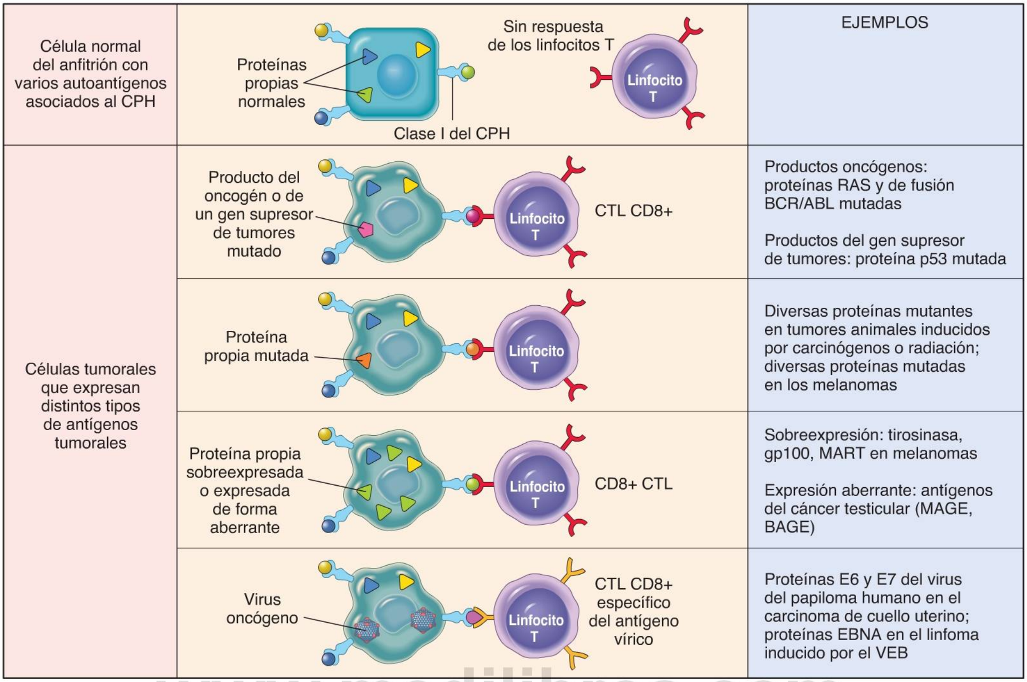


Figura 7-39 Antígenos tumorales reconocidos por los linfocitos T CD8+. (Modificado de Abbas AK, Lichtman AH: Cellular and Molecular Immunology, 5th ed. Philadelphia, WB Saunders, 2003.)

actualidad se desconoce la mayoría de estos neoantígenos tumorales específicos, reconocidos por los linfocitos T citotóxicos de los pacientes con cáncer.

- **Proteínas celulares sobreexpresadas o expresadas de manera aberrante.** Los antígenos tumorales también pueden ser proteínas celulares normales que se expresan de forma anómala en las células tumorales. Uno de estos antígenos es la tirosinasa, enzima que interviene en la biosíntesis de la melanina y solo se expresa por melanocitos normales y melanomas. Resulta sorprendente que el sistema inmunitario pueda responder a este autoantígeno normal. La explicación más probable es que la tirosinasa normalmente se genera en cantidades muy pequeñas y por un número tan reducido de células que probablemente no sea reconocida por el sistema inmunitario y tampoco induzca tolerancia. Otro grupo de antígenos tumorales, los *antígenos del cáncer testicular,* es codificado por genes silentes en todos los tejidos adultos, salvo en las células germinales del testículo, de ahí su nombre. Aunque esta proteína está presente en el testículo, no es expresada sobre la superficie celular en forma antigénica, porque los espermatozoides no expresan antígenos de clase I del CPH. Por lo tanto, a efectos prácticos, estos antígenos resultan específicos del tumor. El prototipo de este grupo es la familia del gen de los antígenos del melanoma (MAGE). Originalmente descritos en los melanomas, los antígenos MAGE son expresados, sin embargo, por diversos tipos de tumores. Así, el MAGE-1 es expresado por el 37% de los melanomas y un número variable de carcinomas de pulmón, hígado, estómago y esófago. Existen algunos otros miembros de la familia MAGE, denominados de forma diversa RAGE, GAGE y con otros acrónimos de fantasía.
- **Antígenos tumorales producidos por virus oncógenos.** Algunos virus se asocian al cáncer. No debe extrañar, pues, que estos virus produzcan proteínas que el sistema inmunitario reconoce como extrañas. Los más potentes, entre estos antígenos, son las proteínas producidas por virus ADN latentes. En la especie humana, algunos ejemplos son los virus del papiloma humano (VPH) y el virus de Epstein-Barr (VEB). Existen pruebas abundantes de que los linfocitos T citotóxicos reconocen los antígenos de estos virus y de que un sistema inmunitario competente contribuye a la vigilancia frente a los tumores inducidos por virus, dada su capacidad para reconocer y destruir las células infectadas por virus. De hecho, el concepto de vigilancia inmunitaria frente a los tumores se ilustra de forma especial por los tumores inducidos por virus ADN.
- **Antígenos oncofetales.** Los antígenos oncofetales son proteínas que se expresan en gran cantidad sobre las células cancerosas y por los tejidos normales en desarrollo (fetales). Al principio se pensaba que eran totalmente específicos de los tumores y de los tejidos fetales, pero, a medida que se han mejorado las técnicas de detección de estos antígenos, ha quedado claro que su expresión en los adultos no se limita a los tumores. Las cantidades de estas proteínas aumentan en los tejidos y en la circulación en diversas enfermedades inflamatorias y, de hecho, se encuentran también en pequeña cantidad en los tejidos normales. No hay pruebas de que los antígenos oncofetales constituyan inductores importantes o dianas de la inmunidad antitumoral. No obstante, las proteínas oncofetales son lo suficientemente específicas como para actuar de marcadores que facilitan el diagnóstico y el tratamiento clínico del tumor. Los dos antí-

genos oncofetales mejor estudiados son el antígeno carcinoembrionario (CEA) y la α-fetoproteína (AFP), que se exponen en el apartado «Marcadores tumorales».

- **Glucolípidos y glucoproteínas alterados de la superficie celular.** La mayoría de los tumores humanos y experimentales expresan cantidades superiores a las normales de glucoproteínas y glucolípidos de la superficie y/o formas anormales de estos, que pueden constituir marcadores diagnósticos y dianas terapéuticas. Estas moléculas alteradas incluyen gangliósidos, antígenos de grupos sanguíneos y mucinas. Las mucinas son glucoproteínas de alto peso molecular que contienen numerosas cadenas laterales glucídicas con enlace O y un núcleo polipeptídico. Los tumores suelen mostrar una expresión mal regulada de las enzimas que sintetizan estas cadenas laterales glucídicas, lo que determina la aparición de epítopos específicos tumorales sobre ellas o sobre el núcleo polipeptídico expuesto de forma anómala. Algunas mucinas han constituido el eje de estudios diagnósticos y terapéuticos, como CA-125 y CA-19-9, expresadas por los carcinomas ováricos, y MUC-1, expresada tanto por los carcinomas ováricos como mamarios. A diferencia de muchas mucinas, MUC-1 es una proteína integral de la membrana que se expresa normalmente solo en la superficie apical del epitelio ductal mamario, un lugar relativamente secuestrado del sistema inmunitario. Sin embargo, en los carcinomas ductales de mama, la molécula se expresa de manera no polarizada y contiene nuevos epítopos glucídicos y peptídicos tumorales específicos que se detectan con anticuerpos monoclonales murinos. Los epítopos peptídicos inducen respuestas de anticuerpos y de linfocitos T por parte de los pacientes con cáncer y se pueden considerar, por tanto, dianas aspirantes para vacunas antitumorales de las pacientes con cáncer de mama y posiblemente también de ovario.
- **Antígenos de diferenciación específicos del tipo celular.** Los tumores expresan moléculas normalmente presentes en las células originarias. Estos antígenos se denominan *antígenos de diferenciación,* porque resultan específicos de las estirpes concretas o estadios de diferenciación de los distintos tipos celulares. Estos antígenos de diferenciación suelen ser autoantígenos y, en consecuencia, no inducen respuestas inmunitarias en los anfitriones portadores del tumor. Revisten importancia como posibles dianas para la inmunoterapia y como medio de identificación del tejido originario del tumor. Hoy se conocen varios ejemplos de anticuerpos monoclonales que reconocen antígenos específicos celulares y constituyen compuestos antineoplásicos muy eficaces. Los anticuerpos contra CD20, una proteína transmembrana expresada sobre la superficie de todos los linfocitos B maduros normales, muestran una amplia actividad citocida contra los linfomas y leucemias de linfocitos B maduros, y se utilizan ampliamente para el tratamiento de estos tumores. Se cree que estos anticuerpos inducen la destrucción celular a través de diversos mecanismos, como la opsonización y fagocitosis de las células tumorales, la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos y la fijación del complemento. Los anticuerpos anti-CD20 también destruyen los linfocitos B normales, pero, como respetan las células madre hematopoyéticas, después del tratamiento vuelven a aparecer los linfocitos B normales.

  Los anticuerpos monoclonales también se pueden acoplar de forma covalente a fármacos, toxinas o sustancias radiactivas; en este caso, el anticuerpo actúa como un misil guiado y suministra el cabezal terapéutico a los cánceres que expresan determinados antígenos de superficie. Esta estrategia ha surtido, en este momento, efecto en el tratamiento de algunos cánceres. Por ejemplo, CD30 es miembro de la familia de los receptores TNF de proteínas transmembrana, expresadas por determinados linfomas de linfocitos T y la mayoría de las enfermedades de Hodgkin. Hace poco se han producido anticuerpos anti-CD30, vinculados a un citotóxico, obteniéndose una respuesta llamativa en linfomas CD30-positivos que no habían respondido a los tratamientos convencionales. En la actualidad se están evaluando otros anticuerpos de este tipo, como los anticuerpos específicos de HER2 conjugados con toxinas. Por último, se han obtenido ciertos resultados alentadores en ensayos clínicos con anticuerpos biespecíficos, que disponen de dos superficies diferentes de reconocimiento del antígeno, una que se liga al antígeno tumoral y la segunda que se liga a la molécula señalizadora CD3 de las células tumorales.

Mecanismos efectores antitumorales

La inmunidad celular es el mecanismo antitumoral dominante *in vivo.* Aunque los sueros de los enfermos de cáncer contengan anticuerpos que reconocen los tumores, hay muy pocos indicios de que cumplan una misión protectora en condiciones fisiológicas. Los efectores celulares que median en la inmunidad se describen en el capítulo 6.

- **Linfocitos T citotóxicos.** El efecto antitumoral de los linfocitos T citotóxicos, que reaccionan contra los antígenos tumorales, se halla bien establecido en los tumores inducidos de forma empírica. Los linfocitos T citotóxicos CD8+ humanos desempeñan una clara función protectora frente a las neoplasias asociadas a virus (p. ej., tumores inducidos por los VEB y VPH), y en diversos estudios se ha constatado que el número de linfocitos T CD8+ que infiltran el tumor y la presencia de una «impronta génica» asociada a estos linfocitos se correlacionan con un mejor pronóstico de diversos cánceres, no solo los causados por oncovirus.
- **Linfocitos citolíticos naturales.** Los linfocitos NK tienen capacidad para destruir las células tumorales sin necesidad de sensibilización previa, por lo que representan la primera línea defensiva frente a ellas. Tras su activación por IL-2 e IL-15, los linfocitos NK pueden destruir una gama diversa de tumores humanos, incluidos muchos que parecen no inmunógenos para los linfocitos T. Aunque todavía no se conoce bien la importancia de los linfocitos NK en la respuesta del anfitrión frente a los tumores espontáneos, para la inmunoterapia se utilizan citocinas que las activan.
- **Macrófagos.** Los macrófagos activados despliegan citotoxicidad frente a las células tumorales *in vitro.* Los linfocitos T, los linfocitos NK y los macrófagos pueden colaborar en la reactividad antitumoral, puesto que el interferón γ, citocina secretada por los linfocitos T y NK, es un activador potente de los macrófagos. Los macrófagos activados pueden destruir tumores a través de mecanismos similares a los empleados para matar a los microorganismos (p. ej., producción de especies reactivas del oxígeno; v. capítulo 2).

Vigilancia inmunitaria y escape

Dada la multitud de posibles mecanismos antitumorales, ¿hay alguna prueba de que operen *in vivo* evitando la aparición de neoplasias? Un poderoso argumento favorable a la existencia de la vigilancia inmunitaria es la mayor frecuencia de cánceres hallada en las inmunodeficiencias. Las personas con inmunodeficiencias congénitas sufren 200 veces más cánceres que las inmunocompetentes. Los receptores de trasplante inmunodeprimidos y las personas con sida también presentan una mayor incidencia de neoplasias malignas. La mayoría de estas neoplasias (pero no todas) son linfomas agresivos, compuestos por

linfocitos B maduros. Especialmente ilustrativo es el raro trastorno de inmunodeficiencia recesiva ligado al cromosoma X, denominado XLP *(síndrome linfoproliferativo ligado al cromosoma X)*, producido por mutaciones del gen que codifica una proteína adaptadora, SAP, que participa en las vías señalizadoras de los linfocitos NK y T. La infección por el VEB de los muchachos afectados no adopta la forma habitual y autolimitada de mononucleosis infecciosa, sino que evoluciona hacia una forma crónica, y a veces mortal, de mononucleosis infecciosa o hacia un linfoma compuesto por linfocitos B infectados por el VEB.

La mayoría de los cánceres se dan entre personas que no sufren ninguna inmunodeficiencia evidente. Está claro, pues, que las células tumorales deben elaborar mecanismos para escapar o evadirse del sistema inmunitario de los anfitriones inmunocompetentes. Algunos de estos mecanismos pueden resultar operativos (fig. 7-40).

- **Proliferación selectiva de variantes sin antígenos.** Durante la progresión del tumor pueden desaparecer subclones fuertemente inmunógenos; este es un ejemplo de la inmunoedición ya comentada.
- **Pérdida o disminución de la expresión de moléculas del CPH.** Las células tumorales no siempre expresan cantidades normales de moléculas del HLA de clase I, por lo que escapan al ataque de las células tumorales citotóxicas. No obstante, estas células pueden activar los linfocitos NK si las células tumorales expresan ligandos para receptores activadores de los linfocitos NK.
- **Activación de las vías inmunorreguladoras.** Un concepto nuevo e importante es que las células tumorales inhiben de manera activa la inmunidad tumoral, engranando las vías normales de inmunorregulación que actúan como «puntos reguladores» de la respuesta inmunitaria. Las células tumorales, a través de diversos mecanismos, pueden regular a la baja la expresión de factores coestimuladores de las células presentadoras de antígenos, como las células dendríticas; el resultado es que estas células presentadoras de antígenos dejan de operar sobre el receptor estimulador CD28 para, sin embargo, activar el receptor inhibidor CTLA-4 de las células tumorales efectoras. De este modo no solo se evita la sensibilización, sino que también se induce un estado refractario indefinido de las células tumorales específicas del tumor. Asimismo, las células tumorales pueden regular al alza la expresión PD-L1 y PD-L2, proteínas de la superficie celular que activan el receptor 1 de muerte programada (PD-1) situado sobre las células tumorales efectoras. El PD-1, al igual que el CTLA-4, inhibe la activación de las células tumorales. Los anticuerpos que bloquean los receptores inhibitorios CTLA-4 o PD-1 han obtenido resultados alentadores en los estudios clínicos sobre pacientes con tumores sólidos en estadio avanzado. Se están planeando otros estudios clínicos con anticuerpos bloqueadores de PD-1 y CTLA-4, combinados entre sí y con la quimioterapia convencional o dirigida. El éxito de estos preparados ha llevado a un nuevo paradigma de la inmunoterapia antineoplásica, denominado a veces «bloqueo del punto de regulación». Este paradigma se centra en la idea de que los tratamientos que eliminan los «frenos» impuestos por los tumores a las respuestas inmunitarias antitumorales del anfitrión pueden resultar sumamente eficaces frente al cáncer.
- **Secreción de factores inmunodepresores por las células cancerosas.** Los tumores pueden secretar varios productos que inhiben la respuesta inmunitaria del anfitrión. El TGF-β se secreta en grandes cantidades por muchos tumores y es un inmunodepresor potente. Otros tumores secretan galectinas, factores afines a la lectina, con abundantes azúcares, que inclinan la respuesta de las células tumorales a favor de la inmunodepresión. Se sospecha también que muchos otros factores solubles sintetizados por los tumores inhiben la respuesta inmunitaria del anfitrión, como la interleucina 10, la prostaglandina E2, algunos metabolitos derivados del triptófano, y el VEGF, que inhibe la diapédesis de las células tumorales desde la vasculatura hasta el lecho tumoral.
- **Inducción de linfocitos T reguladores (Treg).** En algunos estudios se apunta que los tumores producen factores favorecedores de la aparición de linfocitos T reguladores inmunodepresores, que podrían contribuir a la «inmunoevasión».

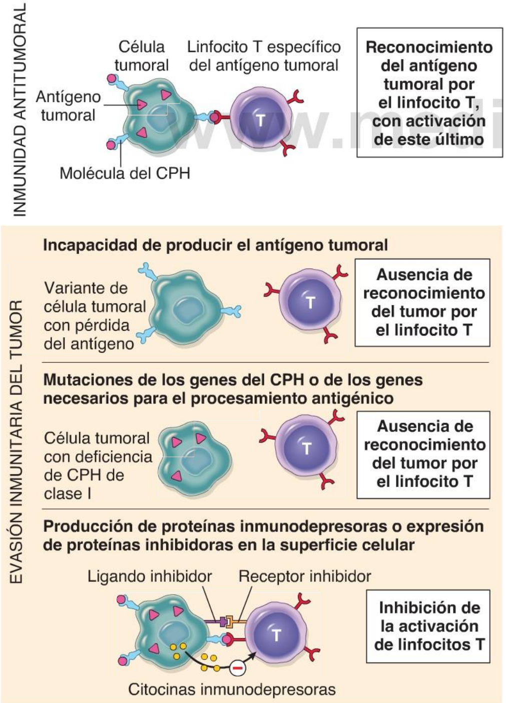


Figura 7-40 Mecanismos por los que los tumores eluden el sistema inmunitario. El tumor puede eludir la respuesta inmunitaria perdiendo la expresión de antígenos o de moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad (CPH) o produciendo citocinas inmunodepresoras o ligandos, como PD-L1, de los receptores inhibitorios de las células tumorales. (Reproducido a partir de Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S: Cellular and Molecular Immunology, 7th ed. Philadelphia, WB Saunders, 2012.)

Así pues, no parece que sean escasos los mecanismos por los que las células tumorales pueden derrotar al sistema inmunitario del anfitrión. Sin embargo, la respuesta antedicha de los tumores a los preparados inmunomoduladores, como los anticuerpos que bloquean CTLA-4 y PD-1, ha generado un enorme interés sobre la potencialidad de la inmunoterapia antineoplásica moderna. Los principales retos actuales consisten en determinar cuáles son los mecanismos de inmunoevasión más importantes de los cánceres humanos (preferiblemente a través de pruebas sensibles y específicas de biomarcadores que puedan aplicarse a cada uno de los cánceres) y elaborar un conjunto más amplio de tratamientos para vencer estos mecanismos e inducir una inmunidad eficaz del anfitrión.

CONCEPTOS CLAVE

Evasión de la vigilancia inmunitaria

- El sistema inmunitario puede reconocer las células tumorales como ajenas y destruirlas.
- La actividad antitumoral está mediada por mecanismos fundamentalmente celulares. Los antígenos tumorales se presentan sobre la superficie celular por moléculas de clase I del CPH y son reconocidos por los CTL CD8+.
- Las diferentes categorías de antígenos tumorales comprenden productos de protooncogenes mutados, genes supresores de tumores, proteínas sobreexpresadas o con expresión aberrante, antígenos tumorales producidos por virus oncógenos, antígenos oncofetales, glucolípidos y glucoproteínas alteradas, y antígenos de diferenciación específicos de los tipos celulares.
- Los enfermos inmunodeprimidos corren más riesgo de cáncer, sobre todo de los tipos ocasionados por los virus ADN oncógenos.
- Los tumores de los pacientes inmunocompetentes eluden el sistema inmunitario por diversos mecanismos, como la proliferación selectiva de variantes sin antígenos, la pérdida o disminución de la expresión de los antígenos de histocompatibilidad, y la inmunodepresión mediada por la expresión de determinados factores (p. ej., TGF-β, ligando PD-1, galectinas) por las células tumorales.
- Los anticuerpos que vencen estos mecanismos de inmunoevasión están resultando alentadores en los estudios clínicos sobre pacientes con cáncer avanzado.

Inestabilidad genómica

Las aberraciones genéticas que aumentan las tasas de mutación son muy comunes en los cánceres y aceleran la adquisición de las mutaciones conductoras requeridas para la transformación y posterior progresión del tumor. Es verdad que los seres humanos nadan literalmente en sustancias ambientales mutágenas (p. ej., sustancias químicas, radiaciones, luz solar), pero los cánceres constituyen un desenlace bastante raro de estos encuentros. Esta situación se debe a la capacidad que tienen las células normales para reparar el daño del ADN, la muerte de las células con un daño irreparable (v. «Evasión de la apoptosis», anteriormente) y otros mecanismos, como la senescencia inducida por los oncogenes y la vigilancia inmunitaria.

Hemos comentado antes la importancia del gen supresor de tumores *TP53*, que protege el genoma del daño potencialmente oncógeno deteniendo la división celular, proporcionando así el tiempo necesario para reparar el daño del ADN causado por los mutágenos ambientales, e iniciando la apoptosis de las células con un daño irreparable. La importancia de la reparación del ADN para mantener la integridad del genoma queda subrayada por algunos trastornos hereditarios, en la que los genes, que codifican las proteínas que reparan el ADN, se encuentran defectuosos. Las personas que nacen con estos defectos hereditarios de las proteínas reparadoras del ADN corren un gran riesgo de sufrir un cáncer. Es más, los defectos de los mecanismos reparadores se dan en determinados tipos de cánceres humanos esporádicos. Las mutaciones de los genes reparadores del ADN no resultan oncógenas por sí mismas, pero sus anomalías aumentan notablemente la aparición de mutaciones en otros genes durante la división celular normal. La inestabilidad genómica ocurre de forma característica cuando desaparecen las dos copias del gen reparador del ADN; no obstante, ciertas investigaciones revelan que la haploinsuficiencia de, como mínimo, un subgrupo de estos genes también puede fomentar el cáncer. Como se explica más adelante, los defectos en los tres tipos de sistemas reparadores de ADN (reparación de emparejamientos erróneos, reparación mediante escisión de nucleótidos y reparación por recombinación) contribuyen a los diferentes tipos de cáncer.

Síndrome hereditario de cáncer de colon sin poliposis. El síndrome hereditario del cáncer de colon no poliposo (CCHNP) es un trastorno autosómico dominante que se caracteriza por carcinomas familiares del colon, sobre todo del ciego y del colon proximal (v. capítulo 17). Se debe a defectos de una familia de genes que codifican un grupo de proteínas que colaboran en la reparación de los *emparejamientos erróneos del ADN*. Cuando se replica una hebra de ADN, estas proteínas actúan como «correctores tipográficos». Por ejemplo, si existe un emparejamiento erróneo de G con T en lugar del emparejamiento normal de A con T, los factores reparadores de este error corrigen el defecto. Las personas con un síndrome CCHNP heredan una copia anómala de un gen reparador de los errores de emparejamiento. El problema surge cuando las células adquieren mutaciones con pérdida de la función, al parecer de forma aleatoria, en sus alelos normales. Cuando desaparece la función de «verificación de la lectura», se acumulan gradualmente errores a lo largo del genoma, y algunos de ellos pueden activar al azar protooncogenes o inactivar genes supresores de tumores. Con el paso del tiempo puede aparecer un cáncer. Así pues, los genes reparadores del ADN se comportan como los genes supresores de tumores en cuanto al modo de herencia, pero, a diferencia de estos últimos (y de los oncogenes), influyen solo de manera indirecta en el crecimiento celular, al fomentar las mutaciones de otros genes durante la división celular normal.

Uno de los rasgos característicos de los pacientes con defectos de reparación de los errores de emparejamiento es la *inestabilidad de los microsatélites*. Los microsatélites son repeticiones en tándem de uno a seis nucleótidos halladas a lo largo del genoma. La longitud de estos microsatélites se mantiene constante en las personas sanas. Sin embargo, en aquellas con CCHNP, estos satélites son inestables, y su longitud aumenta o disminuye en las células tumorales, creando alelos que no se dan en las células normales del mismo paciente.

De entre los diversos genes reparadores de los errores de emparejamiento del ADN, como mínimo, cuatro intervienen en la patogenia del CCHNP. Las mutaciones en línea germinal de los genes *MSH2* y *MLH1* son responsables, cada una, de un 30% de los casos. Los demás se deben a mutaciones de otros genes reparadores de los errores de emparejamiento. Aunque el CCHNP justifica solo del 2 al 4% de todos los cánceres de colon, la inestabilidad de los microsatélites se detecta en cerca del 15% de los cánceres esporádicos de colon. Los genes oncógenos mutados en los tumores CCHNP todavía no se han caracterizado por completo, pero entre ellos están los que codifican el receptor II de TGF-β, el componente TCF de la vía de la β-catenina, *BAX*, y otros oncogenes y genes supresores de tumores.

Xerodermia pigmentaria. Las personas con otro trastorno hereditario de la reparación del ADN, la xerodermia pigmentaria, presentan más riesgo de padecer cánceres de la piel, sobre todo tras la exposición a la luz ultravioleta de las radiaciones solares. Las radiaciones ultravioleta producen entrecruzamientos de los residuos de pirimidina, impidiendo la replicación normal del ADN. Este daño del ADN es reparado por el sistema de reparación de la escisión de nucleótidos. Varias proteínas intervienen en la *reparación de la escisión de nucleótidos*, y la pérdida hereditaria de cualquiera de ellas puede causar la xerodermia pigmentaria.

Enfermedades con defectos de la reparación del ADN por recombinación homóloga. Ciertos síndromes raros de cáncer autosómico recesivo se caracterizan por la hipersensibilidad

a determinados agentes que dañan el ADN, como las radiaciones ionizantes *(síndrome de Bloom* y *ataxia-telangiectasia),* o que causan entrecruzamientos del ADN, como muchos quimioterápicos *(anemia de Fanconi).* El fenotipo de estas enfermedades es complejo y, además de la predisposición al cáncer, comprende rasgos como síntomas neurológicos (ataxia-telangiectasia), aplasia medular (anemia de Fanconi) y defectos del desarrollo (síndrome de Bloom).

- Como ya se ha comentado, el gen mutado en la ataxia-telangiectasia, *ATM,* tiene importancia para el reconocimiento y la respuesta al daño del ADN causado por las radiaciones ionizantes. Las personas con un síndrome de Bloom están predispuestas a un espectro muy amplio de tumores. El gen defectuoso codifica una helicasa que participa en la reparación del ADN por recombinación homóloga.
- Existen 13 genes que componen el complejo de la anemia de Fanconi; la mutación de cualquiera de ellos da lugar al fenotipo. Curiosamente, el *BRCA2,* que muta en algunas personas con cáncer familiar de mama, también muta en un subgrupo de personas con anemia de Fanconi.
- Las mutaciones de dos genes, *BRCA1* y *BRCA2,* justifican un 25% de los casos de cáncer familiar de mama. Además del cáncer de mama, las mujeres con mutaciones de *BRCA1* presentan un riesgo considerablemente mayor de cáncer epitelial de ovario, y los hombres un riesgo ligeramente más alto de cáncer de próstata. De manera análoga, las mutaciones del gen *BRCA2* aumentan el riesgo de cáncer de mama de hombres y mujeres, así como de cáncer de ovario, próstata, páncreas, conductos biliares, estómago, melanocitos y linfocitos B. Aunque no se han aclarado por completo sus funciones, las células que carecen de estos genes sufren roturas cromosómicas y aneuploidía intensa. Al parecer, las proteínas de la anemia de Fanconi y las proteínas BRCA forman una red de respuesta al daño del ADN, cuyo propósito es reparar determinados daños del ADN, empleando la vía de reparación de la recombinación homóloga. Los defectos de esta vía determinan la activación de la vía selvática no homóloga de unión de los extremos, la formación de cromosomas bicéntricos, los ciclos de transición, fusión y rotura, y la aneuploidía masiva. Aunque se ha establecido el vínculo entre *BRCA1* y *BRCA2* y los cánceres familiares de mama, estos genes rara vez se inactivan en los casos de cáncer esporádico de mama. En este sentido, *BRCA1* y *BRCA2* difieren de otros genes supresores de tumores, como *APC* y *p53,* que se inactivan tanto en los cánceres familiares como esporádicos.

Cánceres debidos a mutaciones inducidas por inestabilidad genómica regulada: neoplasias linfoides. A la patogenia de los tumores de los linfocitos B y T contribuye decisivamente un tipo especial de daño del ADN. Como se describió en el capítulo 6, la inmunidad adaptativa depende de la capacidad de los linfocitos B y T para diversificar sus genes de los receptores de antígenos. Los linfocitos B y T tempranos expresan un par de productos génicos RAG1 y RAG2, que llevan a cabo la recombinación del segmento V(D)J, permitiendo el ensamblaje de los genes funcionales de los receptores de antígenos. Además, después del encuentro con el antígeno, los linfocitos B maduros expresan una enzima especializada, denominada citosina desaminasa inducida por el antígeno (AID), que cataliza tanto la recombinación por conmutación de la categoría de genes de la inmunoglobulina como la hipermutación somática. Los errores durante el ensamblaje de los genes de los receptores de antígenos y la diversificación son responsables de muchas de las mutaciones que generan neoplasias linfoides (v. capítulo 13).

CONCEPTOS CLAVE

La inestabilidad genómica propicia las enfermedades malignas

- Las personas con mutaciones hereditarias de los genes que intervienen en los sistemas reparadores del ADN presentan un mayor riesgo de desarrollar cáncer.
- Los pacientes con el síndrome de CCHNP presentan defectos del sistema reparador de los errores de emparejamiento, que dan lugar a la aparición de carcinomas de colon. Los genomas de estos pacientes muestran inestabilidad de los microsatélites, caracterizada por cambios en la longitud de las repeticiones cortas a lo largo del genoma.
- Los pacientes con xerodermia pigmentaria tienen un defecto en la vía de reparación mediante escisión de nucleótidos y presentan un mayor riesgo de cáncer de la piel expuesta a la luz ultravioleta, por su incapacidad para reparar los dímeros pirimidínicos.
- Los síndromes con defectos del sistema de reparación del ADN por recombinación homóloga constituyen un grupo de trastornos (síndrome de Bloom, ataxia-telangiectasia y anemia de Fanconi) que se caracteriza por la hipersensibilidad a los agentes lesivos del ADN, como las radiaciones ionizantes. *BRCA1* y *BRCA2*, que mutan en los cánceres familiares de mama, intervienen en la reparación del ADN.
- Las mutaciones de las células linfoides debidas a la expresión de productos génicos, que inducen inestabilidad genómica (RAG1, RAG2, AID), son una causa importante de las neoplasias linfoides.

Inflamación favorecedora del cáncer

Los cánceres infiltrantes provocan una reacción inflamatoria crónica, por lo que algunos se comportan como «heridas que no cicatrizan». Esta reacción inflamatoria puede llegar a ser tan extensa en un cáncer avanzado que aparecen signos y síntomas generales, como anemia (por el secuestro del hierro inducido por la inflamación y la infrarregulación de la producción de eritropoyetina; v. capítulo 14), fatiga y caquexia (descrito más adelante). No obstante, los estudios sobre modelos animales de cáncer revelan que las células inflamatorias también modifican el microentorno tumoral local, facilitando muchos de los rasgos característicos del cáncer. Estos efectos pueden derivar de interacciones directas entre las células inflamatorias y las células tumorales, o de efectos indirectos de las células inflamatorias sobre otras células estromales residentes, en particular los fibroblastos asociados al cáncer y las células endoteliales. Los efectos de las células inflamatorias y de las células estromales residentes que favorecen el cáncer comprenden lo siguiente:

- **Liberación de factores que inducen la proliferación.** Los leucocitos infiltrantes y las células estromales activadas secretan, como se sabe, multitud de factores de crecimiento, como el EGF, y proteasas que liberan los factores de crecimiento de la matriz extracelular (MEC).
- **Eliminación de supresores del crecimiento.** Como se ha indicado, el crecimiento de las células epiteliales es suprimido por las interacciones intercelulares, y entre las células y la matriz extracelular. Las proteasas liberadas por las células inflamatorias pueden degradar las moléculas de adhesión que median en estas interacciones, eliminando una barrera al crecimiento.
- **Aumento de la resistencia a la muerte celular.** Recuerde que el despegamiento de las células epiteliales de la membrana basal y de las interacciones entre una célula y otra puede causar un tipo especial de muerte celular llamada

anoikis. Se sospecha que los macrófagos asociados al tumor impiden la anoikis al expresar moléculas de adhesión, como las integrinas, que fomentan interacciones físicas directas con las células tumorales. Además, existen pruebas considerables de que las interacciones entre las células estromales y cancerosas aumentan la resistencia de estas últimas a la quimioterapia, probablemente por la activación de vías señalizadoras que inducen la supervivencia celular ante estados de estrés, como el daño del ADN.

- **Inducción de la angiogenia.** Las células inflamatorias liberan numerosos factores, entre otros el VEGF, que estimulan la angiogenia.
- **Activación de la invasión y las metástasis.** Las proteasas liberadas por los macrófagos alientan la invasión tisular al remodelar la matriz extracelular, mientras que factores como el TNF y el EGF estimulan directamente la motilidad de las células tumorales. Como ya se ha señalado, otros factores liberados por las células estromales, como el TGF-β, favorecen la transición del epitelio al mesénquima, un acontecimiento considerado clave para la invasión y las metástasis.
- **Evasión de la destrucción inmunitaria.** Los macrófagos y otras células del estroma supuestamente contribuyen al microentorno inmunodepresor de los tumores por la liberación de una serie de factores solubles, como el TGF-β y otros factores que favorecen el reclutamiento de linfocitos T reguladores inmunodepresores o que suprimen la función de los linfocitos T citotóxicos CD8+. Además, hay pruebas abundantes, extraídas de modelos murinos de cáncer, y nuevas pruebas de enfermedades humanas, según las cuales el cáncer avanzado contiene, sobre todo, macrófagos activados de forma alternativa (M2) (v. capítulo 3), es decir, células inducidas por citocinas como IL-4 e IL-13. Estos macrófagos producen citocinas que estimulan la angiogenia, la proliferación fibroblástica y el depósito de colágeno, elementos todos ellos comunes a los cánceres invasivos. Por último, suprimen, en principio, las respuestas inmunitarias eficientes del anfitrión a las células cancerosas a través de mecanismos aún por aclarar.

La comprensión minuciosa del modo en que los cánceres «manipulan» las células inflamatorias para que respalden su crecimiento y supervivencia no se conoce aún. Sin embargo, los resultados de los estudios con animales son interesantes y suscitan la posibilidad de dirigir el tratamiento contra la inflamación inducida por el tumor y sus consecuencias ulteriores. En este sentido, cabe destacar que los inhibidores de la COX-2 disminuyen, como se ha podido comprobar, la incidencia de adenomas de colon, y están ahora autorizados para tratar a los pacientes con poliposis adenomatosa familiar.

Desregulación de los genes asociados al cáncer

El daño genético que activa los oncogenes o inactiva los genes supresores de tumores puede resultar sutil (p. ej., mutaciones puntuaciones) o afectar a segmentos de cromosomas lo suficientemente grandes para detectarse en un cariotipo sistemático. En este capítulo se comentó ya la activación de los oncogenes y la pérdida de función de los genes supresores de tumores a través de mutaciones. Ahora expondremos, en primer lugar, las anomalías cromosómicas, para terminar la sección describiendo los cambios epigenéticos que contribuyen a la oncogenia y la misión de los ARN no codificantes.

Cambios cromosómicos

Algunas alteraciones cromosómicas se asocian de forma especial a ciertas neoplasias y llevan inevitablemente a una desregulación de los genes que contribuyen de forma decisiva a la patogenia de ese tipo de tumor. En la mayoría de las leucemias y linfomas, en muchos sarcomas y en un número cada vez mayor de carcinomas se han reconocido anomalías cromosómicas específicas y recurrentes. Además, se puede ganar o perder la totalidad de los cromosomas. Pese a que el cambio en el número de cromosomas (aneuploidía) y en su estructura suele considerarse un fenómeno tardío en la progresión del cáncer, a veces (p. ej., células que han perdido sus telómeros; v fig. 7-34) constituye un hecho temprano que inicia el proceso de transformación.

Tradicionalmente, los cambios cromosómicos del cáncer se identifican a través del cariotipado o identificación morfológica de los cromosomas en metafase preparados a partir de muestras clínicas. No obstante, en la actualidad, los cariotipos de las células cancerosas se reconstruyen en laboratorios de investigación a partir de la secuenciación profunda del genoma de las células cancerosas, y es posible que, en los años venideros, el cariotipado convencional sea reemplazado por otros métodos, incluso en los laboratorios clínicos. Cualquiera que sea la tecnología aplicada, es importante estudiar los cambios cromosómicos de las células tumorales. En primer lugar, es muy probable que los genes próximos a los puntos de rotura cromosómica recurrente o deleción sean oncogenes (p. ej., *MYC, BCL2, ABL*) o genes supresores de tumores (p. ej., *APC, RB*). En segundo lugar, algunas anomalías cariotípicas poseen valor diagnóstico o implicaciones pronósticas o terapéuticas de interés. Las pruebas que detectan y cuantifican los genes de fusión *BCR-ABL,* por ejemplo, o sus productos ARNm resultan esenciales para el diagnóstico de la LMC y se utilizan para vigilar la respuesta a los inhibidores de la cinasa BCR-ABL. En los próximos capítulos se presentan distintas aberraciones cromosómicas adicionales características de tipos concretos de tumor.

Translocaciones cromosómicas. Cualquier tipo de reordenamiento cromosómico (translocaciones, inversiones, amplificaciones e incluso pequeñas deleciones) puede activar los protooncogenes, pero el mecanismo más habitual descrito hasta la fecha es la translocación cromosómica. En la tabla 7-8 se enumeran ejemplos llamativos de oncogenes activados por translocaciones cromosómicas. Las translocaciones pueden activar los protooncogenes de dos maneras:

- Por reemplazo del promotor o potenciador, en cuyo caso la translocación determina la sobreexpresión de un protooncogén permutando sus elementos reguladores por los del otro gen, habitualmente el que más se expresa.
- Por la creación de un gen de fusión, en el que las secuencias codificantes de los dos genes se fusionan en parte o en su totalidad y se expresa una nueva proteína quimérica de propiedades oncógenas.

El linfoma de Burkitt es un ejemplo de sobreexpresión de un protooncogén por una translocación. Prácticamente todos los linfomas de Burkitt tienen una translocación del cromosoma 8q24, donde se localiza el gen *MYC,* y uno de los tres cromosomas que portan un gen de la inmunoglobulina. En su *locus* normal, *MYC* se encuentra rigurosamente controlado y se expresa, sobre todo, por las células en fase de división activa. La translocación más habitual en el linfoma de Burkitt desplaza el segmento del cromosoma 8, que contiene *MYC* hacia el cromosoma 14q32 (v. fig. 7-26), situándolo cerca del gen de la cadena pesada de la inmunoglobulina *(IGH).* La anotación génica de la translocación es t(8:14)(q24;q32). Los mecanismos moleculares de la sobreexpresión de *MYC* mediada por la translocación varían, como lo hacen los pun-

Tabla 7-8 Algunos ejemplos de oncogenes creados por translocaciones

Enfermedad maligna	Translocación	Genes afectados*
Leucemia mieloide crónica (LMC)	(9;22)(q34;q11)	***ABL*** 9q34 *BCR* 22q11
Leucemia mieloide aguda (LMA)	(8;21)(q22;q22) (15;17)(q22;q21)	*AML* 8q22 ***ETO*** 21q22 ***PML*** 15q22 ***RARA*** 17q21
Linfoma de Burkitt	(8;14)(q24;q32)	*MYC* 8q24 ***IGH*** 14q32
Linfoma de células del manto	(11;14)(q13;q32)	*CCND1* 11q13 ***IGH*** 14q32
Linfoma folicular	(14;18)(q32;q21)	***IGH*** 14q32 *BCL2* 18q21
Sarcoma de Ewing	(11;22)(q24;q12)	*FLI1* 11q24 ***EWSR1*** 22q12
Adenocarcinoma de próstata	(7:21)(p22;q22) (17:21)(p21;q22)	*TMPRSS2* (21q22.3) *ETV1* (7p21.2) *ETV4* (17q21)

*Los genes marcados en negrita participan en los reordenamientos múltiples.

tos de rotura precisos dentro del gen *MYC.* En la mayoría de las ocasiones, la translocación elimina secuencias reguladoras del gen *MYC* y las sustituye por regiones controladoras del gen *IGH,* que se expresa abundantemente por los linfocitos B. Las secuencias codificantes *MYC* permanecen intactas y la proteína MYC es expresada de forma constitucional en grandes cantidades. La presencia invariable de translocaciones *MYC* en los linfomas de Burkitt da testimonio de la importancia de la hiperactividad de *MYC* en la patogenia de este tumor.

Se conocen muchos otros ejemplos de translocaciones de oncogenes y *loci* de receptores de antígenos en los tumores linfoides. Para que ocurran estas (u otras) translocaciones, es necesario que se produzcan roturas simultáneas del ADN bicatenario en, al menos, dos lugares del genoma, y que los extremos libres del ADN se unan después, creando dos cromosomas nuevos. La mayoría de estos accidentes moleculares de las células linfoides ocurren supuestamente durante las tentativas de una recombinación normal del gen de los receptores de antígenos (que se dan en los progenitores de los linfocitos B y T) o en la recombinación con conmutación de clase (limitada a los linfocitos B maduros estimulados por los antígenos). No debe extrañar que los tumores con translocaciones de los genes de las inmunoglobulinas se originen siempre en los linfocitos B y que los tumores con translocaciones de los genes de los receptores de los linfocitos T se originen siempre en estas últimas. Los genes afectados varían, pero, al igual que con las translocaciones de *MYC,* el efecto neto es la sobreexpresión de algunas proteínas con actividad oncógena.

El *cromosoma Filadelfia,* característico de la LMC y de un subgrupo de leucemias linfoblásticas agudas de linfocitos B (v. capítulo 13), constituye el ejemplo prototípico de un reordenamiento cromosómico que crea un gen de fusión, codificador de una oncoproteína quimérica. En este caso, las dos roturas cromosómicas se sitúan dentro del gen *ABL* del cromosoma 9 y dentro del gen *BCR* (región de rotura de conglomerados) del cromosoma 22 (v. fig. 7-26). Luego, la unión no homóloga de los extremos causa una translocación recíproca, creando un gen oncógeno de fusión *BCR-ABL* en el cromosoma 22 derivado (el denominado cromosoma Filadelfia).

El gen de fusión *BCR-ABL* codifica una proteína quimérica BCR-ABL con actividad tirosina cinasa constitutiva. Aunque las translocaciones de la LMC y de las leucemias linfoblásticas agudas de linfocitos B (B-ALL) resulten citogenéticamente idénticas, la estructura de los genes de fusión *BCR-ABL* resultantes y de las proteínas codificadas por ellos suelen diferir ligeramente en estos dos tumores. Desde que se descubriera *BCR-ABL* en la LMC, se han descrito muchos otros oncogenes de fusión que codifican tirosina cinasas constitucionalmente activas en un amplio grupo de cánceres humanos. Como la BCR-ABL, estas proteínas de fusión estimulan las vías señalizadoras oncógenas y, en ocasiones, han resultado dianas de tratamientos eficaces.

Otros genes oncógenos de fusión codifican factores nucleares que regulan la transcripción o la estructura de la cromatina. A diferencia de lo que sucede en el caso de tirosina cinasas hiperactivas, no se conoce tanto sobre la función de las oncoproteínas nucleares. Una excepción con repercusiones clínicas importantes es una forma de leucemia llamada *leucemia promielocítica aguda* (LPMA). La LPMA casi siempre se asocia a una translocación recíproca entre los cromosomas 15 y 17, que produce un gen de fusión *PML-RARA* (fig. 7-41). Hoy se conoce bastante bien cómo opera este gen de fusión.

- El gen de fusión codifica una proteína quimérica que contiene parte de la proteína llamada PML y parte del receptor α del ácido retinoico (RARα). El RARα normal se une al ADN y activa la transcripción en presencia de retinoides. Entre los genes con respuesta a RARα se encuentran algunos que se necesitan para la diferenciación de los progenitores mieloides en neutrófilos.
- La oncoproteína PML-RARα tiene una afinidad disminuida por los retinoides, por lo que, en concentraciones fisiológicas, los retinoides no se unen a PML-RARα en grado significativo. En este estado «no ligado», conserva la capacidad de unión al ADN, pero, en lugar de activar la transcripción, la inhibe, reclutando represores de la transcripción. Esto interfiere la expresión de los genes necesarios para la diferenciación, causando un «apilamiento» de progenitores mieloides proliferantes que reemplazan los elementos normales de la médula ósea.
- Si se administran dosis farmacológicas, el ácido retinoico se une a PML-RARα y produce un cambio conformacional que desplaza los complejos represores y recluta otros complejos que activan la transcripción. Este intercambio vence el bloqueo de la expresión génica y hace que los progenitores mieloides neoplásicos se diferencien a neutrófilos y mueran, limpiando la médula en pocos días y fomentando la recuperación de la hematopoyesis normal.

Este tratamiento extraordinariamente eficaz es el primer ejemplo de *terapia diferenciadora,* en la cual se induce la diferenciación de las células tumorales inmortales hacia su progenie madura, que posee una vida limitada. Además, ha alentado los esfuerzos por desarrollar fármacos dirigidos contra otras oncoproteínas nucleares, a pesar de la dificultad inherente a este problema.

Deleciones. Las deleciones cromosómicas representan otra anomalía estructural muy prevalente en las células tumorales. La deleción de regiones específicas de cromosomas se asocia a la pérdida de genes supresores de tumores concretos.

Como se comentó anteriormente, las deleciones del cromosoma 13q14, el lugar del gen *RB,* se asocian a retinoblastoma, y la deleción del gen supresor de tumores *VHL* del cromosoma 3p es un acontecimiento muy habitual en los carcinomas de células renales. La secuenciación actual de los genomas de las células cancerosas revelará, sin duda, muchos más ejemplos

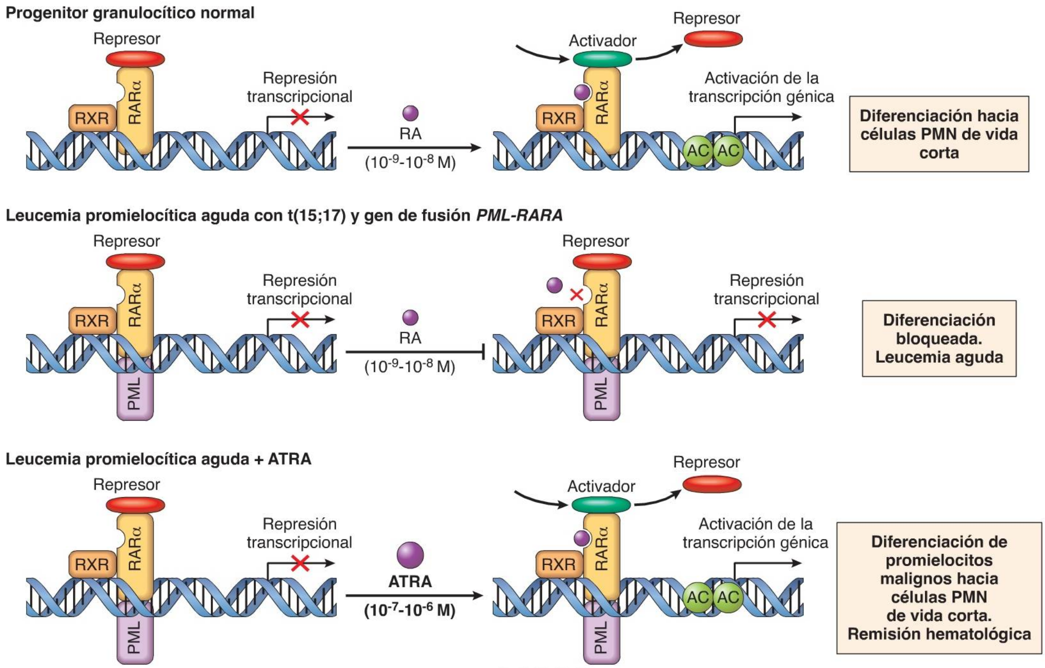


Figura 7-41 Patogenia molecular de la leucemia promielocítica aguda y base de la respuesta al ácido todo-*trans* retinoico (ATRA). PMN, polimorfonucleares; RA, ácido retinoico; RXR, pareja de unión de la RARa normal y de la proteína de fusión PML-RARa codificada por un gen quimérico creado por la translocación (15;17) en la leucemia promielocítica aguda.

de deleción de genes supresores de tumores, así como pequeñas inserciones del ADN de un sitio a otro. Hay que recordar que no todas las deleciones producen la pérdida de la función génica; algunas activan los oncogenes a través de los mismos mecanismos que las translocaciones cromosómicas. Así, cerca del 25% de las leucemias linfoblásticas agudas de linfocitos T tienen pequeñas deleciones del cromosoma 1, que yuxtapone el protooncogén *TAL1* a un promotor activo cercano, determinando una sobreexpresión del factor de transcripción TAL1. De manera análoga, las deleciones del cromosoma 5 de un subgrupo de cánceres pulmonares producen un gen de fusión oncógeno *EML4-ALK,* que codifica una tirosina cinasa constitucionalmente activa. Es probable que se descubran deleciones más «crípticas» activadoras de oncogenes a través de la secuenciación profunda del genoma canceroso.

Amplificación génica. La sobreexpresión de oncogenes también puede obedecer a la reduplicación y amplificación de sus secuencias de ADN. Esta amplificación produce hasta varios centenares de copias del oncogén en el linfocito T. En algunas ocasiones, los genes amplificados causan cambios cromosómicos que se detectan con el microscopio. Se observan dos patrones que se excluyen mutuamente: 1) pequeñas estructuras extracromosómicas múltiples, denominadas partículas *dobles diminutas,* y 2) *regiones de tinción homogénea.* Estas últimas se deben a la inserción de los genes amplificados en nuevos lugares cromosómicos, que a veces se hallan alejados de la ubicación normal del oncogén en cuestión. Las regiones cromosómicas afectadas carecen del patrón normal de bandas de tinción clara y oscura, y aparecen homogéneas en los cariotipos (v. fig. 7-27). Desde una perspectiva clínica, las amplificaciones más importantes son las de *NMYC* en el neuroblastoma y las de *ERBB2* en los cánceres de mama. El *NMYC* se amplifica en un 25 al 30% de los neuroblastomas, y su amplificación conlleva mal pronóstico. La amplificación del *ERBB2* se observa en un 20% de los cánceres de mama. Como ya se ha indicado, el tratamiento con anticuerpos dirigidos contra el receptor de HER2, codificado por *ERBB2,* constituye un tratamiento eficaz de este subgrupo molecular de cánceres de mama.

Cromotripsis. La extensión real de los reordenamientos cromosómicos en el cáncer se está empezando a conocer ahora, gracias a la secuenciación de todo el genoma de la célula cancerosa, que permite una «reconstrucción» extensa de los cromosomas a partir de las secuencias del ADN. La secuenciación genómica ha revelado no solo muchos reordenamientos simples (p. ej., pequeñas deleciones, duplicaciones o inversiones) que no se detectaban con los métodos anteriores, sino también «catástrofes» cromosómicas más espectaculares, llamadas *cromotripsis* (literalmente, devastación cromosómica). La cromotripsis se da en el 1-2% de todos los cánceres y se ve hasta en el 25% de los osteosarcomas y otros cánceres óseos, así como con una frecuencia bastante alta en los gliomas. Al parecer, obedece a un único acontecimiento, por el que se producen de docenas a centenares de roturas cromosómicas en parte o en la totalidad de un solo cromosoma o de varios. La génesis de esta rotura se desconoce, pero las células afectadas activan los mecanismos reparadores del ADN, que «cosen» los fragmentos de manera aleatoria, dando origen a muchos

reordenamientos cromosómicos y determinando también la pérdida de algunos segmentos cromosómicos. Se ha formulado la hipótesis de que estos acontecimientos catastróficos activan simultáneamente al azar los oncogenes e inactivan los supresores tumorales, lo que aceleraría la carcinogenia.

CONCEPTOS CLAVE

Lesiones genéticas en el cáncer

- Las células tumorales pueden adquirir diversos tipos de mutaciones oncógenas, entre ellos mutaciones puntuales y otras anomalías cromosómicas no aleatorias, del tipo de translocaciones, deleciones y amplificaciones génicas.
- Las translocaciones equilibradas contribuyen a la carcinogenia por la sobreexpresión de los oncogenes o la producción de nuevas proteínas de fusión con una capacidad señalizadora modificada. Las deleciones suelen producir una pérdida de la función de los genes supresores de tumores y, en ocasiones, activan los protooncogenes. La amplificación génica aumenta, por lo común, la expresión y la función de los oncogenes.
- La secuenciación genómica ha revelado numerosos reordenamientos «crípticos» (subcitogenéticos), sobre todo pequeñas deleciones e inserciones *(«indels»)*, y cromotripsis, en la que un cromosoma es «vapuleado» y después reensamblado de manera aleatoria.

Cambios epigenéticos

Los cambios epigenéticos tienen una función esencial en muchos aspectos del fenotipo maligno, como la expresión de los genes del cáncer, el control de la diferenciación y la autorrenovación, incluso la sensibilidad de la resistencia a los medicamentos. Como se expuso en el capítulo 1, «epigenético» alude a factores distintos de la secuencia del ADN que regula la expresión del gen (y, por tanto, el fenotipo celular). Recuerde que estos factores abarcan modificaciones de las histonas catalizadas por enzimas asociadas con los complejos reguladores de la cromatina; la metilación del ADN, una modificación creada por las metiltransferasas del ADN; y otras proteínas peor caracterizadas que regulan la alta organización del ADN (p. ej., bucles de los elementos potenciadores sobre los promotores del gen).

Desde hace más de un siglo se sabe que los núcleos de las células cancerosas presentan una forma anómala que (como ya se ha comentado antes) puede adoptar las variantes de hipercromasia, aglomeración de la cromatina o aclaramiento de la cromatina (la denominada cromatina nuclear vesiculosa). Estos aspectos modificados obedecen a alteraciones en la organización de la cromatina, cuya base no está todavía clara. Uno de los hallazgos más notables, derivados de la secuenciación de los genomas del cáncer, ha sido la identificación de numerosas mutaciones que afectan a genes que codifican proteínas epigenéticas reguladoras (tabla 7-9). En consecuencia, hoy se sospecha que este aspecto morfológico alterado de las células cancerosas refleja defectos genéticos adquiridos de factores que mantienen el epigenoma. De hecho, contamos ahora con métodos para realizar un estudio del epigenoma celular en todo el genoma, y ya se han empezado a detectar alteraciones epigenéticas extensas en cánceres, que se pueden dividir, a grandes rasgos, en estas categorías:

- **Silenciamiento de los genes supresores de tumores por hipermetilación local del ADN.** Algunas células cancerosas despliegan una hipermetilación selectiva de los promotores de los genes supresores de tumores que determina su silenciamiento transcripcional. De modo característico, la hipermetilación solo ocurre en un alelo y la función de la otra copia del gen supresor de tumores afectados desaparece por otro mecanismo, como una mutación puntual invalidante o una deleción. El *CDKN2A,* que, como recordará, es un *locus* complejo que codifica dos supresores tumorales, p14/ARF y p16/INK4a, que potencian la actividad de p53 y RB, respectivamente, constituye uno de los diversos ejemplos de gen supresor de tumores que se hipermetila en varios cánceres.
- **Cambios globales de la metilación del ADN.** Además de la hipermetilación local de los genes supresores de tumores, muchos tumores presentan patrones anómalos de metilación del ADN en sus genomas, a veces en forma de hipermetilación y otras de hipometilación. Los tumores que muestran, de manera habitual, una metilación anómala del ADN, como la leucemia mieloide aguda, presentan, en ocasiones, mutaciones de genes que codifican las metiltransferasas del ADN u otros factores que influyen en la metilación del ADN (v. tabla 7-9), lo que hace pensar que las alteraciones observadas tienen una base genética. La consecuencia potencial más evidente de los cambios globales en la metilación es una expresión diferente de varios genes, que se sobreexpresan o infraexpresan, en comparación con el estado normal, dependiendo de la naturaleza de los cambios locales. No obstante, además, cuando se manipulan ratones mediante ingeniería genética para que tengan genomas hipometilados, se aprecia una inestabilidad cromosómica; por consiguiente, la alteración en la metilación del ADN podría contribuir a la oncogenia por varias vías.
- **Cambios de las histonas.** Las células cancerosas presentan, a menudo, cambios de las histonas próximas a los genes que modifican la conducta celular. Como ocurre con los cambios en la metilación del ADN, en un número cada vez mayor de casos estas alteraciones revisten, al parecer, una base genética, achacable a mutaciones en las actividades de los complejos proteínicos que «escriben», «leen» y «borran» las marcas de las histonas o que colocan los nucleosomas sobre el ADN (v. tabla 7-9). Todavía no se conocen los detalles, pero es casi seguro que estas lesiones modifican de alguna manera la expresión de los conjuntos de genes que contribuyen al fenotipo maligno.

Tabla 7-9 Ejemplos de genes reguladores epigenómicos que mutan en el cáncer

Gen	Función	Tumor (frecuencia aproximada de la mutación)
DNMT3A	Metilación del ADN	Leucemia mieloide aguda (20%)
MLL1	Metilación de histonas	Leucemia aguda de los lactantes (90%)
MLL2	Metilación de histonas	Linfoma folicular (90%)
CREBBP/ EP300	Acetilación de histonas	Linfoma difuso de linfocitos B grandes (40%)
ARID1A	Posicionamiento del nucleosoma/remodelación de la cromatina	Carcinoma ovárico de células claras (60%), carcinoma endometrial (30-40%)
SNF5	Posicionamiento del nucleosoma/remodelación de la cromatina	Rumor rabdoide maligno (100%)
PBRM1	Posicionamiento del nucleosoma/remodelación de la cromatina	Carcinoma de células renales (30%)

Queda mucho por descifrar sobre el estado del «epigenoma» en algunos cánceres y sobre su contribución al estado maligno, pero merece la pena subrayar algunos aspectos de esta relación.

- La especificidad de estirpe de ciertos oncogenes y genes supresores de tumores posee una base epigenética. Usted habrá advertido ya que los supresores tumorales y las oncoproteínas se agrupan, a grandes rasgos, en dos categorías, los que se encuentran mutados o desregulados, de alguna otra manera, en muchos cánceres (p. ej., RAS, MYC, p53), y los que están mutados en un subgrupo restringido de tumores (p. ej., VHL en los carcinomas de células renales, APC en el carcinoma de colon) y, en consecuencia, poseen una restricción de estirpe. La estirpe o estado de diferenciación de la célula cancerosa, como la de las células normales, se genera a través de modificaciones epigenéticas que producen un patrón de expresión génica característico de ese tipo celular. Es evidente, por tanto, que los genes cancerosos con restricción de estirpe solo actúan dentro de contextos epigenéticos, en los que las dianas oncógenas esenciales están controladas por esos genes.
- El epigenoma constituye una diana terapéutica atractiva. Como el estado epigenético de la célula depende de modificaciones reversibles llevadas a cabo por enzimas (en general, dianas adecuadas de los fármacos), se ha suscitado un enorme interés por el desarrollo de medicamentos dirigidos contra los modificadores epigenómicos del cáncer y otras enfermedades. Los inhibidores de las desacetilasas de histonas, que borran la cromatina eliminando grupos acetilo de las histonas, están autorizados para su uso en determinados tumores linfoides, y los inhibidores de la metilación del ADN se emplean ahora para tratar tumores mieloides, en parte, con la idea de que estos fármacos reactiven los genes supresores de tumores. En este momento se están ensayando en estudios clínicos otros fármacos dirigidos contra redactores y lectores específicos de la cromatina.
- Los cánceres exhiben una heterogeneidad epigenética llamativa. De la misma manera que la inestabilidad genómica da lugar a heterogeneidad genética en el cáncer, se teme que los cánceres muestren, asimismo, una extensa heterogeneidad epigenética de una célula a otra del mismo tumor. Una de las consecuencias de esta heterogeneidad es la resistencia farmacológica. Así, las alteraciones epigenéticas pueden inducir resistencia de las células del cáncer de pulmón a los inhibidores de la señalización de los receptores de EGF. Si se eliminan estos inhibidores, las células del cáncer de pulmón revierten a su estado previo sensible al inhibidor. Cuando estas alteraciones están diseminadas, la plasticidad epigenética se suma a la heterogeneidad genética como una barrera más para la obtención de tratamientos curativos del cáncer.

ARN no codificantes y cáncer

Como se comentó en el capítulo 1, los micro-ARN (miARN) son pequeños ARN monocatenarios no codificantes, con una longitud aproximada de 22 nucleótidos, que median en la inhibición, específica de la secuencia, de la traducción del ARN mensajero (ARNm) a través de la acción de un complejo silenciador inducido por el ARN (RISC). Como los miARN controlan el crecimiento, la diferenciación y la supervivencia celulares normales, no debe sorprender su aportación a la oncogenia. En muchos cánceres se ha reconocido una expresión alterada de miARN, asociada en ocasiones a amplificaciones y deleciones de los *loci* miARN. La menor expresión de ciertos miARN aumenta la traducción de los miARM oncógenos; estos miARN realizan una actividad supresora de tumores. A la inversa, la sobreexpresión de otros miARN reprime la expresión de los genes supresores de tumores; estos miARN fomentan el desarrollo tumoral y se conocen a menudo como *onco-miARN*. Los ejemplos concretos de la contribución de los miARN al cáncer son numerosos; siguen los más conocidos:

- **Onco-miARN.** Se ha comprobado que el miARN-200 fomenta las transiciones de epitelio a mesénquima, que, al parecer, resultan esenciales para la invasión y las metástasis; el miARN-155, identificado originalmente en el sitio de las inserciones retrovíricas de los linfomas aviares, es sobreexpresado por muchos linfomas humanos de linfocitos B y regula al alza indirectamente un gran número de genes que fomentan la proliferación, incluido *MYC.*
- **miARN supresores de tumores.** Las deleciones de ciertos miARN supresores de tumores, como miARN-15 y miARN-16, constituyen algunas de las lesiones genéticas más habituales de la leucemia linfática crónica, un tumor frecuente de las personas mayores. En este sentido, parece que su pérdida ocasiona una regulación al alza de la proteína antiapoptósica BCL-2.
- **Propiedades supresoras de tumores de los factores que procesan el miARN.** El estudio de familias propensas a una serie inusitada de neoplasias, entre otros ciertos tumores raros de ovario y testículo, ha llevado inesperadamente a la detección de defectos germinales heterocigóticos de *DICER,* un gen que codifica una endonucleasa necesaria para el procesamiento y la producción de miARN funcionales. Por tanto, *DICER* es un gen supresor de tumores en ciertos contextos celulares. Todavía se desconoce si la función supresora de tumores de *DICER* proviene de su contribución al procesamiento de los miARN.

La participación de los miARN posiblemente constituya la punta del iceberg con relación a la función de los ARN no codificantes en el cáncer. Los análisis genómicos sistemáticos han revelado que más del 60% de los genomas se transcriben hacia ARN, la mayor parte de él no codificante y con una supuesta función reguladora (v. capítulo 1). Estos ARN no codificantes pertenecen a varias categorías: ARN que interacciona con *piwi* (ARNpi), el tipo más habitual de ARN pequeño no codificante, que (igual que los miARN) contribuye, al parecer, al silenciamiento génico postranscripcional; ARNsno, con importancia para la maduración del ARNr y el ensamblado de los ribosomas, y ARN largos no codificantes (ARNlinc), algunos de los cuales regulan la actividad de los «redactores» cromatínicos, factores que modifican las histonas y, por tanto, controlan la expresión génica. Las anomalías en la expresión de estos ARN reguladores se han implicado, asimismo, en diversas enfermedades humanas, incluido el cáncer, y es muy probable que aparezcan muchos más ejemplos de asociación con el cáncer.

Base molecular de la oncogenia en varias etapas

Dado que los tumores malignos han de adquirir varias «características» del cáncer, es lógico que el cáncer ocurra por la acumulación escalonada de diversas mutaciones que actúan de forma complementaria hasta producir el tumor completamente maligno. La idea de que los tumores malignos surgen después de una secuencia prolongada de acontecimientos se apoya en estudios epidemiológicos, experimentales y moleculares; el estudio de los oncogenes y de los genes supresores de tumores ha proporcionado una base molecular firme del concepto de la carcinogenia en varias etapas. La

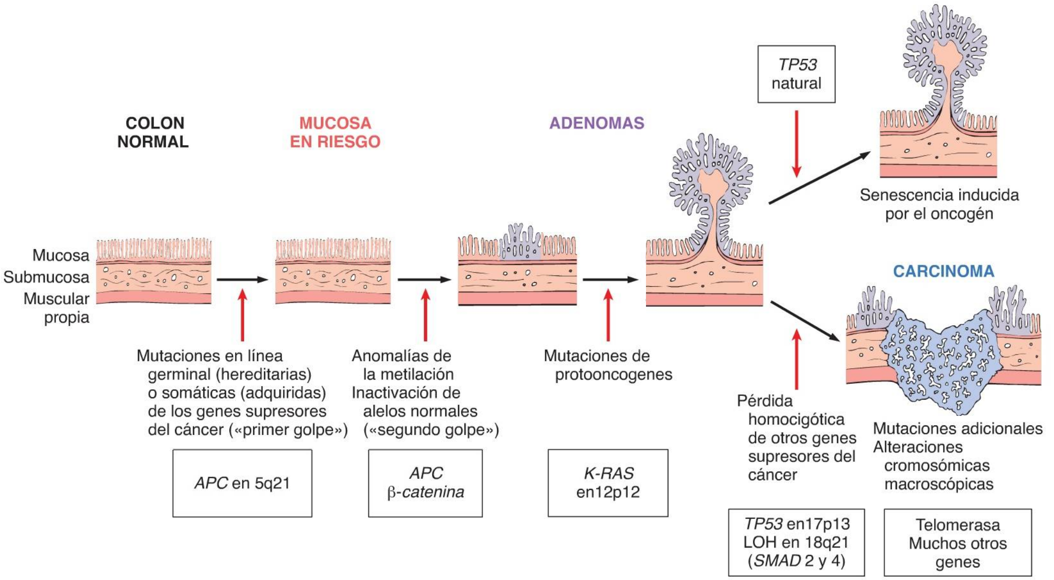


Figura 7-42 Modelo molecular de la evolución del cáncer colorrectal a través de la secuencia adenoma-carcinoma. Pese a que la mutación *APC* constituye un acontecimiento temprano, y la pérdida de *TP53* tardío, en el proceso oncógeno, la cronología de los demás cambios varía. Obsérvese, además, que un tumor concreto podría no mostrar todos estos cambios. *Parte superior derecha,* las células que adquieren la señalización oncógena sin perder *TP53* acaban entrando en una senescencia inducida por el oncogén. LOH, pérdida de heterocigosidad.

secuenciación extensa del genoma en los cánceres ha revelado desde un número tan bajo como 10 o más mutaciones en algunas leucemias, hasta varios miles de mutaciones en tumores originados tras la exposición crónica a carcinógenos, como los cánceres de pulmón asociados al consumo de cigarrillos. Es verdad que la presencia de varias mutaciones hace pensar que no basta con una sola mutación para producir un cáncer, pero, como ya se ha mencionado, suele resultar difícil averiguar qué mutaciones de un tumor resultan oncógenas y qué otras «pasajeras», es decir, no confieren ninguna ventaja al linfocito T.

Una respuesta más directa a la pregunta «¿cuántas mutaciones se necesitan para establecer un tumor completamente maligno?» proviene de las tentativas empíricas para transformar células humanas normales con diversas combinaciones de oncogenes, algunos derivados de virus transformantes (se describe más adelante). Así, por ejemplo, las células epiteliales humanas normales se pueden transformar mediante la siguiente combinación de episodios: 1) activación de RAS; 2) inactivación de la RB; 3) inactivación de la p53; 4) inactivación de la PP2A, una fosfatasa supresora de tumores que actúa como reguladora negativa de muchas vías señalizadoras, y 5) expresión constitutiva de la telomerasa. Las células portadoras de todas estas alteraciones son inmortales y producen tumores completamente malignos e invasivos, si se inyectan a ratones con inmunodeficiencia.

A diferencia de lo que sucede en el laboratorio, estos episodios probablemente jamás se dan de forma simultánea durante la génesis natural del cáncer humano, sino de manera escalonada. ¿Cuáles son las pruebas? Un ejemplo clásico de la adquisición progresiva del fenotipo maligno es el carcinoma de colon. Muchos de estos cánceres evolucionan a través de una serie de etapas que se reconocen morfológicamente: hiperplasia epitelial de colon, seguida de la formación de adenomas que aumentan paulatinamente de tamaño para finalmente experimentar una transformación maligna (v. capítulo 17). De hecho, los análisis moleculares de las proliferaciones en cada una de estas etapas indican que las lesiones precancerosas contienen menos mutaciones que los adenocarcinomas y revelan la tendencia a la adquisición de mutaciones concretas con la secuencia ilustrada en la figura 7-42. Según este esquema, la inactivación del gen supresor de tumores *APC* es lo primero que ocurre; luego sigue la activación de *RAS* y, por último, la pérdida del gen supresor de tumores de 18q y la pérdida de *TP53.* Si bien para la carcinogenia se requieren varias mutaciones, incluida la ganancia de oncogenes y la pérdida de supresores tumorales, no parece que la secuencia temporal precisa de las mutaciones sea fija, sino que varía de un órgano a otro y de un tipo de tumor a otro.

Existen también pruebas similares de una progresión escalonada de otras lesiones precursoras conocidas hacia cánceres epiteliales, por ejemplo, las displasias del cuello uterino, las hiperplasias del endometrio o la evolución del cáncer oral. En los próximos capítulos se describirán estos ejemplos.

Agentes cancerígenos e interacciones celulares

Hace más de 200 años, el cirujano londinense Sir Percival Pott atribuyó correctamente el cáncer de la piel escrotal de los deshollinadores a la exposición crónica al hollín. A partir de esta observación, el gremio danés de deshollinadores exigió que sus miembros se bañaran a diario. Desde entonces, ¡ninguna medida de salud pública ha cosechado tanto éxito para controlar un cáncer! Posteriormente, se ha comprobado que centenares de sustancias químicas resultan cancerígenas para los

animales. Algunos de los principales agentes se presentan en la tabla 7-10.

Etapas de la carcinogenia química

Como ya se comentó, la carcinogenia es un proceso que discurre en varias etapas, lo que resulta fácil de comprobar en modelos empíricos de carcinogenia química, donde se describieron por primera vez las etapas de iniciación y progresión del cáncer. Los experimentos clásicos que separaron la iniciación y promoción se llevaron a cabo en la piel de ratones (fig. 7-43), y revelaron los siguientes conceptos relacionados con la secuencia de iniciación y promoción:

- **La iniciación** se debe a la exposición de las células a una dosis suficiente de una sustancia cancerígena; la célula iniciada se altera y puede originar un tumor. Sin embargo, la iniciación no basta para que se forme el tumor (v. fig. 7-43, grupo de tratamiento 1).
- **La iniciación produce un daño permanente del ADN (mutación); por eso, es un suceso rápido e irreversible y tiene «memoria».** De aquí que los tumores se produzcan tras una sola aplicación del iniciador, incluso si se demora durante varios meses la aplicación del agente promotor (v. fig. 7-43, grupo de tratamiento 3).
- **Los promotores pueden hacer que surjan tumores a partir de células iniciadas, pero, por sí solos, no son capaces de producirlos.** Es más, cuando el agente promotor se aplica antes, y no después del iniciador, no aparecen tumores (v. fig. 7-43, grupo de tratamiento 4). Esto indica que, contrariamente a los efectos de los iniciadores, los cambios celulares resultantes de la aplicación de promotores no afectan directamente al ADN y son reversibles. Como se expone más adelante, los promotores potencian la proliferación de las células iniciadas, efecto que contribuye a la adquisición de nuevas mutaciones.

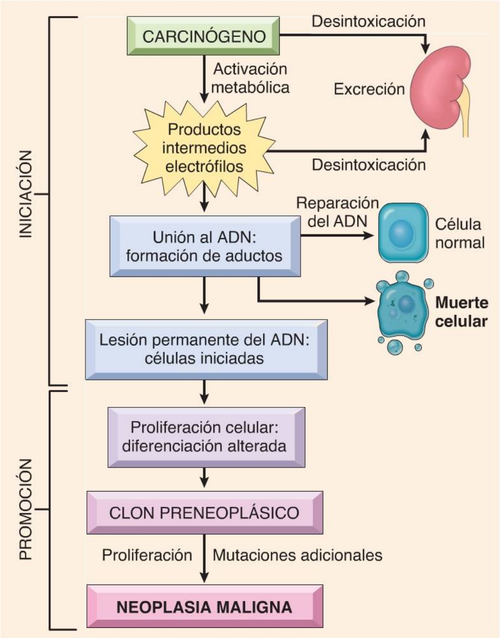


Figura 7-44 Esquema general de los acontecimientos de la oncogenia química. Recuérdese que los promotores producen una expansión clonal de la célula iniciada, es decir, un clon preneoplásico. La proliferación ulterior inducida por el promotor u otros factores hace que se acumulen nuevas mutaciones y surja un tumor maligno.

Aunque los conceptos de iniciación y promoción provengan, en gran parte, de experimentos de inducción de cáncer de piel en los ratones, representan también conceptos útiles para examinar la importancia de ciertos factores en el cáncer humano. Después de este breve repaso, se examinará la iniciación y promoción con más detalle (fig. 7-44). Todos los cancerígenos químicos iniciadores son electrófilos sumamente reactivos (poseen átomos con deficiencia de electrones) que pueden reaccionar con sitios nucleófilos (ricos en electrones) de las células. Sus objetivos son el ADN, el ARN y las proteínas, y, en ocasiones, estas interacciones producen la muerte celular. Es evidente que la iniciación inflige un daño no letal al ADN, que no se puede reparar. La célula mutada transmite, a continuación, las lesiones del ADN a las células hijas. Las sustancias químicas que inician la carcinogenia se pueden clasificar en dos categorías: de acción directa y de acción indirecta.

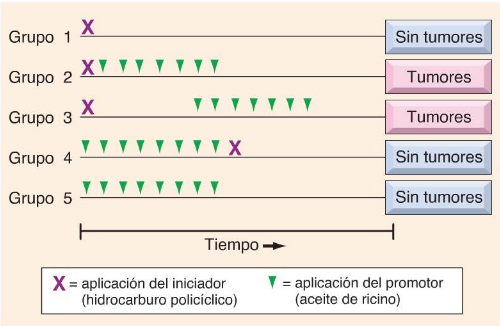


Figura 7-43 Experimentos que demuestran las fases de iniciación y promoción de la oncogenia en los ratones. Grupo 2: aplicación repetida del promotor en intervalos quincenales durante varios meses. Grupo 3: aplicación diferida del promotor durante varios meses y luego aplicación quincenal.

Carcinógenos de acción directa

Los carcinógenos de acción directa no requieren su conversión metabólica para actuar. La mayoría son carcinógenos débiles, pero algunos revisten importancia porque se usan como quimioterápicos (p. ej., alquilantes). Resulta paradójico que, en algunos casos, estas sustancias hayan curado, controlado o demorado con éxito la recidiva de ciertos tipos de cáncer (p. ej., leucemia, linfoma y carcinoma de ovario) para producir más tarde un segundo cáncer, habitualmente una leucemia mieloide aguda. El riesgo del cáncer inducido es bajo, pero su existencia obliga a un uso cabal de estas sustancias.

Carcinógenos de acción indirecta

Esta denominación alude a sustancias químicas que precisan una conversión metabólica para transformarse en carcinógenos activos; el producto cancerígeno del metabolismo se denomina *carcinógeno definitivo.* Algunos de los carcinógenos químicos indirectos más potentes (hidrocarburos policíclicos)

están presentes en combustibles fósiles. Otros, como el benzo*[a]*pireno (componente activo del hollín, que Pott demostró que era cancerígeno), se forman durante la combustión a alta temperatura del tabaco de los cigarrillos y se hallan implicados en la etiopatogenia del cáncer pulmonar. Los hidrocarburos policíclicos también pueden producirse a partir de grasas animales durante el asado (incluso a la parrilla) de carnes, y están presentes en carnes y pescados ahumados. Los principales productos activos de muchos hidrocarburos son epóxidos, que forman aductos (productos de aducción) covalentes con moléculas celulares, principalmente el ADN, pero también con el ARN y las proteínas.

Las aminas aromáticas y los colorantes azoicos son otro grupo de carcinógenos de acción indirecta muy utilizados en otras épocas en las industrias de colorantes anilínicos y gomas. La tabla 7-10 enumera muchos otros carcinógenos ocupacionales.

La mayoría de los carcinógenos químicos precisa una activación metabólica para transformarse en carcinógenos definitivos (v. fig. 7-44). Algunas vías metabólicas inactivan (desintoxican) el procarcinógeno o sus derivados. Casi todos los carcinógenos conocidos son metabolizados por *monooxigenasas dependientes del citocromo P-450.* Los genes que codifican estas enzimas son polimorfos, y la actividad e inducibilidad de estas enzimas varía de forma considerable entre las personas (se describe más adelante en el capítulo 9). Como estas enzimas resultan esenciales para activar los procarcinógenos, la susceptibilidad a la carcinogenia depende, en parte, de las variantes polimorfas particulares que hereda la persona. Por eso, es posible evaluar el riesgo de cáncer de una persona concreta a través del análisis genético de estos polimorfismos enzimáticos.

El metabolismo de los hidrocarburos policíclicos aromáticos, como el benzo*[a]*pireno por el producto del gen P-450, *CYP1A1,* proporciona un ejemplo ilustrativo. Cerca del 10% de la población blanca posee una forma sumamente inducible de esta enzima que se asocia a un mayor riesgo de cáncer pulmonar entre los fumadores. Los fumadores de pocos cigarrillos con el genotipo *CYP1A1* sensible corren un riesgo siete veces mayor de cáncer de pulmón, en comparación con los fumadores con este genotipo permisivo. Hay que reconocer, no obstante, que no toda la variación en la activación o desintoxicación de los carcinógenos está genéticamente determinada. La edad, el sexo y el estado nutricional también influyen en la dosis interna de las sustancias tóxicas producidas y, en consecuencia, en el riesgo de aparición de cáncer en una persona concreta.

Tabla 7-10 Principales carcinógenos químicos

Carcinógenos de acción directa
Alquilantes
β-propiolactona
Dimetilsulfato
Diepoxibutano
Antineoplásicos (ciclofosfamida, clorambucilo, nitrosourea y otros)
Aciladores
1-acetil-imidazol
Dimetilcarbamilo cloruro
Procarcinógenos que requieren activación metabólica
Hidrocarburos aromáticos policíclicos y heterocíclicos
Benz*[a]*antraceno
Benzo*[a]*pireno
Dibenz*[a,h]*antraceno
3-metilcolantreno
7,12-dimetilbenz*[a]*antraceno
Aminas aromáticas, amidas, colorantes azoicos
2-naftilamina (β-naftilamina)
Bencidina
2-acetilaminofluoreno
Dimetilaminoazobenceno (amarillo de mantequilla)
Hierbas naturales y productos microbianos
Aflatoxina B_1
Griseofulvina
Cicasina
Safrol
Nueces de betel
Otros
Nitrosamina y amidas
Cloruro de vinilo, níquel, cromo
Insecticidas, fungicidas
Bifenilos policlorados

Dianas moleculares de los carcinógenos químicos. Como la transformación maligna se debe a mutaciones, no debe extrañar que casi todas las sustancias químicas iniciadoras ataquen el ADN y sean mutágenas. No se conoce una única alteración asociada a la iniciación del cáncer, ni tampoco una predisposición aparente para que los iniciadores determinen mutaciones de genes concretos. Se cree que las mutaciones se producen en todo el genoma y que las células que, por azar, sufren el daño de los «sospechosos habituales», oncogenes y supresores tumorales como *RAS* y *TP53,* adquieren una ventaja selectiva potencial y corren riesgo de transformación ulterior.

Esto no quiere decir que las mutaciones inducidas por los carcinógenos sean totalmente aleatorias. Debido a su estructura química, ciertos carcinógenos interfieren de preferencia con determinadas secuencias o bases del ADN y ocasionan, por consiguiente, mutaciones agrupadas en «puntos calientes» o enriquecidas con determinadas sustituciones de bases. Un ejemplo ilustrativo de un carcinógeno químico asociado a un «punto caliente» mutacional es la *aflatoxina* B_1, una sustancia natural producida por ciertas cepas de mohos, llamados *Aspergillus. Aspergillus* crece sobre granos y frutos secos almacenados de forma inapropiada, y se observa una fuerte correlación entre la cantidad de este contaminante en los alimentos y la incidencia de hepatocarcinoma en regiones de África y del Lejano Oriente. Curiosamente, los hepatocarcinomas asociados a la aflatoxina B_1 tienden a mostrar una mutación concreta en *TP53,* una transversión G : C→T : A del codón 249 que determina el reemplazo de arginina por serina en la proteína p53. En cambio, las mutaciones de *TP53* ocurren pocas veces en los tumores hepáticos de regiones en las que no se da la contaminación por aflatoxina de los alimentos y son muy pocas las mutaciones del codón 249. Por razones análogas, los cánceres de pulmón asociados al tabaco representan una carga mutacional 10 veces mayor, por término medio, que los cánceres de pulmón de los no fumadores; este exceso de mutaciones se caracteriza por un poderoso sesgo hacia determinadas sustituciones de bases que producen los carcinógenos del humo de los cigarrillos (la proverbial «pistola tabáquica»). Cuando se sistematice la secuenciación de los genomas del cáncer, es probable que se descubran otras «improntas de los carcinógenos»; estas asociaciones resultarán útiles para los estudios epidemiológicos de carcinogenia química.

Otros carcinógenos potenciales de carácter laboral y doméstico son el cloruro de vinilo, el arsénico, el níquel, el cromo, los insecticidas, los fungicidas y los bifenilos policlorados. Por último, los nitritos usados como conservantes de los alimentos han suscitado inquietud, porque producen una nitrosilación de las aminas contenidas en los alimentos. Se sospecha que las nitrosaminas así formadas son cancerígenas.

Promoción de la carcinogenia química

Los promotores son sustancias químicas no mutágenas que, en cambio, estimulan la proliferación celular. Resulta más que evidente que, sin proliferación, no hay tumor. Si un tejido normalmente se encuentra quiescente, como el hígado, el agente iniciador puede producir el estímulo mitógeno. Así ocurre cuando el iniciador carcinógeno resulta tóxico y destruye un gran número de células, estimulando a continuación la regeneración de las células supervivientes. Sin embargo, en los sistemas empíricos clásicos, el potencial cancerígeno de los iniciadores solo se descubre tras la administración posterior de promotores (p. ej., ésteres de forbol, hormonas, fenoles y medicamentos), que, por definición, no producen tumores. La aplicación de promotores determina la proliferación y expansión clonal de las células iniciadas (mutadas). Después de su estímulo para proliferar, los subclones de células iniciadas experimentan varias mutaciones adicionales y, al final, aparece un clon canceroso con todas las características distintivas necesarias. Es probable que muchos factores, que contribuyen a la oncogenia humana, actúen también estimulando la proliferación, razón por la cual se pueden considerar conceptualmente promotores tumorales; entre los ejemplos se encuentran la estimulación estrogénica desinhibida del endometrio y de la mama, y los procesos inflamatorios crónicos asociados con la reparación tisular (p. ej., enfermedad inflamatoria intestinal, hepatitis crónica y esófago de Barrett).

CONCEPTOS CLAVE

Carcinogenia química

- Los carcinógenos químicos son grupos electrófilos muy reactivos que dañan directamente el ADN, produciendo mutaciones y, finalmente, cáncer.
- Las sustancias de acción directa no precisan una conversión metabólica para actuar como carcinógenos, pero las de acción indirecta no actúan hasta que se transforman en el carcinógeno definitivo por las vías metabólicas endógenas. De ahí que los polimorfismos de las enzimas endógenas, como las del citocromo P-450, influyan en la carcinogenia.
- Tras la exposición de una célula a un mutágeno o a un iniciador, la oncogenia se potencia por exposición a los promotores, que estimulan una proliferación de las células mutadas.
- Son ejemplo de carcinógenos humanos las sustancias de acción directa (p. ej., alquilantes utilizados para la quimioterapia), las de acción indirecta (p. ej., benzo*[a]*pireno, colorantes azoicos, aflatoxina) y los promotores o sustancias que producen hiperplasias patológicas del endometrio o una actividad regenerativa en el hígado.

Carcinogenia de la radiación

La energía radiante, en forma de rayos ultravioleta de la luz solar o como radiación electromagnética ionizante y articulada, resulta cancerígena. La luz ultravioleta contribuye, sin duda, a los cánceres de piel, y la exposición a la radiación ionizante por razones médicas o laborales, accidentes en centrales nucleares o detonaciones de bombas atómicas ha ocasionado diversos tipos de cánceres. Pese a que la contribución de la radiación a la carga humana total del cáncer probablemente sea pequeña, la latencia perfectamente conocida del daño causado por la energía radiante y su efecto acumulativo exigen períodos extremadamente largos de observación y dificultan una evaluación de su significado pleno. El aumento en la incidencia del cáncer de mama entre las mujeres expuestas, en su infancia, a ensayos de la bomba atómica se detectó varios decenios después. La incidencia alcanzó un máximo durante 1988-1992 y luego disminuyó. Más aún, los posibles efectos aditivos o sinérgicos de la radiación, sumados a otros factores potencialmente cancerígenos, aportan otra dimensión a este cuadro.

Radiaciones ultravioleta

La exposición a las radiaciones ultravioleta derivadas del sol, en particular de las personas de piel clara, comporta una mayor incidencia de carcinoma epidermoide, carcinoma basocelular y melanoma de la piel. La magnitud del riesgo depende del tipo de radiación ultravioleta, la intensidad de la exposición y la cantidad del «manto protector» de melanina de la piel, que absorbe la luz. Las personas de origen europeo, con una piel clara, que se quema una y otra vez tras exponerse al sol y que se resiste al bronceado, presentan una de las incidencias más altas de cánceres de piel (melanomas, carcinomas epidermoides y carcinomas basocelulares) del mundo, si residen en zonas que reciben mucha luz solar (p. ej., Queensland, Australia, regiones cercanas al ecuador). Los cánceres de tipo distinto del melanoma de la piel se asocian a la exposición total acumulada a la radiación ultravioleta, mientras que los melanomas se asocian a una exposición intensa intermitente, por ejemplo, a baños solares. La franja ultravioleta del espectro solar se puede dividir en tres intervalos de longitud de onda: las radiaciones ultravioleta A (320-400 nm), las B (280-320 nm) y las C (200-280 nm). De todas ellas, las radiaciones B son las que, al parecer, inducen los cánceres de la piel. Las radiaciones C, aunque poseen un efecto mutágeno potente, no se consideran relevantes, ya que son filtradas por la capa de ozono que rodea la tierra (de ahí la preocupación sobre la disminución de esta capa).

La carcinogenia de la luz ultravioleta B se debe a la formación de dímeros pirimidínicos en el ADN. Si el ADN absorbe la energía de un fotón de luz ultravioleta, el resultado es una reacción química que produce un entrecruzamiento covalente de bases de pirimidina, en particular de residuos adyacentes de timidina en la misma hebra de ADN. Esto distorsiona la hélice del ADN e impide el emparejamiento correcto del dímero con las bases de la hebra opuesta de ADN. Los dímeros de pirimidina son reparados por la vía de reparación por escisión de nucleótidos. Esta vía tiene cinco etapas, y en las células de los mamíferos en este proceso pueden participar 30 proteínas o más. Se cree que la exposición excesiva al sol desborda la capacidad de la vía reparadora por escisión de nucleótidos y que entran en escena mecanismos reparadores del ADN sin plantilla, propensos a los errores, que proporcionan la supervivencia de la célula a costa de mutaciones genómicas, las cuales, en ocasiones, provocan el cáncer. La importancia de la vía reparadora del ADN por escisión de nucleótidos se ilustra de forma muy gráfica por la elevada frecuencia de cánceres entre personas con el trastorno hereditario *xerodermia pigmentaria* (ya comentada). La contribución de la exposición ultravioleta al melanoma suscita cierta controversia. Sin embargo, la secuenciación reciente de

los genomas del melanoma ha revelado multitud de mutaciones que se originan, en principio, de una reparación sin plantilla de los dímeros pirimidínicos, propensa a los errores, lo que subraya la idea de que la exposición solar tiene una función etiológica importante para este cáncer potencialmente letal.

Radiación ionizante

Las radiaciones electromagnéticas (rayos X, rayos γ) y las partículas (partículas α, partículas β, protones, neutrones) son todas cancerígenas. La evidencia es tan abrumadora que basta con algunos ejemplos. Muchas personas pioneras en el uso de los rayos X sufrieron cánceres en la piel. Los mineros de elementos radiactivos de Europa central y de las Montañas Rocosas de EE. UU. tienen una incidencia de cáncer de pulmón 10 veces mayor que el resto de la población. El seguimiento de los supervivientes de las bombas atómicas que cayeron sobre Hiroshima y Nagasaki es muy revelador. Al principio, se produjo un aumento llamativo de la incidencia de ciertos tipos de leucemia tras un período de latencia media de unos 7 años. Luego, aumentó la incidencia de muchos tumores sólidos con una latencia más larga (p. ej., carcinomas de mama, colon, tiroides y pulmón). En la actualidad, con la extensión del uso de la tomografía computarizada (TC), los niños sometidos a dos o tres TC corren un riesgo triple de leucemia, y los que se han sometido a 5 o 10 exploraciones de TC, un riesgo triple de tumores cerebrales, hechos que suscitan enorme preocupación. El riesgo global para los niños es muy bajo (aproximadamente una leucemia y un tumor cerebral más cada 10 años por cada 10.000 TC), pero, aun así, subraya la necesidad de minimizar todo lo posible la exposición radiactiva.

Existe una jerarquía de vulnerabilidad de los diferentes tejidos a los cánceres inducidos por la radiación en el ser humano. Los más habituales son las leucemias mieloides (tumores de los granulocitos y sus precursores; v. capítulo 13). Les sigue de cerca el cáncer de tiroides, pero solo entre los jóvenes. Dentro de la categoría intermedia se sitúan los cánceres de mama, pulmones y glándulas salivales. En cambio, la piel, los huesos y el tubo digestivo son bastante resistentes a las neoplasias inducidas por la radiación, pese a que las células epiteliales del tubo digestivo sean vulnerables a los efectos agudos y citolíticos de la radiación, y la piel constituya «la primera línea de defensa» frente a todas las radiaciones externas. Con todo, el médico no debe olvidar algo: prácticamente cualquier célula se puede transformar en cancerosa tras una exposición suficiente a la energía radiante.

CONCEPTOS CLAVE

Carcinogenia de la radiación

- La radiación ionizante produce una rotura, translocaciones y, con menos frecuencia, mutaciones puntuales de los cromosomas, que determinan daño genético y carcinogenia.
- Los rayos ultravioleta inducen la formación de dímeros de pirimidina dentro del ADN, que causan mutaciones. Así pues, las radiaciones ultravioleta pueden causar carcinomas epidermoides y melanomas de la piel. Los sujetos con defectos en la reparación de los dímeros de pirimidina padecen la xerodermia pigmentaria y corren un riesgo muy alto.
- La exposición a la radiación durante las técnicas de imagen, como la TC, comporta un aumento pequeñísimo, pero mensurable, del riesgo de cáncer en la infancia.

Carcinogenia microbiana

Muchos virus ARN y ADN han resultado oncógenos para animales tan dispares como ranas y primates. Pese a un escrutinio intenso, tan solo algunos virus se han vinculado, sin embargo, con el cáncer humano. Esta exposición se centrará en los virus oncógenos humanos y también en la importancia de la bacteria *Helicobacter pylori* para el cáncer de estómago.

Virus ARN oncógenos

Virus de la leucemia humana de linfocitos T de tipo 1. Aunque el estudio de los retrovirus animales ha arrojado mucha luz sobre la base molecular del cáncer, solo un retrovirus humano, el virus de la leucemia humana de linfocitos T de tipo 1 (HTLV-1), se ha visto implicado de manera sólida en la patogenia del cáncer humano.

El HTLV-1 produce *la leucemia/linfoma de linfocitos T del adulto* (ATLL), un tumor endémico en ciertas regiones de Japón, la cuenca del Caribe, Sudamérica y África, y con una incidencia esporádica en el resto de los lugares, incluidos EE. UU. Se calcula que, en todo el mundo, hay entre 15 y 20 millones de personas afectadas por el HTLV-1. Como ocurre con el virus de la inmunodeficiencia humana, que produce el sida, el HTLV-1 muestra tropismo por los linfocitos T CD4+ y, en consecuencia, esta subpoblación de linfocitos T es la diana principal para la transformación neoplásica. La infección humana precisa de la transmisión de los linfocitos T infectados a través del coito, los hemoderivados o la lactancia materna. La leucemia aparece tan solo en un 3 al 5% de los sujetos infectados, habitualmente tras una latencia larga de 40 a 60 años. Una elevada fracción de leucemias expresa en el factor de transcripción FoxP3, un marcador de los linfocitos T reguladores (Treg) que actúa disminuyendo la respuesta inmunitaria. Se ha formulado la hipótesis de que la expansión neoplásica de estos linfocitos T reguladores en la ATLL podría explicar la propensión de los pacientes afectados a las infecciones oportunistas, una causa frecuente de muerte.

Son pocas las dudas que existen acerca de que para la leucemogenia se precisa una infección de los linfocitos T por el HTLV-1, si bien no se conocen con certeza los mecanismos moleculares de esta transformación. A diferencia de algunos retrovirus murinos, la HTLV-1 no contiene ningún oncogén y no se ha descubierto ninguna integración uniforme próxima a ningún protooncogén. Sin embargo, la integración vírica en las células leucémicas muestra un patrón clonal. En otras palabras, pese a que el lugar de la integración vírica en los cromosomas del anfitrión sea aleatorio (el ADN del virus se detecta en ubicaciones diferentes en los distintos cánceres), el sitio de integración es el mismo dentro de todas las células de un mismo cáncer. Esto no ocurriría si el HTLV-1 actuara como mero pasajero, infectando a las células después de su transformación; más bien, indica que el HTLV-1 debe estar presente en el momento de la transformación, lo que lo sitúa en la «escena del delito».

El genoma del HTLV-1 contiene las regiones de repeticiones terminales largas *gag, pol* y *env,* características de todos los retrovirus, pero, a diferencia de otros virus de las leucemias, posee otro gen denominado *tax.* **Algunos aspectos de la actividad transformadora del HTLV-1 se atribuyen a Tax,** la proteína producto de este gen. La Tax es esencial para la replicación de los virus, porque estimula la transcripción del ARN vírico a partir de la repetición terminal larga 5′. Sin embargo, la Tax también altera la transcripción de algunos genes de la célula anfitrión e interacciona con ciertas proteínas señaliza-

doras de la célula anfitrión. Al hacerlo, la Tax contribuye a la adquisición de ciertos rasgos típicos del cáncer, como estos:

- **Aumento de la señalización favorecedora del crecimiento y de la supervivencia celular.** La Tax interactúa con la PI3K y estimula, a continuación, la AKT; como se comentó antes, estas cinasas participan en la cascada que fomenta la supervivencia celular, y también alteraciones metabólicas favorecedoras del crecimiento celular. La Tax también regula al alza directamente la expresión de la ciclina D2 y reprime la expresión de varios inhibidores de CDK; estas modificaciones inducen una progresión del ciclo celular. Por último, la Tax puede activar el factor de transcripción NF-κB, que promueve la supervivencia de muchos tipos de células, entre ellos los linfocitos.
- **Aumento de la inestabilidad genómica.** La Tax también puede inducir inestabilidad genómica, al interferir en las funciones reparadoras del ADN e inhibir los puntos de regulación del ciclo celular activados por el daño del ADN. En consonancia con estos defectos, las leucemias asociadas al HTLV-1 suelen ser muy aneuploides.

Los pasos exactos que llevan hasta la aparición de la leucemia/linfoma de linfocitos T del adulto se desconocen, pero una posible explicación sería esta: la infección por el HTLV-1 determina una expansión de la población no maligna de células policlonales a través de los efectos estimulantes de la Tax sobre la proliferación celular. Los linfocitos T que proliferan corren más riesgo de mutar y de sufrir inestabilidad genómica por los efectos de la Tax y posiblemente también otros factores víricos. Esta inestabilidad facilita la acumulación de mutaciones y anomalías cromosómicas, y, en última instancia, la aparición de una población de linfocitos T neoplásicos monoclonales.

Virus ADN oncógenos

Como ocurre con los virus ARN, se han identificado virus ADN oncógenos que producen tumores en los animales. Entre los diversos ADN humanos, cinco (VPH, virus de Epstein-Barr [VEB], virus de la hepatitis B [VHB], poliomavirus en las células de Merkel y virus del herpes del sarcoma de Kaposi, también denominado herpes virus humano 8) se han visto implicados en la patogenia del cáncer humano. El poliomavirus de las células de Merkel se ha detectado en el carcinoma de células de Merkel y se describe en el capítulo 25. Los virus del herpes del sarcoma de Kaposi se exponen en los capítulos 6 y 11. Aunque el virus de la hepatitis C (VHC) no es un virus ADN, también se asocia a cáncer y se expone brevemente a continuación.

Virus del papiloma humano. Se conocen por lo menos 70 genotipos diferentes del VPH. Algunos de ellos (p. ej., 1, 2, 4 y 7) producen papilomas escamosos benignos (verrugas) en la especie humana. En cambio, los VPH de alto riesgo (p. ej., tipos 16 y 18) están implicados en la génesis de los carcinomas epidermoides del cuello uterino, de la región anogenital, y de la cabeza y cuello (sobre todo, en los tumores originados en la mucosa amigdalina). Estos cánceres son enfermedades de transmisión sexual provocados por el VPH. A diferencia de los cánceres de cuello uterino, las verrugas genitales tienen una capacidad baja de malignización y se asocian a VPH de bajo riesgo, sobre todo VPH-6 y VPH-11. Curiosamente, el genoma del VPH de las verrugas benignas se mantiene en una forma episómica no integrada, mientras que el genoma del VPH de los cánceres se integra dentro del genoma anfitrión, lo que indica que la integración del ADN vírico tiene importancia para la transformación maligna. Como ocurre con el HTLV-1, el lugar de integración vírica en los cromosomas del anfitrión es aleatorio, aunque el patrón de integración sea clonal. Las células en las que se integra el genoma vírico presentan una inestabilidad genómica significativamente mayor. Como el lugar de integración es aleatorio, no se observa una asociación uniforme con ningún protooncogén anfitrión. Más bien parece que la integración interrumpe el ADN vírico dentro del marco abierto de lectura E1/E2, lo que lleva a la pérdida del represor vírico E2 y a la sobreexpresión de las oncoproteínas E6 y E7. De hecho, **el potencial oncógeno del VPH se puede explicar, en gran parte, por las actividades de dos genes víricos que codifican E6 y E7** (fig. 7-45).

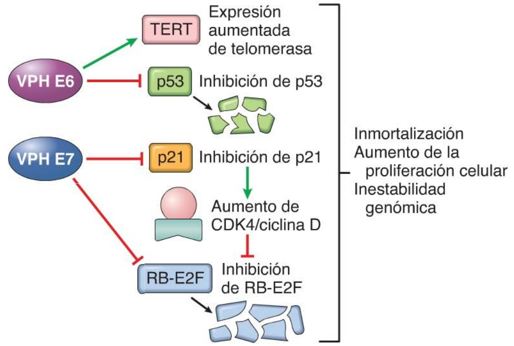


Figura 7-45 Efectos transformadores de las proteínas E6 y E7 del VPH. El efecto neto de las proteínas E6 y E7 del VPH es la inmortalización de las células y la eliminación de los frenos a la proliferación celular (v. fig. 7-29). TERT, subunidad catalítica de la telomerasa. (Modificado de Münger K, Howley PM: Human papillomavirus immortalization and transformation functions. Virus Res 2002;89:213-228.)

- **Actividades oncógenas de E6.** La proteína E6 se une a la p53 y media en su degradación, aparte de estimular la expresión de TERT, la subunidad catalítica de la telomerasa que, como recordará, contribuye a la inmortalización celular. La E6 de los VPH de alto riesgo tiene una afinidad mayor por la p53 que por la E6 de los VPH de bajo riesgo. Curiosamente, la interacción E6-p53 puede dar alguna pista sobre los polimorfismos y factores de riesgo para el cáncer de cuello uterino. El *TP53* humano es polimorfo en el codón 72, que codifica un residuo prolina o arginina en dicha posición. La variante p53 Arg72 es mucho más vulnerable a la degradación por la E6. No debe extrañar que las personas infectadas por un virus con el polimorfismo Arg72 tengan una mayor tendencia a sufrir carcinomas de cuello uterino.
- **Actividades oncógenas de la E7.** La proteína E7 tiene efectos que complementan los de la E6 y que se basan, todos ellos, en una aceleración de las células a través del punto de regulación del ciclo celular G_1/S. Se une a la proteína RB y desplaza los factores de transcripción de E2F normalmente secuestrados por la RB, activando la progresión del ciclo celular. Como ocurre con las proteínas E6 y p53, las proteínas E7 de los VPH de alto riesgo tienen una afinidad mayor por la RB que las proteínas E7 de los VPH de bajo riesgo. La E7 inactiva, asimismo, los inhibidores de la CDK p21 y p27. Por último, las proteínas E7 de los VPH de alto riesgo (tipos 16, 18 y 31) también se unen a las ciclinas E y A, y probablemente las activan.

En resumen, **los tipos de VPH de alto riesgo expresan proteínas oncógenas que inactivan los supresores tumorales, activan las ciclinas, inhiben la apoptosis y combaten la**

senescencia celular. De aquí que resulte lógico que las proteínas de VPH fomenten muchas de las características del cáncer. La primacía de la infección por el VPH en la patogenia del cáncer de cuello uterino se confirma por la eficacia de las vacunas frente al VPH para prevenir este tipo de cáncer. Sin embargo, la infección por el VPH no se basta, por sí sola, para causar el cáncer. Así, cuando se transfectan queratinocitos humanos con el ADN de los tipos 16, 18 o 31 de VPH *in vitro,* se inmortalizan, pero los animales de experimentación no generan tumores. La cotransfección con un gen *RAS* mutado determina una transformación maligna completa. Además de estos cofactores genéticos, es muy probable que el VPH actúe de concierto con factores ambientales, a saber, consumo de cigarrillos, infecciones microbianas coexistentes, carencias alimentarias y cambios hormonales, factores todos ellos implicados en la etiopatogenia de los cánceres de cuello uterino. Un gran número de mujeres infectadas por el VPH erradican la infección a través de mecanismos inmunitarios, pero algunas, por motivos desconocidos, no lo hacen, quizá por algún tipo de anomalía inmunitaria adquirida, como la producida por una infección por el VIH. Como es lógico, las mujeres coinfectadas por el VPH de alto riesgo y el VIH presentan un alto riesgo de cáncer de cuello uterino.

Virus de Epstein-Barr. El VEB, miembro de la familia de los herpesvirus, está implicado en la patogenia de diversos tumores humanos: el linfoma de Burkitt en su variante africana; los linfomas de linfocitos B de las personas inmunodeprimidas (en particular, de aquellos infectados por el VIH o sometidos a un tratamiento inmunodepresor tras un trasplante de órganos o de médula ósea); un subgrupo de enfermedades de Hodgkin; los carcinomas nasofaríngeos y algunos gástricos, y formas raras de linfomas de linfocitos T y linfomas de linfocitos citolíticos naturales (NK). Los tumores que más se asocian al VEB son los derivados de los linfocitos B y el carcinoma nasofaríngeo; las demás neoplasias asociadas al VEB se exponen en otros lugares de esta obra.

El VEB infecta a los linfocitos B y probablemente a las células epiteliales de la orofaringe. El virus utiliza el receptor del complemento CD21 para adherirse a los linfocitos B e infectarlos. La infección de los linfocitos B es latente, es decir, no hay replicación vírica y no se destruyen las células. Sin embargo, los linfocitos B infectados de forma latente por el VEB expresan proteínas víricas que son capaces de propagarse de manera indefinida *in vitro* (inmortalización). La base molecular de la proliferación de linfocitos B inducida por el VEB es compleja, pero, como ocurre con otros virus, el «secuestro» de algunas vías de señalización normales contribuye. Uno de los genes de VEB, el de la proteína latente de la membrana 1 *(LMP-1),* actúa como oncogén, puesto que su expresión por ratones transgénicos induce linfomas de linfocitos B. La LMP-1 probablemente se comporta como un receptor de CD40 con actividad constitucional, un receptor esencial de las señales de las células tumorales auxiliares que estimulan el crecimiento de los linfocitos B (v. capítulo 6). La LMP-1 activa las vías de señalización NF-κB y JAK/STAT, y fomenta la supervivencia y proliferación de los linfocitos B, sucesos que ocurren de manera autónoma (es decir, sin linfocitos T ni otras señales externas) en los linfocitos B infectados por el VEB. Al mismo tiempo, la LMP-1 impide la apoptosis al activar la BCL2. En suma, el virus «pide prestadas» las vías normales de activación de los linfocitos B para expandir las reservas de células con una infección latente. Otro gen de VEB, *EBNA-2,* codifica una proteína nuclear que remeda un receptor Notch con actividad constitucional. La EBNA-2 transactiva varios genes del anfitrión, entre ellos los de la ciclina D y la familia de protooncogenes *SRC.* Además,

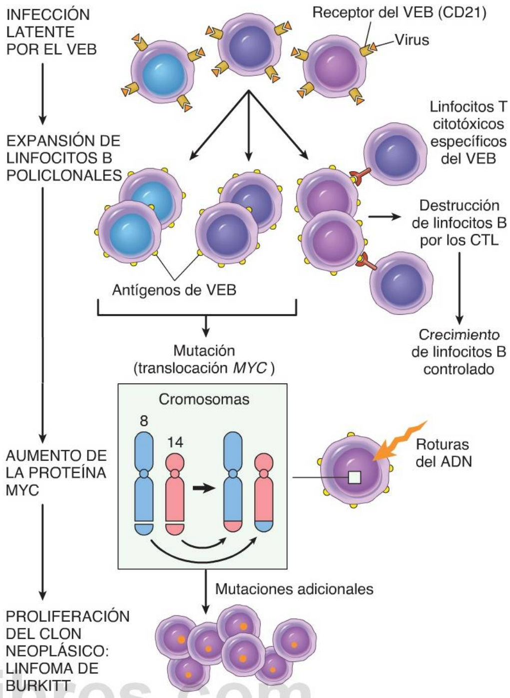


Figura 7-46 Posible evolución del linfoma de Burkitt inducido por el VEB.

el genoma de VEB contiene un gen que codifica una citocina vírica, vIL-10, que se «pide prestada» al genoma anfitrión. Esta citocina vírica impide que los macrófagos y los monocitos activen a los linfocitos T, y se precisa para la transformación de los linfocitos B dependiente de VEB. La proliferación de linfocitos B policlonales impulsada por el VEB entre personas con una inmunidad normal se controla con facilidad *in vivo,* y el sujeto puede permanecer asintomático o experimentar un episodio autolimitado de mononucleosis infecciosa (v. capítulo 8). La evasión del sistema inmunitario constituye, al parecer, una etapa esencial en la oncogenia asociada al VEB.

El ***linfoma de Burkitt*** es una neoplasia de linfocitos B de carácter endémico en África central y Nueva Guinea, regiones en las que representa el tumor pediátrico más frecuente. En todo el mundo existe una forma esporádica del mismo linfoma. La asociación entre el linfoma de Burkitt endémico y el VEB es muy fuerte (fig. 7-46):

- Más del 90% de los tumores africanos portan el genoma del VEB.
- El 100% de los pacientes presentan títulos elevados de anticuerpos frente a los antígenos de la cápside vírica.
- Los títulos de anticuerpos en el suero contra los antígenos de la cápside vírica se correlacionan con el riesgo de aparición del tumor.

Aunque el VEB esté íntimamente implicado en el origen del linfoma de Burkitt, según ciertas observaciones, han de sumarse otros factores. 1) La infección por el VEB no se limita a áreas geográficas donde se detecta el linfoma de Burkitt; de hecho, es un virus ubicuo que infecta prácticamente a todos

los seres humanos del mundo. 2) El genoma del VEB solo se descubre en un 15 al 20% de los pacientes con linfoma de Burkitt fuera de África. 3) Existen diferencias significativas entre los patrones de expresión de los genes víricos por las líneas de linfocitos B transformadas por el VEB (pero no oncógenas) y las células del linfoma de Burkitt. En concreto, las células del linfoma de Burkitt no expresan las proteínas LMP-1, EBNA-2 y otras proteínas del VEB que estimulan el crecimiento y la inmortalización de los linfocitos B.

Ante todo lo expuesto, ¿cómo es posible que el VEB contribuya a la génesis del linfoma de Burkitt endémico? En la figura 7-46 se indica una posibilidad. En aquellas regiones del mundo donde el linfoma de Burkitt tiene carácter endémico, las infecciones concomitantes, como el paludismo, alteran la inmunocompetencia y facilitan una proliferación sostenida de linfocitos B. Al final, la inmunidad de los linfocitos T dirigidos contra los antígenos del VEB, como EBNA-2 y LMP-1, elimina la mayoría de los linfocitos B infectados por el VEB, pero un número reducido de células regula a la baja la expresión de estos antígenos inmunógenos. Estas células persisten de forma indefinida, incluso si la inmunidad es normal. De esta población solo pueden surgir células linfomatosas si adquieren mutaciones específicas, en particular, translocaciones que activan el oncogén *MYC*. Debe señalarse que, en las zonas no endémicas, el 80% de los tumores no guarda relación con el VEB, si bien casi todos los tumores endémicos y esporádicos presentan la translocación t(8;14) y otras, que desregulan *MYC*. Así pues, pese a que los linfomas de Burkitt esporádicos sean desencadenados por mecanismos distintos del VEB, parecen seguir vías oncógenas similares.

En resumen, **en el caso del linfoma de Burkitt, parece que el VEB no tiene una misión oncógena directa, sino que actúa como mitógeno de los linfocitos B policlonales, sentando las bases para la adquisición de la translocación (8;14) y otras mutaciones que acaban produciendo el cáncer florido.** La infección por el VEB de la mayoría de las personas se controla fácilmente a través de una respuesta inmunitaria eficaz, y casi todas las personas infectadas permanecen asintomáticas o sufren una mononucleosis infecciosa autolimitada. En las regiones africanas, donde el linfoma de Burkitt resulta endémico, hay cofactores mal conocidos (p. ej., paludismo crónico) que quizá favorezcan la adquisición de otros sucesos genéticos —por ejemplo, t(8;14)—, determinantes de la transformación.

El VEB despliega una función más directa en los linfomas de linfocitos B VEB positivos de los enfermos inmunodeprimidos. Ciertas personas con sida o que reciben tratamiento inmunodepresor para prevenir el rechazo del aloinjerto desarrollan unos tumores de linfocitos B que contienen VEB, a menudo en varias localizaciones y dentro de tejidos extraganglionares, como el intestino o el sistema nervioso central. Se trata de proliferaciones policlonales al principio que, a veces, evolucionan hacia neoplasias monoclonales. A diferencia del linfoma de Burkitt, los tumores de los pacientes inmunodeprimidos expresan de manera uniforme la LMP-1 y la EBNA-2, que son proteínas antigénicas susceptibles de ser reconocidas por linfocitos T citotóxicos. Además, a diferencia del linfoma de Burkitt, no suelen mostrar translocaciones *MYC*. Estas proliferaciones potencialmente letales pueden someterse si mejora el estado inmunitario del anfitrión, como ocurre, a veces, al retirar la medicación inmunodepresora a los receptores de trasplantes.

El ***carcinoma nasofaríngeo*** también se asocia a la infección por el VEB. Este es un tumor endémico en el sur de China, en algunas regiones de África y en la población inuit del Ártico. A diferencia del linfoma de Burkitt, la totalidad de los carcinomas nasofaríngeos en todas las regiones del mundo contiene VEB. La estructura del genoma vírico es idéntica (clonal) en todas las células tumorales de una misma persona, lo que descarta la posibilidad de que la infección por el VEB suceda después del tumor. Los títulos de anticuerpos contra los antígenos de la cápside vírica están muy elevados y, en las regiones endémicas, los enfermos presentan anticuerpos IgA antes de que aparezca el tumor. La asociación uniforme entre el VEB y el carcinoma nasofaríngeo indica que el VEB contribuye de forma decisiva a la patogenia del tumor, pero (como ocurre con el linfoma de Burkitt) la distribución geográfica restringida indica la presencia de factores genéticos ambientales, o de ambos tipos, que también favorecen el cáncer. Contrariamente al linfoma de Burkitt, la LMP-1 es expresada por las células de los carcinomas nasofaríngeos y, como ocurre con los linfocitos B, activa la vía NF-κB. La NF-κB regula al alza, a su vez, la expresión de factores tales como VEGF, FGF-2, MMP9 y COX-2, que podrían resultar oncógenos.

La relación entre el VEB y la patogenia de la enfermedad de Hodgkin, otro tumor asociado a VEB, se comenta en el capítulo 13.

Virus B y C de la hepatitis. Los estudios epidemiológicos revelan claramente una estrecha asociación entre la infección por los virus B y C de la hepatitis y la aparición del cáncer de hígado (v. capítulo 18). Se calcula que del 70 al 85% de los hepatocarcinomas mundiales están producidos por una infección por los virus B (VHB) o C (VHC) de la hepatitis. El VHB tiene carácter endémico en los países del Lejano Oriente y de África; por esto, en estas regiones se detecta la incidencia máxima del hepatocarcinoma. A pesar de las pruebas epidemiológicas y empíricas convincentes, que incriminan al VHB y al VHC, el mecanismo oncógeno de acción de estos virus en el hígado no está totalmente aclarado. Los genomas del VHB y del VHC no codifican ninguna oncoproteína vírica y, pese a que el ADN del VHB se integra dentro del genoma humano, no se observa un patrón uniforme de integración en los hepatocitos. De hecho, **así como los efectos oncógenos del VHB y del VHC son multifactoriales, el efecto predominante parece consistir en una inflamación crónica de mediación inmunitaria y en la muerte de los hepatocitos que determina una regeneración y, con el paso del tiempo, el daño genómico.** Se sospecha, además, que, en el seno de una inflamación crónica no resuelta, como pueda ser una hepatitis vírica o una gastritis crónica causada por *H. pylori* (v. más adelante), la respuesta inmunitaria produzca una mala adaptación y fomente el tumor, en lugar de prevenirlo.

Como ocurre con cualquier tipo de lesión hepatocelular, la infección vírica crónica produce una proliferación compensadora de hepatocitos. Este proceso regenerativo se facilita y fomenta por multitud de factores de crecimiento, citocinas, quimiocinas y otras sustancias bioactivas, producidas por las células inmunitarias activadas; todas ellas fomentan la supervivencia celular, la remodelación tisular y la angiogenia (v. capítulo 3). Por otro lado, las células inmunitarias activadas producen otros mediadores, como especies reactivas del oxígeno, de carácter genotóxico y mutágeno. Un paso molecular clave parece ser la activación de la vía NF-κB de los hepatocitos en respuesta a mediadores derivados de las células inmunitarias activadas. La activación de la vía NF-κB dentro de los hepatocitos bloquea la apoptosis y permite que los hepatocitos en fase de división sufran un estrés genotóxico y acumulen mutaciones. Aunque este parezca el mecanismo predominante en la génesis del hepatocarcinoma inducido por los virus, el genoma del VHB también contiene genes que fomentan directamente la aparición de cáncer. Así, el gen de VHB conocido como *HBx* puede activar una serie de factores de transcripción y diversas vías de traducción de las señales.

Por otro lado, la integración del virus produce, a veces, cambios estructurales de los cromosomas que desregulan los oncogenes y los genes supresores de tumores.

Pese a que el VHC no sea un virus ADN, también se relaciona íntimamente con la patogenia del cáncer de hígado. Los mecanismos moleculares utilizados por el VHC están peor definidos que los del VHB. Aparte del daño hepatocítico crónico y de la regeneración compensatoria, ciertos componentes del genoma del VHC, como la proteína central *(core)* del VHC, pueden ejercer un efecto directo de carácter oncógeno, quizá activando algunas vías de traducción de las señales que fomentan el crecimiento.

Helicobacter pylori

Incriminada inicialmente como causa de úlcera péptica, *H. pylori* ha adquirido ahora la dudosa distinción de ser la primera bacteria calificada como cancerígena. De hecho, la infección por *H. pylori* está implicada en la génesis de los adenocarcinomas y linfomas gástricos.

El escenario en el que aparece el adenocarcinoma gástrico se parece al del cáncer de hígado inducido por los VHB y VHC, porque depende de una mayor proliferación de células epiteliales sobre un trasfondo de inflamación crónica. Como sucede en la hepatitis vírica, el medio inflamatorio contiene numerosos compuestos genotóxicos, como especies reactivas del oxígeno. Al principio ocurre una gastritis crónica, que se sigue de atrofia gástrica, metaplasia intestinal de las células de revestimiento, displasia y cáncer. Esta secuencia tarda varias décadas en completarse y solo se encuentra en un 3% de los pacientes infectados. Como ocurre con el VHB y el VHC, el genoma de *H. pylori* contiene también genes directamente implicados en la oncogenia. Las cepas asociadas a adenocarcinoma gástrico contienen, según se sabe, un «islote de patogenicidad» con el gen A asociado a la citosina *(CagA)*. A pesar de que *H. pylori* es una bacteria nada invasiva, *CagA* penetra en las células del epitelio gástrico y realiza diversos efectos, como el inicio en la cascada de señalización que remeda una estimulación desregulada de los factores de crecimiento.

Como ya se ha señalado antes, *H. pylori* comporta también un mayor riesgo de linfomas gástricos. Los linfomas gástricos se originan en los linfocitos B y, dado que estos tumores muestran algunas de las características de las placas de Peyer normales, a menudo se denominan linfomas del tejido linfático asociado a la mucosa o MALTomas (también se expone en los capítulos 13 y 17). La patogenia molecular no se termina de comprender, si bien intervienen, al parecer, factores específicos de la cepa de *H. pylori,* y factores genéticos del anfitrión, por ejemplo, polimorfismos en los promotores de las citocinas inflamatorias, como IL-1β y factor de necrosis tumoral (TNF). Se cree que la infección por *H. pylori* hace que aparezcan linfocitos T con reactividad a *H. pylori,* lo que, a su vez, estimula una proliferación de linfocitos B policlonales. Es posible que durante las infecciones crónicas se adquieran mutaciones actualmente desconocidas que otorgan a las células una ventaja para el crecimiento. Estas células crecerían hacia un «MALToma» monoclonal, que, aun así, seguiría dependiendo de la estimulación, por los linfocitos T, de las vías de los linfocitos B que activan el factor de transcripción NF-κB. En esta etapa, la erradicación de *H. pylori* mediante el tratamiento antibiótico «cura» el linfoma, al eliminar el estímulo antigénico de las células tumorales. Sin embargo, en etapas más avanzadas, quizá se adquieran mutaciones adicionales que determinan una activación constitucional de NF-κB. En este momento, el MALToma ya no requiere el estímulo antigénico de la bacteria para crecer y sobrevivir, sino que tiene la capacidad de extenderse hacia otros tejidos más allá del estómago.

CONCEPTOS CLAVE

Oncogenia vírica y bacteriana

HTLV-1: retrovirus endémico en Japón, el Caribe y regiones de Sudamérica y África que produce la leucemia/linfoma de células T del adulto.

- El HTLV-1 codifica la proteína vírica Tax, que, a su vez, activa las vías de señalización favorecedoras del crecimiento y de la supervivencia (PI3K/AKT, NF-κB), originando una expansión policlonal de linfocitos T.
- Tras una latencia prolongada (décadas), un porcentaje pequeño de personas infectadas por el HTLV-1 sufre una leucemia/linfoma de linfocitos T del adulto, tumor de las células CD4+ nacidas de una célula infectada por el HTLV-1, sin duda por la adquisición de nuevas mutaciones en el genoma de la célula anfitrión.

VPH: causa importante de verrugas benignas, cáncer de cuello uterino y cáncer orofaríngeo.

- Los tipos oncógenos de VPH codifican dos oncoproteínas víricas, la E6 y la E7, que se unen a la Rb y la p53, respectivamente, con gran afinidad, neutralizando su función.
- La aparición del cáncer se asocia a la integración del VPH al genoma anfitrión; para adquirir las características del cáncer se requieren mutaciones adicionales.
- Los cánceres inducidos por el VPH se previenen vacunando frente a los tipos de VPH de alto riesgo.

VEB: virus del herpes ubicuo implicado en la patogenia del linfoma de Burkitt, las leucemias de los linfocitos B de los pacientes con inmunodepresión de las células tumorales (infección por el VIH, receptores de trasplantes) y otros cánceres.

- El genoma del VEB alberga varios genes que codifican proteínas que desencadenan las vías de señalización de los linfocitos B; cuando actúan de forma concertada, estas señales constituyen inductores potentes del crecimiento y transformación de los linfocitos B.
- Si no ocurre ninguna inmunidad de linfocitos T, los linfocitos B infectados por el VEB pueden «proliferar» y convertirse en tumores de linfocitos B agresivos.
- Si la inmunidad de las células tumorales es normal, una pequeña fracción de pacientes infectados experimenta tumores de linfocitos B con positividad para VEB (linfoma de Burkitt, enfermedad de Hodgkin) o carcinomas (nasofaríngeo, carcinoma gástrico).

Virus de la hepatitis B y C: causan entre el 70 y el 85% de los hepatocarcinomas en todo el mundo.

- Los efectos oncógenos son multifactoriales; al parecer, el efecto predominante es la inflamación crónica de mediación inmunitaria, la lesión hepatocelular y la proliferación reparadora de los hepatocitos.
- La proteína HBx central *(core)* del VHB y del VHC puede activar las vías de traducción de las señales que contribuyen también a la oncogenia.

H. pylori: implicada en el adenocarcinoma gástrico y en el linfoma del tejido linfoide asociado a la mucosa (MALT).

- La patogenia de los cánceres de estómago inducidos por *H. pylori* es multifactorial e incluye la inflamación crónica y la proliferación reparadora de las células gástricas.
- Los genes patógenos de *H. pylori,* como *CagA,* también contribuyen, estimulando las vías de los factores de crecimiento.
- La infección crónica por *H. pylori* causa proliferaciones policlonales de linfocitos B que pueden originar un tumor monoclonal de linfocitos B (linfoma MALT) en el estómago, a consecuencia de la acumulación de mutaciones.

Aspectos clínicos de las neoplasias

La importancia de las neoplasias reside, en última instancia, en sus efectos sobre los pacientes. Aunque los tumores malignos resultan, como es natural, más peligrosos que los benignos, cualquier tumor, incluso si es benigno, puede causar morbimortalidad.

Efectos locales y hormonales

La localización es uno de los determinantes esenciales de los efectos clínicos de los tumores benignos y malignos. Los tumores pueden amenazar tejidos vitales y alterar su función, causar la muerte de los tejidos dañados y constituir un nido de infecciones. Un pequeño adenoma hipofisario (1 cm), pese a ser benigno y posiblemente no funcionante, puede comprimir y destruir la glándula normal circundante, causando un hipopituitarismo grave. Los cánceres que nacen dentro de una glándula endocrina o que metastatizan en ella producen insuficiencia endocrina al destruir la glándula. Las neoplasias del tubo digestivo, benignas y malignas, pueden obstruirlo conforme aumentan de tamaño. Rara vez, la neoplasia es impulsada (telescopada) por el movimiento peristáltico hacia un segmento ulterior, provocando una invaginación obstructiva (v. capítulo 17). Los síntomas producidos por el cáncer pueden (irónicamente) salvar la vida del paciente por su ubicación; los escasos supervivientes al cáncer de páncreas, por ejemplo, son aquellos cuyos tumores obstruyen «casualmente» la vía biliar en las fases tempranas de su evolución, motivando la aparición de ictericia y de otros síntomas en una etapa de la enfermedad en la que todavía resulta posible la curación quirúrgica.

Las neoplasias benignas y malignas, originadas en las glándulas endocrinas, pueden ocasionar problemas clínicos al producir hormonas. Esta actividad funcional es más característica de los tumores benignos que de los malignos, que a veces se encuentran tan poco diferenciados que pierden dicha capacidad. Un adenoma benigno de las células β de los islotes pancreáticos, con un diámetro menor de 1 cm, produce la suficiente insulina como para inducir una hipoglucemia mortal. Además, los tumores no endocrinos elaboran, en ocasiones, hormonas o productos hormonales que originan síndromes paraneoplásicos (se expone más adelante). El crecimiento erosivo y destructivo de los cánceres o la compresión por expansión de un tumor benigno sobre cualquier superficie natural, como la piel o la mucosa intestinal, es causa de ulceración, infección secundaria y hemorragia. La melena (sangre en la deposición) y la hematuria, por ejemplo, son características de las neoplasias del tubo digestivo y de la vía urinaria. Las neoplasias, sean benignas o malignas, inducen problemas por diversas vías, pero todos ellos son bastante menos habituales que el tema siguiente, la caquexia de los tumores malignos.

Caquexia cancerosa

Las personas con cáncer experimentan una pérdida progresiva de la grasa corporal y de la masa corporal magra, acompañada de una debilidad profunda, anorexia y anemia, que se denomina caquexia. La caquexia cancerosa se asocia a lo siguiente:

- Pérdida equivalente de grasa y músculo magro.
- Aumento del metabolismo basal.
- Signos de inflamación generalizada (p. ej., aumento de los reactantes de fase aguda; v. capítulo 6).

Los mecanismos que subyacen a la caquexia cancerosa no se entienden. La inflamación relacionada con la interacción entre el cáncer y el sistema inmunitario probablemente contribuya. De entre los distintos mediadores liberados por las células inmunitarias, el TNFα (originalmente conocido como caquectina) es el principal sospechoso de la caquexia. Los factores humorales liberados a partir de las células tumorales, como el factor inductor de la proteólisis, se han visto implicados en la destrucción de la masa muscular, que se comenta con más detalle en el capítulo 9.

Síndromes paraneoplásicos

Algunas personas afectadas por un cáncer manifiestan signos y síntomas que no se pueden explicar fácilmente por la distribución anatómica del tumor o por la elaboración de hormonas propias del tejido originario del tumor; estos se conocen como síndromes paraneoplásicos y ocurren en un 10% de los enfermos cancerosos. A pesar de esta rareza relativa, conviene reconocer los síndromes paraneoplásicos por varios motivos:

- En ocasiones representan la primera manifestación de una neoplasia oculta.
- Pueden ocasionar problemas clínicos importantes a los pacientes afectados, e incluso la muerte.
- A veces remedan una enfermedad metastásica y, por esta razón, confunden el tratamiento.

En la tabla 7-11 se ofrece una clasificación de los síndromes paraneoplásicos y de su presunto origen. Siguen algunos comentarios sobre los síndromes más habituales y curiosos.

Las *endocrinopatías* constituyen síndromes paraneoplásicos frecuentes. Los cánceres responsables no tienen un origen endocrino y la actividad secretora de estos tumores se conoce como producción hormonal ectópica. El *síndrome de Cushing* es la endocrinopatía más habitual. Alrededor de la mitad de las personas con esta endocrinopatía sufre un carcinoma de pulmón, sobre todo de tipo microcítico. Se debe a la producción excesiva de corticotropina o péptidos afines. La precursora de la corticotropina es una molécula grande conocida como proopiomelanocortina. Los enfermos con cáncer de pulmón y síndrome de Cushing presentan niveles séricos elevados de proopiomelanocortina y corticotropina. La primera no se detecta en el suero de los pacientes con un exceso de corticotropina producido por la hipófisis.

La *hipercalcemia* probablemente sea el síndrome paraneoplásico más habitual; de hecho, la hipercalcemia sintomática se asocia con mayor frecuencia a algún tipo de cáncer que al hiperparatiroidismo. Hay dos procesos generales que contribuyen a la hipercalcemia maligna: 1) la *osteólisis* inducida por el cáncer, sea primario de los huesos, como el mieloma múltiple, sea por metástasis óseas provenientes de cualquier tumor primario, y 2) la producción de *sustancias humorales calcémicas* por neoplasias extraóseas. Únicamente este segundo mecanismo se considera paraneoplásico; la hipercalcemia debida a la afectación ósea, primaria o secundaria, del tumor *no* constituye un síndrome paraneoplásico.

Se conocen algunos factores humorales asociados a la hipercalcemia paraneoplásica maligna. El más importante, la *proteína relacionada con la hormona paratiroidea* (PTHRP), es una molécula emparentada con la hormona paratiroidea (PTH), pero diferente a esta. La PTHRP se parece a la hormona nativa solo por su extremo aminoterminal. Realiza algunas acciones biológicas parecidas a las de la PTH y las dos hormonas comparten un receptor acoplado a la proteína G, conocido como receptor de PTH/PTHRP (a menudo denominado PTH-R o PTHRP-R). A diferencia de la PTH, la PTHRP se produce en pequeñas cantidades por muchas células y muchos tejidos sanos, entre ellos queratinocitos, músculos, huesos y ovario. Regula el transporte del calcio en la mama lactante

Tabla 7-11 Síndromes paraneoplásicos

Síndromes clínicos	Formas principales de cáncer subyacente	Mecanismo causal
Endocrinopatías		
Síndrome de Cushing	Carcinoma microcítico de pulmón Carcinoma de páncreas Tumores neurales	ACTH o sustancia similar a la ACTH
Síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética	Carcinoma microcítico de pulmón Neoplasias intracraneales	Hormona antidiurética u hormonas natriuréticas naturales
Hipercalcemia	Carcinoma epidermoide de pulmón Carcinoma de mama Carcinoma de células renales Leucemia/linfoma de linfocitos T del adulto	Proteína relacionada con la hormona paratiroidea (PTHRP), TGF-α, TNF, IL-1
Hipoglucemia	Carcinoma ovárico Fibrosarcoma Otros sarcomas mesenquimatosos	Insulina o sustancia similar a la insulina
Policitemia	Carcinoma de células renales Hemangioma cerebeloso Hepatocarcinoma	Eritropoyetina
Síndromes nerviosos y musculares		
Miastenia	Carcinoma broncógeno Neoplasias del timo	Inmunitario
Trastornos del sistema nervioso central y periférico	Carcinoma de mama	
Trastornos de la piel		
Acantosis *nigricans*	Carcinoma gástrico Carcinoma de pulmón Carcinoma uterino	Inmunitario; secreción de factor de crecimiento epidérmico
Dermatomiositis	Carcinoma broncógeno Carcinoma de mama	Inmunitario
Alteraciones óseas, articulares y de partes blandas		
Osteoartropatía hipertrófica y acropaquia digital	Carcinoma broncógeno Neoplasias del timo	Desconocido
Alteraciones vasculares y hematológicas		
Trombosis venosa (fenómeno de Trousseau)	Carcinoma de páncreas Carcinoma broncógeno Otros cánceres	Productos tumorales (mucinas activadoras de la coagulación)
Coagulación intravascular diseminada	Leucemia promielocítica aguda Carcinoma de próstata	Productos tumorales que activan la coagulación
Endocarditis trombótica abacteriana	Cánceres avanzados	Hipercoagulabilidad
Aplasia eritrocítica	Neoplasias del timo	Desconocida
Otros		
Síndrome nefrótico	Diversos cánceres	Antígenos tumorales, inmunocomplejos

ACTH, corticotropina; IL, interleucina; TGF, factor de crecimiento transformante; TNF, factor de necrosis tumoral.

y atraviesa la placenta; al parecer, modula el desarrollo y la remodelación pulmonares. Los tumores que más se acompañan de hipercalcemia paraneoplásica son los carcinomas de la mama, pulmones, riñones y ovario. La hipercalcemia del cáncer de mama debida a la producción de PTHRP suele exacerbarse con las metástasis osteolíticas. La neoplasia pulmonar que más veces se acompaña de hipercalcemia es el carcinoma epidermoide. Además de la PTHRP, otros factores, como IL-1, TGF-α, TNF y dihidroxivitamina D, también se relacionan, causalmente, con la hipercalcemia maligna.

Los *síndromes paraneoplásicos neuromiopáticos* adoptan diversas formas, como neuropatía periférica, degeneración corticocerebelosa, polimiopatía que remeda una polimiositis, y un síndrome miasténico parecido a la *miastenia grave* (v. capítulo 27). La causa de estos síndromes se conoce mal. En ocasiones, se han detectado anticuerpos, probablemente contra antígenos de las células tumorales (v. capítulo 28), que representan una reacción cruzada con los antígenos neuronales. Se ha propuesto que algunos cánceres viscerales expresan de manera ectópica algunos antígenos neurales. Por motivos desconocidos, el sistema inmunitario reconoce estos antígenos como extraños y elabora una respuesta inmunitaria.

La *acantosis nigricans* es un trastorno caracterizado por placas de color negro grisáceo de piel engrosada e hiperqueratósica con un aspecto aterciopelado. Rara vez se trata de una enfermedad genética de jóvenes o adultos (v. capítulo 25). Además, en un 50% de los casos, sobre todo si la persona tiene más de 40 años, la aparición de esas lesiones se asocia a algún tipo de cáncer. En ocasiones, las lesiones de la piel aparecen antes de que se descubra el cáncer.

La *osteoartropatía hipertrófica* afecta al 1-10% de los pacientes con un carcinoma pulmonar. En raras ocasiones, el cáncer es de otro tipo. Este trastorno se caracteriza por: 1) neoformación de periostio, sobre todo en las extremidades distales de los huesos largos, metatarsianos, metacarpianos y falanges proximales; 2) artritis de las articulaciones adyacentes, y 3) acropaquias digitales. La osteoartropatía es muy poco habitual fuera del cáncer, pero la acropaquia de los dedos se observa en hepatopatías, enfermedades pulmonares difusas, cardiopatías cianóticas congénitas, colitis ulcerosas y otros trastornos. La causa de la osteoartropatía hipertrófica se ignora.

Los distintos tipos de cáncer se asocian, a veces, a manifestaciones vasculares y hematológicas diversas. Como se indicó en la exposición sobre trombosis (v. capítulo 4), la *tromboflebitis migratoria* (síndrome de Trousseau) puede asociarse a cánceres profundos, en general carcinomas de páncreas o de pulmón. La *coagulación intravascular diseminada* complica también diversos trastornos clínicos (v. capítulo 14); entre los cánceres, los más habituales son la leucemia promielocítica aguda y el adenocarcinoma de próstata. A veces, sobre las valvas cardíacas (particularmente, las del lado izquierdo) se forman vegetaciones pequeñas fibrinosas, abacterianas y suaves, sobre todo entre sujetos con un adenocarcinoma mucinoso avanzado. Estas lesiones, denominadas *endocarditis trombóticas no bacterianas,* se describen con más detalle en el capítulo 12. Las vegetaciones constituyen fuentes potenciales de émbolos, que complican, en ocasiones, la evolución del cáncer.

Gradación y estadificación de los tumores

Los métodos para cuantificar la agresividad clínica más probable de una neoplasia concreta y su aparente extensión y propagación en ese sujeto son imprescindibles para establecer el pronóstico adecuado y comparar los resultados finales de los distintos protocolos terapéuticos. Así, los resultados del tratamiento de un adenocarcinoma tiroideo bien diferenciado, localizado en la glándula tiroidea, serán distintos a los de un cáncer tiroideo extraordinariamente anaplásico que ha invadido los órganos cervicales. Se han elaborado sistemas para expresar, al menos de manera semicuantitativa, el nivel de diferenciación, o grado, y la propagación del cáncer dentro del paciente, o estadio, como parámetros de la gravedad clínica de la enfermedad.

- **Gradación.** La gradación del cáncer se basa en el grado de diferenciación de las células tumorales y, en algunos casos, en el número de mitosis o rasgos arquitecturales. Los esquemas de gradación se han elaborado para cada tipo de enfermedad maligna y suelen incluir entre dos (grado bajo y grado alto) a cuatro categorías. Los criterios de cada grado varían según el tipo de tumor y no se detallarán aquí, pero, en esencia, todos ellos miden la extensión en la que las células tumorales se asemejan o no a las sanas. La gradación histológica es útil, por más que la correlación entre el aspecto histológico y el comportamiento biológico diste de ser perfecta. Como reflejo de este problema y para evitar la cuantificación espuria, es costumbre caracterizar una neoplasia concreta en términos descriptivos (p. ej., adenocarcinoma bien diferenciado del estómago, secretor de mucina, o adenocarcinoma mal diferenciado de páncreas).
- **Estadificación.** La estadificación de los cánceres sólidos se basa en el tamaño de la lesión primaria, su propagación a los ganglios linfáticos regionales y la presencia o ausencia de metástasis propagadas por vía hematógena. El sistema principal de estadificación utilizado en la actualidad es el del American Joint Committee on Cancer Staging. Este sistema se basa en una clasificación denominada *sistema TNM,* donde *T* indica el tumor primario, *N* la afectación de los ganglios linfáticos regionales y *M* la presencia de metástasis. La estadificación TNM varía para cada forma concreta de cáncer, pero sigue unos principios generales. La lesión primaria se caracteriza como T1 a T4 conforme va aumentando de tamaño. T0 denota una lesión *in situ*. N0 indica la ausencia de afectación ganglionar, mientras que N1 a N3 señala la afectación de un número y extensión de ganglios crecientes. M0 quiere decir que no hay metástasis a distancia, y M1, o a veces M2, señala la presencia de metástasis y una cierta evaluación de su número.

CONCEPTOS CLAVE

Aspectos clínicos de los tumores

Caquexia: destrucción progresiva de la grasa corporal y de la masa corporal magra, acompañada de una debilidad profunda, anorexia y anemia, producida por la liberación de factores por el tumor o por las células inmunitarias del anfitrión.

Síndromes paraneoplásicos: complejos sintomáticos que aparecen en los enfermos cancerosos y que no se explican por la propagación del tumor o por la liberación de hormonas propias de la «célula originaria» del tumor, como, por ejemplo:

- Endocrinopatías (síndrome de Cushing, hipercalcemia).
- Síndromes neuropáticos (polimiopatía, neuropatías periféricas, degeneración neural, síndromes miasténicos).
- Trastornos de la piel (acantosis *nigricans*).
- Anomalías osteoarticulares (osteoartritis hipertrófica).
- Hipercoagulabilidad (tromboflebitis migratoria, coagulación intravascular diseminada, endocarditis trombótica abacteriana).

Gradación: está determinada por el aspecto citológico y se basa en la idea de que el comportamiento y la diferenciación guardan relación entre sí, de tal suerte que los tumores poco diferenciados presentan una conducta más agresiva.

Estadificación: se determina mediante exploración quirúrgica o con técnicas de imagen, y depende del tamaño, la propagación a los ganglios linfáticos locales y regionales, y la presencia de metástasis remota; reviste mayor utilidad clínica que la gradación.

Diagnóstico del cáncer en el laboratorio

El diagnóstico del cáncer en el laboratorio se torna cada año más complejo, sofisticado y especializado. Los expertos han caracterizado diversas categorías para prácticamente todas las neoplasias que se mencionan en el texto; pero, antes de correr, es necesario caminar. En cada una de las secciones que siguen se presentan los estados actuales del conocimiento, evitando los detalles tecnológicos.

Métodos histológicos y citológicos. En la mayoría de los casos, el diagnóstico de cáncer en el laboratorio no resulta difícil. Los dos extremos del espectro benigno y maligno no plantean ningún problema; sin embargo, en el término medio se encuentra una zona gris que asusta a los novatos y que hace caminar con prudencia a los expertos. En este caso, nos centraremos en las funciones del clínico (muchas veces, cirujano) y el anatomopatólogo para facilitar el diagnóstico correcto.

Los datos clínicos son muy valiosos para un diagnóstico anatomopatológico de precisión y, con frecuencia, los clínicos subestiman su valor. Las lesiones de la piel o de las mucosas, causadas por la radiación, pueden parecerse a las del cáncer. Los cortes extraídos de una fractura, en fase de curación, reme-

dan, en ocasiones, un osteosarcoma. Es más, el estudio de una lesión en el laboratorio solo puede dar una idea de la muestra utilizada para el examen. La muestra debe ser adecuada, representativa y estar bien conservada. Existen varios métodos de muestreo: 1) escisión o biopsia; 2) aspiración con aguja, y 3) extensión para citología. Cuando no resulta posible la escisión de una pequeña lesión, la selección del lugar adecuado para la biopsia de una masa voluminosa obliga a saber que la periferia no siempre es representativa, y que el centro contiene, en gran medida, necrosis. La conservación adecuada obliga a tomar medidas, como la inmersión inmediata de, como mínimo, una parte de la muestra en un fijador (en general, una solución de formaldehído) y (dependiendo del diagnóstico diferencial) la asignación rápida del tejido para otros estudios, como la citogenética, la citometría de flujo y el diagnóstico molecular (se describe más adelante). La solicitud de un diagnóstico mediante «cortes rápidos en congelación» puede ser aconsejable, por ejemplo, para determinar la naturaleza de una masa, evaluar los márgenes de un cáncer extirpado y tener la certeza de que se ha extraído toda la neoplasia, o tomar decisiones acerca de los estudios complementarios que se precisen, además del histológico. Este método facilita el examen histológico en cuestión de minutos. En manos competentes y experimentadas, el diagnóstico de los cortes por congelación es muy preciso; sin embargo, hay ocasiones concretas en las que se precisa un detalle histológico mayor, aportado por los métodos sistemáticos más laboriosos, por ejemplo, cuando está indicada una cirugía muy radical, del tipo de la amputación de una extremidad. Más vale esperar 1 o 2 días, a pesar del retraso, que efectuar una operación inadecuada o innecesaria.

La **punción-aspiración con aguja fina** es otra técnica muy extendida. Consiste en aspirar las células y el líquido asociado con una aguja de pequeño calibre, y realizar después un estudio citológico de la extensión teñida. Este método se usa, sobre todo, para analizar lesiones fácilmente palpables en lugares como la mama, el tiroides y los ganglios linfáticos. Las técnicas modernas de imagen permiten ampliar este método a lesiones profundas, como los ganglios linfáticos de la pelvis o páncreas. La punción-aspiración con aguja fina es una técnica menos cruenta y más rápida que la biopsia con aguja, y evita la cirugía y los riesgos consiguientes. Pese a sus dificultades, como el tamaño pequeño de la muestra y los errores de muestreo, resulta fiable, rápida y útil en manos experimentadas.

Las **extensiones para citología** representan un tercer método para la detección del cáncer (v. capítulo 22). Esta técnica se emplea mucho para la detección selectiva del carcinoma de cuello uterino, generalmente en el estadio *in situ,* pero también para evaluar muchos otros tipos de posible neoplasia maligna, si las células tumorales se encuentran fácilmente accesibles o se descaman, como ocurre con el carcinoma de endometrio, el carcinoma pulmonar, los tumores de vejiga y próstata, y los carcinomas gástricos; para identificar células tumorales en las cavidades abdominal, pleural, articular y el líquido cefalorraquídeo, y, en menos ocasiones, en otros tipos de neoplasia.

Como ya se ha señalado antes, las células cancerosas presentan menos cohesión y manifiestan diversas alteraciones morfológicas que se engloban dentro del término anaplasia. Así, se pueden buscar las características de la anaplasia que denotan el origen tumoral en las células descamadas (figs. 7-47 y 7-48). En estos casos, el juicio debe basarse en las propiedades de cada célula o, a lo sumo, de un conglomerado de células, sin el apoyo que da la falta de orientación de las células entre sí y (lo que es más importante) los signos de invasión. Este método permite diferenciar las células normales de las displásicas y de las malignas, y, además, reconocer las alteraciones celulares características del carcinoma *in situ.* El control tan gratificante del cáncer de cuello uterino a través de la detección selectiva mediante triple toma cervicovaginal teñida con Papanicolaou es el mejor testimonio de la utilidad de la citología.

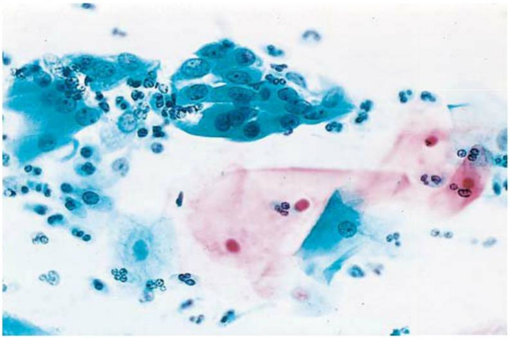


Figura 7-47 Una extensión cervicovaginal normal se caracteriza por células escamosas grandes y planas, y grupos de células metaplásicas; se observan neutrófilos entremezclados y ninguna célula maligna. (Por cortesía del Dr. P. K. Gupta, University of Pennsylvania, Philadelphia, Pa.)

Pese a que el estudio histológico y la citología exfoliativa siguen constituyendo el cimiento para el diagnóstico del cáncer, poseen límites propios; así, en ocasiones cuesta averiguar la naturaleza de un tumor mal diferenciado, y ciertos tipos concretos de tumor son muy difíciles de separar solo por su aspecto morfológico (p. ej., diversos tipos de leucemias y linfomas agudos). Estas limitaciones han alentado la aplicación generalizada de la inmunohistoquímica y de la citometría de flujo, técnicas con las que se consiguen estas distinciones diagnósticas. Otra modalidad en rápida expansión es el diagnóstico molecular, cada vez más utilizado para la detección de cánceres susceptibles de tratamiento con las denominadas moléculas dirigidas, es decir, medicamentos dirigidos contra oncoproteínas mutadas. Aquí presentaremos solo los aspectos más destacados de estas modalidades diagnósticas.

Inmunohistoquímica. La disponibilidad de anticuerpos específicos ha facilitado notablemente la identificación de los pro-

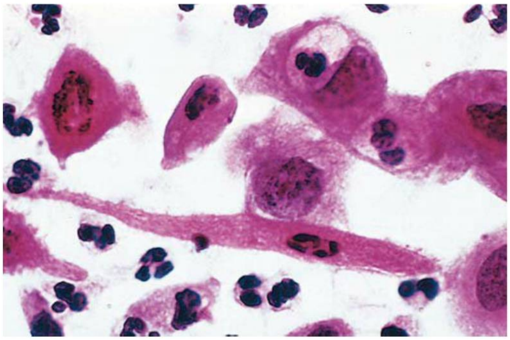


Figura 7-48 Una extensión cervicovaginal anómala muestra numerosas células malignas con núcleos hipercromáticos y pleomorfos; se observan leucocitos polimorfonucleares normales entremezclados. (Por cortesía del Dr. P. K. Gupta, University of Pennsylvania, Philadelphia, Pa.)

ductos celulares o los marcadores de superficie. Siguen algunos ejemplos de la utilidad de la inmunohistoquímica para el diagnóstico y tratamiento de las neoplasias malignas.

- **Clasificación de los tumores malignos indiferenciados.** Muchas veces, los tumores malignos de distinto origen se parecen entre sí debido a su escasa diferenciación. A menudo, cuesta mucho separar estos tumores en los cortes tisulares sistemáticos teñidos con hematoxilina y eosina (HyE). Ciertos carcinomas anaplásicos, linfomas, melanomas y sarcomas pueden parecerse bastante, pero es necesario identificarlos con exactitud, ya que su tratamiento y pronóstico difieren considerablemente. Los anticuerpos específicos contra los filamentos intermedios han resultado muy provechosos en estos casos, porque las células de los tumores sólidos contienen, con frecuencia, filamentos intermedios característicos de la célula originaria. La presencia, por ejemplo, de citoqueratinas, detectadas mediante inmunohistoquímica, apunta a un origen epitelial (carcinoma) (fig. 7-49), mientras que la desmina es específica de las neoplasias originadas en las células musculares. Otros marcadores inmunohistoquímicos de utilidad son las proteínas de membrana específicas de la estirpe (p. ej., CD20, un marcador de los tumores de linfocitos B) y los factores de transcripción.
- **Determinación del lugar de origen de las metástasis.** Muchos enfermos con cáncer se presentan con metástasis. El tumor primario puede resultar evidente o fácil de detectar por los signos clínicos o radiológicos, si bien hay casos en los que el origen del tumor no está tan claro y la detección inmunohistoquímica de antígenos específicos de los tejidos o de los órganos en una muestra de biopsia de la metástasis permite identificar el origen del tumor. El antígeno específico de la próstata (PSA) y la tiroglobulina constituyen, por ejemplo, marcadores de los carcinomas de próstata y tiroides, respectivamente.
- **Detección de moléculas con importancia pronóstica o terapéutica.** La detección inmunohistoquímica de receptores hormonales (estrógenos/progesterona) en las células del cáncer de mama reviste importancia pronóstica y terapéutica, porque estos cánceres se pueden tratar con preparados antiestrogénicos (v. capítulo 23). En general, los cánceres de mama que contienen receptores poseen un pronóstico más favorable que los que no los tienen. Las proteínas, producto de oncogenes como *ERBB2,* de los cánceres de mama también se pueden detectar mediante inmunotinción. Los cánceres de mama con una fuerte tinción inmunohistoquímica de la proteína del gen *ERBB2,* HER2, siguen, por lo general, una evolución desfavorable, aunque se pueden tratar con anticuerpos que bloquean la actividad del receptor de HER2. Como la expresión elevada de HER2 obedece a la amplificación de *ERBB2,* la hibridación fluorescente *in situ* (FISH) se utiliza en ocasiones como complemento de los estudios inmunohistoquímicos, para confirmar la amplificación del gen *ERBB2*. Por razones análogas, las tinciones inmunohistoquímicas de la proteína ALK permiten identificar cánceres de pulmón y linfomas que expresan las proteínas de fusión ALK de una manera constitutivamente activa.

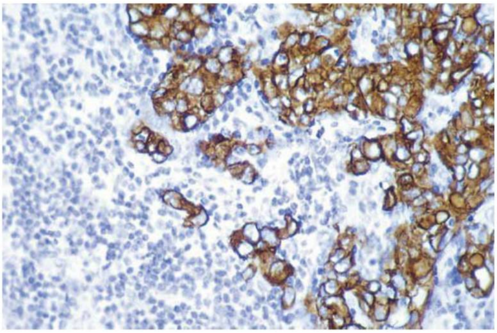


Figura 7-49 Tinción frente a citoqueratina con inmunoperoxidasa de un tumor de origen epitelial (carcinoma). (Por cortesía de la Dra. Melissa Upton, University of Washington, Seattle, Wash.)

Citometría de flujo. La citometría de flujo mide de forma rápida y cuantifica algunas características de las células, y se usa, sobre todo, para detectar antígenos celulares expresados por tumores «líquidos», estos es, los originados en tejidos hematopoyéticos. Esta técnica se aplica a linfomas y leucemias de linfocitos B y T, y también a neoplasias mieloides. La citometría de flujo ofrece la ventaja, sobre la inmunohistoquímica, de que mide de forma simultánea varios antígenos en cada célula a partir de una combinación de anticuerpos específicos asociados a distintos colorantes fluorescentes. En el capítulo 13 se enumeran los anticuerpos monoclonales dirigidos contra diversas células hematopoyéticas.

Células tumorales circulantes. La instrumentación que permite detectar, cuantificar y caracterizar células de tumores sólidos raros (p. ej., carcinoma, melanoma) circulando por la sangre se ha explorado como modalidad diagnóstica. Algunos de los aparatos más recientes se basan en celdas de flujo tridimensional con anticuerpos específicos contra las células tumorales en cuestión (p. ej., células carcinomatosas), que captan con eficiencia las escasas células tumorales presentes en la sangre. Estos métodos pertenecen todavía a la esfera de la investigación clínica, si bien podrían adelantar el diagnóstico, calibrar el riesgo de metástasis y aportar un método mínimamente invasivo para analizar las respuestas de las células tumorales al tratamiento.

Diagnóstico molecular y citogenético. Para el diagnóstico y, en ocasiones, para predecir el comportamiento de los tumores se emplean diversas técnicas moleculares o citogenéticas, algunas ya establecidas y otras en fase aún incipiente.

- **Diagnóstico de las neoplasias malignas.** Pese a que los métodos moleculares no constituyen la modalidad primaria para el diagnóstico del cáncer, poseen un valor considerable en casos especiales. Los tumores de los linfocitos T y B derivan de células aisladas, con reordenamientos singulares de los genes de los receptores de los antígenos, mientras que las proliferaciones linfoides reactivas contienen múltiples clones linfocíticos diferentes, cada uno con un conjunto diferente de reordenamientos de estos genes. Por esta razón, la evaluación mediante PCR de los genes reordenados de los receptores de linfocitos T o de las inmunoglobulinas permite separar las proliferaciones monoclonales (neoplásicas) de las policlonales (reactivas). Muchas neoplasias hematopoyéticas (leucemias y linfomas) se asocian a translocaciones específicas que activan los oncogenes. La detección de estas translocaciones, generalmente mediante análisis citogenético sistemático o mediante FISH (v. capítulo 5), suele resultar muy útil para el diagnóstico. El diagnóstico de los sarcomas (v. capítulo 26), con

sus translocaciones características, se ve asimismo facilitado por las técnicas moleculares, en parte por lo costosas que resultan las preparaciones cromosómicas de los tumores sólidos. Muchos sarcomas pediátricos, por ejemplo, los denominados tumores de células azules redondas (v. capítulo 10), son difíciles de separar entre sí por su forma. Sin embargo, la presencia de una translocación característica (11;22) (q24;q12), establecida mediante PCR, en uno de estos tumores confirma el diagnóstico del sarcoma de Ewing. Otra plataforma diagnóstica que se utiliza cada vez más son las **micromatrices de ADN,** ya sean las matrices «*tiling*» («en tejado»), que cubren todo el genoma humano, o las matrices con polimorfismos de un solo nucleótido (matrices SNP), que facilitan una cartografía de alta resolución de los cambios en el número de copias (sean deleciones o amplificaciones) de todo el genoma.

- **Pronóstico de las neoplasias malignas.** Ciertas alteraciones genéticas se asocian a un pronóstico desfavorable y, por esta razón, su detección permite estratificar a los pacientes para el tratamiento. Así, la amplificación del gen *NMYC* y las deleciones de 1p constituyen un mal augurio para los pacientes con neuroblastoma, mientras que los oligodendrogliomas en los que la única anomalía genómica es la pérdida de los cromosomas 1p y 19q responden bien al tratamiento y conllevan una supervivencia a largo plazo, en comparación con los tumores con 1p y 19q intactos, pero con amplificación del receptor de EGF.
- **Detección de la enfermedad residual mínima.** Después de tratar a los pacientes con leucemia o linfoma, se puede vigilar la presencia de enfermedad mínima o el inicio de la recaída por la amplificación (mediante PCR) de secuencias de ácidos nucleicos exclusivas del clon maligno. La detección, por ejemplo, de transcritos *BCR-ABL* mediante PCR da una medida de las células leucémicas residuales entre los pacientes con una LMC tratada. La importancia pronóstica de la enfermedad residual mínima ha quedado probada en la leucemia aguda, y se está evaluando en otras neoplasias.
- **Diagnóstico de la predisposición hereditaria al cáncer.** Como se ha comentado antes, las mutaciones germinales de algunos genes supresores de tumores, incluidos *BRCA1, BRCA2* y el protooncogén *RET,* se asocian a un alto riesgo de cánceres concretos. Por este motivo, la detección de estos alelos mutados podría facilitar al paciente y al médico el diseño de un programa intensivo de detección selectiva, la consideración de la posible cirugía profiláctica y el asesoramiento de los familiares que también podrían correr riesgo. Para este análisis suele precisarse la detección de la mutación específica (p. ej., gen *RET*) o la secuenciación de todo el gen. Se precisa esta última medida cuando existen varias mutaciones diferentes asociadas al cáncer. Aunque la detección de mutaciones sea bastante sencilla en estos casos, los problemas éticos que rodean al diagnóstico presintomático son complejos.
- **Guía del tratamiento con fármacos dirigidos contra las oncoproteínas.** Cada vez se utilizan más quimioterápicos dirigidos contra oncoproteínas que solo están presentes en un subgrupo de cánceres de un tipo concreto. Por esta razón, la identificación molecular de las lesiones genéticas que producen estas proteínas resulta esencial para el tratamiento óptimo. Entre los ejemplos actuales de lesiones genéticas que guían el tratamiento y que se suelen examinar en los laboratorios de diagnóstico molecular se encuentran el gen de fusión *PML-RARA* de la leucemia promielocítica aguda; el gen de fusión *BCR-ABL* de la leucemia mielógena crónica y de la leucemia linfoblástica aguda; las mutaciones de *ERBB1* (EGFR) y los reordenamientos del gen *ALK* en el cáncer de pulmón, y las mutaciones de *BRAF* en el melanoma.

Perfiles moleculares de los tumores: el futuro del diagnóstico del cáncer

Hasta hace poco, los estudios moleculares de los tumores obligaban al análisis de cada gen. Sin embargo, en los últimos años se han introducido técnicas revolucionarias que facilitan una secuenciación rápida de todo el genoma, el análisis de las modificaciones epigenéticas en todo el genoma (el epigenoma); la cuantificación de todos los ARN expresados por una población celular (el transcriptoma); la medición simultánea de muchas proteínas (el proteoma), y la toma de una instantánea de todos los metabolitos celulares (el metaboloma). ¡Hemos entrado, sin duda, en la era «ómica»!

El método más habitual para el análisis a gran escala de la expresión del ARN en los laboratorios actuales de investigación se basa en micromatrices de ADN, pero han aparecido nuevos métodos para la secuenciación del ARN que permiten un estudio más extenso y cuantitativo de la expresión del ARN. Sin embargo, el ARN tiende a degradarse y es más difícil de analizar en la práctica clínica que el ADN. Además, la técnica de secuenciación del ADN es más sencilla que la del ARN, lo que facilita la elaboración de métodos basados en una secuenciación paralela y masiva (la denominada secuenciación de la próxima generación [NextGen]). El incremento en la capacidad de secuenciación del ADN y en la velocidad que han impulsado estos métodos en el último decenio resulta asombroso y se corresponde con descensos, asimismo llamativos, en sus costos. La primera versión razonablemente completa de la secuencia del genoma humano, publicada en 2003, llevó 12 años de trabajo y costó cerca de 2.700.000.000 $. En la actualidad, para la secuenciación NextGen, algunos centros oncológicos están terminando la secuenciación de todo el genoma de tumores aislados en 28 días, que es el tiempo necesario para la tarea extraordinariamente compleja de ensamblar y analizar los datos de secuenciación. El coste de la secuenciación de todo el genoma ha caído ahora por debajo de 3.000 $ y seguirá haciéndolo; no hay duda de que el análisis largamente prometido del genoma por 1.000 $ está ya al alcance.

Estos avances han facilitado la secuenciación y catalogación sistemática de las alteraciones genómicas en distintos cánceres humanos, en gran parte dentro de un enorme consorcio patrocinado por el National Cancer Institute y denominado The Cancer Genome Atlas (TCGA). La complejidad de las aberraciones genéticas identificadas en estos estudios de todo el genoma ha inspirado a los informáticos a crear nuevas vías para visualizar los datos, como gráficos de Circos (fig. 7-50), que proporcionan una instantánea de todas las alteraciones epigenéticas de un tumor determinado.

La repercusión principal de la secuenciación del genoma canceroso se ha dado, hasta la fecha, en el campo experimental: la identificación de nuevas mutaciones de diversos cánceres; la descripción de toda la panoplia de lesiones genéticas en los diferentes tipos de cáncer, y un mayor reconocimiento de la heterogeneidad genética que existe en los cánceres de una región a otra. Como ya se ha señalado, algunos centros están pilotando el uso de la secuenciación de todo el genoma para tratar a los pacientes, pero casi todos los esfuerzos en la esfera clínica se centran en la elaboración de métodos de secuenciación que permitan reconocer lesiones genéticas sobre las que se pueda «actuar» con tratamientos oportunos, de precio razonable. Estas medidas son muy pertinentes para combatir tumores, como los carcinomas de pulmón, con

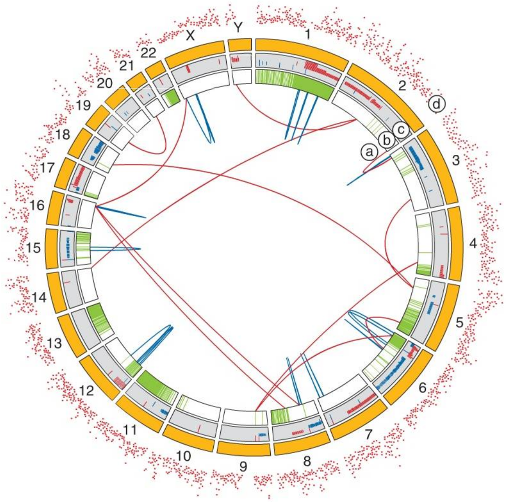


Figura 7-50 Gráfico de Circos que ilustra las alteraciones genéticas en un único cáncer pulmonar de un hombre. Cada uno de los 24 cromosomas del cáncer se muestra en un círculo. Las posiciones de las distintas aberraciones específicas del tumor se mapean sobre los cromosomas de la manera siguiente: **a.** Reordenamientos estructurales de los cromosomas. Las líneas azules denotan reordenamientos intracromosómicos, y las rojas, intercromosómicos. **b.** Las regiones con pérdida de la heterocigosis y desequilibrio alélico (sobrerrepresentación de un alelo frente al segundo) aparecen en verde. **c.** Perfiles del número de copias: se muestran las pérdidas del número de copias (en rojo) y las ganancias (en azul). **d.** Mutaciones puntuales: se representan como puntos rojos.

diversidad genética, pues se requiere un enfoque «personalizado» para que el tratamiento dirigido surta efecto. Por eso, la tendencia actual en laboratorios de diagnóstico molecular consiste en elaborar métodos que faciliten la secuenciación simultánea, con una «profundidad» suficiente (cobertura múltiple de la secuencia en cuestión) de varios centenares de exones de los genes esenciales, a fin de detectar de un modo fiable cualquier mutación que pudiera haber en tan solo un 5% de las células tumorales. Un segundo método, que se está trasladando con rapidez a la práctica clínica, se basa en el uso de matrices de ADN para detectar cambios en el número de copias de ADN, como amplificaciones y deleciones. Las matrices que contienen sondas que recorren todo el genoma con un cierto espaciamiento normalizado permiten detectar todas las aberraciones del número de copias, salvo las más pequeñas, y aportan una información complementaria a la extraída de la secuenciación del ADN. Otras técnicas «ómicas», como la proteómica y la epigenómica, se están empleando principalmente en investigación clínica, pero hay muchas moléculas dirigidas contra el epigenoma canceroso que empiezan a trasladarse a la clínica, y cabe prever que muy pronto aparecerán pruebas para examinar el estado del epigenoma que predice la respuesta a estas moléculas.

El enorme interés suscitado por las nuevas técnicas de análisis molecular global de los tumores ha llevado a ciertos investigadores a predecir el final de la histopatología. De hecho, con el advenimiento de los tratamientos dirigidos, cabría argumentar que nos encontramos en mitad de un cambio de paradigma; el elemento más importante para el análisis de una muestra del cáncer es la identificación de las dianas moleculares y no tanto el diagnóstico histopatológico (fig. 7-51). Hoy se sabe, por ejemplo, que cánceres diferentes desde el punto de vista histopatológico albergan, a menudo, la misma mutación con ganancia de la función de la cinasa de serina/treonina BRAF, componente de la vía de señalización RAS (fig. 7-52). En principio, todos estos diversos «BRAFomas» podrían tratarse con inhibidores de BRAF. Sin embargo, en los primeros estudios se ha comprobado que la eficacia de los inhibidores de BRAF varía mucho según el subtipo histológico: las tricoleucemias con mutaciones de BRAF muestran, al parecer, una respuesta sostenida, los melanomas responden de forma pasajera y los carcinomas de colon responden poco, o nada, por razones aún desconocidas. En este caso concreto, se podría señalar que las diferencias entre las estirpes, que aparentemente predicen la respuesta a los inhibidores de BRAF, se podrían prever mediante el análisis del perfil de expresión. Sin embargo, la inspección histopatológica de los tumores también ofrece información sobre otras características importantes de los cánceres, como anaplasia, capacidad de invasión y heterogeneidad tumoral. La histopatología, sumada a las pruebas de los biomarcadores *in situ* aplicadas a cortes tisulares, sigue siendo la mejor manera de evaluar las interacciones entre el tumor y las células estromales, como la angiogenia y la respuesta inmunitaria al anfitrión; esta última podría cumplir una función cada vez más importante para guiar las intervenciones terapéuticas diseñadas para contrarrestar la evasión inmunitaria del tumor. Así pues, no se trata de reemplazar un conjunto de técnicas por otras; al contrario, en un futuro próximo, la mejora en la exactitud diagnóstica y en la evaluación pronóstica de los pacientes con cáncer se logrará a través de una combinación de las técnicas morfológicas y moleculares.

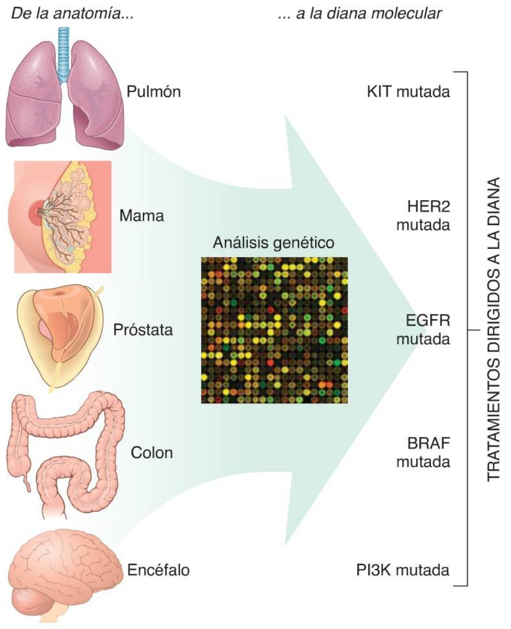


Figura 7-51 Cambio de paradigma: clasificación del cáncer según las dianas terapéuticas y no según la célula de origen y la morfología. (Por cortesía del Dr. Levi Garraway, Dana Farber Cancer Institute.)

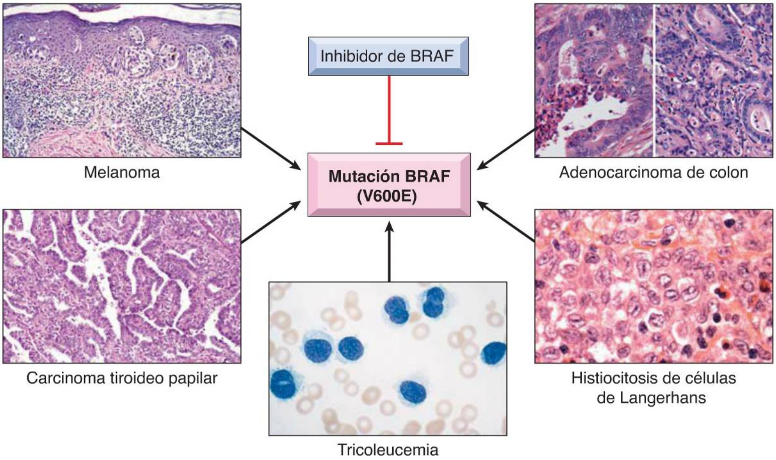


Figura 7-52 Diversos tipos de tumor con una patogenia molecular común.

Marcadores tumorales

Los análisis bioquímicos de las enzimas, hormonas y otros marcadores asociados al tumor en la sangre no sirven para el diagnóstico definitivo del cáncer, pero ayudan a su detección y, en ocasiones, a evaluar la eficacia del tratamiento o la aparición de recidivas.

Se han descrito multitud de marcadores tumorales y cada año aparecen nuevos aspirantes. Solo algunos han resistido la prueba del tiempo y continúan aportando ayuda clínica.

La aplicación de varios marcadores, como los enumerados en la tabla 7-12, se plantea al exponer las formas concretas de neoplasia en otros capítulos, por lo que bastará con mencionar

Tabla 7-12 Algunos marcadores tumorales

Marcador tumoral	Tipo de tumor
Hormonas	
Gonadotropina coriónica humana	Tumores trofoblásticos, tumores testiculares no seminomatosos
Calcitonina	Carcinoma medular de tiroides
Catecolaminas y metabolitos	Feocromocitoma y tumores relacionados
Hormonas ectópicas	Véase la tabla 7-11
Antígenos oncofetales	
α-fetoproteína	Hepatocarcinoma, tumor testicular de células germinales no seminomatoso
Antígeno carcinoembrionario	Carcinomas de colon, páncreas, pulmón, estómago y corazón
Isoenzimas	
Fosfatasa ácida prostática	Cáncer de próstata
Enolasa específica neuronal	Cáncer microcítico de pulmón, neuroblastoma
Proteínas específicas	
Inmunoglobulinas	Mieloma múltiple y otras gammapatías
Antígeno específico de la próstata y antígeno de membrana específico de la próstata	Cáncer prostático
Mucinas y otras glucoproteínas	
CA-125	Cáncer de ovario
CA-19-9	Cáncer de colon, cáncer de páncreas
CA-15-3	Cáncer de mama
Marcadores acelulares del ADN	
Mutantes de *TP53, APC, RAS* en heces y suero	Cáncer de colon
Mutantes de *TP53, RAS* en heces y suero	Cáncer de páncreas
Mutantes de *TP53, RAS* en esputo y suero	Cáncer de pulmón
Mutantes de *TP53* en orina	Cáncer vesical

algunos ejemplos muy conocidos. Los análisis del *antígeno específico de la próstata* (PSA) en la sangre, marcador del adenocarcinoma de próstata, se utilizan con frecuencia en la práctica clínica. El carcinoma de próstata puede sospecharse si se detectan concentraciones elevadas de PSA en la sangre. Sin embargo, la detección selectiva de PSA pone de manifiesto los problemas que afronta prácticamente cualquier marcador tumoral. Es verdad que las concentraciones de PSA suelen elevarse en el cáncer, pero también pueden hacerlo en la hiperplasia prostática benigna (v. capítulo 18). Es más, no existe ningún valor de PSA que asegure que una persona no sufre un cáncer de próstata. Por eso, el análisis del PSA adolece de poca sensibilidad y especificidad, limitaciones que se comentan con detalle en el capítulo 18.

Otros marcadores tumorales, utilizados de manera ocasional en la práctica clínica, son el *antígeno carcinoembrionario* (CEA), elaborado por los carcinomas de colon, páncreas, estómago y mama, y la *α-fetoproteína* (AFP), producida por los hepatocarcinomas, los restos del saco vitelino de las gónadas y, en ocasiones, los teratocarcinomas y los carcinomas de células embrionarias. Por desgracia, al igual que el PSA, los niveles séricos de estos dos marcadores se pueden elevar también en diversas enfermedades no neoplásicas. Así pues, al igual que el PSA, los análisis de CEA y AFP carecen de la especificidad y sensibilidad necesarias para la detección precoz de los cánceres, pero ayudan a la detección de las recidivas después de su extirpación. Si se ha producido la resección satisfactoria del tumor, estos marcadores desaparecen del suero; su persistencia o reaparición denota, casi siempre, una recaída tumoral.

Otros marcadores de uso frecuente son la *gonadotropina coriónica humana* (HCG) para los tumores testiculares, el *CA-125* para los tumores de ovario, y la *inmunoglobulina* para el mieloma múltiple y otros tumores de las células plasmáticas secretoras. La elaboración de pruebas para detectar los marcadores cancerosos en la sangre y líquidos corporales constituye un área de investigación activa y se centra, en particular, en el análisis del ADN desprendido de las células tumorales moribundas. Algunos de los ADN acelulares, que están siendo evaluados como marcadores tumorales, son las secuencias mutadas de *APC*, *TP53* y *RAS* en las heces de personas con carcinomas colorrectales; los genes mutados *TP53* e hipermetilados en el esputo de las personas con cáncer de pulmón y en la saliva de aquellas con cáncer de cabeza y cuello, y el *TP53* mutado en la orina de pacientes con cáncer de vejiga.

Todos los avances en los análisis genómicos y tratamientos dirigidos nos permiten augurar de forma segura que nos encontramos en el apogeo de la época dorada del diagnóstico y tratamiento tumorales. Aquellos de ustedes que se encuentren ahora en la facultad de Medicina asistirán, sin ninguna duda, a rápidos avances en el diagnóstico y tratamiento del cáncer cuando lleguen al ejercicio práctico. ¡Prepárense para ese momento!

CONCEPTOS CLAVE

Diagnóstico del cáncer en el laboratorio

- Existen varias modalidades de muestreo para el diagnóstico de los tumores, a saber, escisión, biopsia, aspiración con aguja fina y extensiones citológicas.
- Los estudios de inmunohistoquímica y citometría de flujo ayudan al diagnóstico y clasificación de los tumores, porque los diferentes patrones de expresión de las proteínas definen entidades diferentes.
- Los análisis moleculares permiten determinar el diagnóstico, el pronóstico, la detección de enfermedad residual mínima y el diagnóstico de la predisposición hereditaria al cáncer.
- El establecimiento del perfil molecular de los tumores a través del examen del perfil de expresión del ARN, la secuenciación del ADN y matrices del número de copias de ADN ayuda a la estratificación molecular de tumores, por otra parte, idénticos, o de aquellos con una histogenia diferente que comparten una mutación, a fin de elaborar el tratamiento dirigido y el pronóstico.
- Las proteínas liberadas por los tumores hacia el suero, como PSA, sirven para el cribado del cáncer en las poblaciones y para vigilar las recidivas después del tratamiento.
- El análisis de las células tumorales circulantes y del ADN desprendido a la sangre, heces, esputo y orina se encuentra en fase de desarrollo.

LECTURAS RECOMENDADAS

Epidemiología del cáncer

de Martel C, Ferlay J, Franceschi S, et al: Global burden of cancers attributable to infections in 2008: a review and synthetic analysis. *Lancet Oncol* 13:607–15, 2012. *[Reciente análisis que estima que aproximadamente un 16% de los cánceres (2 millones de casos cada año) se pueden atribuir a agentes infecciosos.]*

Faulds MH, Dahlman-Wright K: Metabolic diseases and cancer risk. *Curr Opin Oncol* 24:58–61, 2012. *[Revisión centrada en las evidencias que vinculan los trastornos metabólicos, como la obesidad y la diabetes, con el aumento del riesgo de cáncer.]*

Liang J, Shang Y: Estrogen and Cancer. *Annu Rev Physiol* 75:225–40, 2013. *[Resumen de las evidencias epidemiológicas, que relacionan el hiperestrogenismo con el cáncer y sobre los conocimientos actuales acerca de los mecanismos oncógenos de la transmisión de señales por los estrógenos.]*

Roberts DL, Dive C, Renehan AG: Biological mechanisms linking obesity and cancer risk: new perspectives. *Annu Rev Med* 61:301–16, 2010. *[Comentario sobre los posibles procesos biológicos que aumentan el riesgo de cáncer en los individuos con obesidad.]*

«Evolución» del cáncer

Gerlinger M, Rowan AJ, Horswell S, et al: Intratumor heterogeneity and branched evolution revealed by multiregion sequencing. *N Engl J Med* 366:883–92, 2012. *[Publicación que resume los retos que plantea la inestabilidad genómica y la evolución genómica de los cánceres para las personas responsables del diagnóstico molecular y los clínicos que usan tratamientos dirigidos para el cáncer.]*

Greaves M, Maley CC: Clonal evolution in cancer. *Nature* 481:306–13, 2012. *[Comentario acerca de los procesos iterativos de expansión clonal, diversificación genética y selección clonal, que fomentan la evolución del cáncer y acaban provocando un fracaso terapéutico.]*

Ma QC, Ennis CA, Aparicio S: Opening Pandora's Box–the new biology of driver mutations and clonal evolution in cancer as revealed by next generation sequencing. *Curr Opin Genet Dev* 22:3–9, 2012. *[Revisión sobre las mutaciones directoras y su papel en los patrones clonales de la evolución tumoral.]*

Características patognomónicas del cáncer

Hanahan D, Weinberg RA: Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell* 144:646–74, 2011. *[Actualización de un artículo clásico, en el que se describen las características comunes a todos los cánceres.]*

Oncogenes

Cilloni D, Saglio G: Molecular pathways: BCR-ABL. *Clin Cancer Res* 18:930–7, 2012. *[Comentario acerca de las consecuencias funcionales y la importancia clínica de la actividad aberrante de la tirosina cinasa en la leucemia mieloide crónica mediada por la actividad enzimática constitutiva de BCR-ABL.]*

Dang CV: MYC on the path to cancer. *Cell* 149:22–35, 2012. *[Revisión sobre el extenso papel oncógeno del factor de transcripción MYC en el cáncer.]*

Pao W, Chmielecki J: Rational, biologically based treatment of EGFR-mutant non-small-cell lung cancer. *Nat Rev Cancer* 10:760–74, 2010. *[Revisión sobre los trabajos recientes orientados hacia el tratamiento y en último término la curación de los cánceres asociados a mutaciones activadoras del receptor tirosina cinasa EGFR.]*

Pylayeva-Gupta Y, Grabocka E, Bar-Sagi D: RAS oncogenes: weaving a tumorigenic web. *Nat Rev Cancer* 11:761–74, 2011. *[Descripción sobre cómo los oncogenes RAS activan múltiples vías de transmisión de señales distales que regulan la transformación celular y la oncogenia.]*

Genes supresores de tumores

Goh AM, Coffill CR, Lane DP: The role of mutant p53 in human cancer. *J Pathol* 223:116–26, 2011. *[Comentario sobre el creciente papel oncógeno de las proteínas p53 mutantes.]*

Manning AL, Dyson NJ: RB: mitotic implications of a tumour suppressor. *Nat Rev Cancer* 12:220–6, 2012. *[Además del bien establecido papel de RB en el control de la progresión del ciclo celular y la proliferación, esta revisión describe otras funciones supresoras de tumores emergentes, como el mantenimiento de la estabilidad genómica.]*

Roy R, Chun J, Powell SN: BRCA1 and BRCA2: different roles in a common pathway of genome protection. *Nat Rev Cancer* 12:68–78, 2012. *[Comentario acerca del papel concertado de las proteínas supresoras de tumores BRCA1 y BRCA2 en la protección del genoma frente a las lesiones del ADN de doble cadena durante la replicación.]*

Song MS, Salmena L, Pandolfi PP: The functions and regulation of the PTEN tumour suppressor. *Nat Rev Mol Cell Biol* 13:283–96, 2012. *[Detallado comentario sobre el papel supresor de tumores de la fosfatasa de lípidos PTEN.]*

Metabolismo de las células cancerosas

Ward PS, Thompson CB: Metabolic reprogramming: a cancer hallmark even warburg did not anticipate. *Cancer Cell* 21:297–308, 2012. *[Revisión que considera que el metabolismo alterado en el cáncer es una característica fundamental de las células tumorales.]*

Autofagia

Lozy F, Karantza V: Autophagy and cancer cell metabolism. *Semin Cell Dev Biol* 23:395–401, 2012. *[Comentario sobre cómo el metabolismo celular y la autofagia pueden contribuir a la capacidad de las células cancerosas de adaptarse a los factores de estrés ambientales y sobrevivir a la quimioterapia y la radioterapia.]*

Mah LY, Ryan KM: Autophagy and cancer. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 4:a008821, 2012. *[Revisión sobre la posible interacción entre la autofagia y diversos aspectos de la supresión tumoral, incluidas las respuestas celulares al estrés hipóxico y los nutrientes, control de la muerte celular programada y respuestas inmunitarias asociadas al tumor.]*

Evasión de la apoptosis

Kilbride SM, Prehn JH: Central roles of apoptotic proteins in mitochondrial function. *Oncogene* 32:2703–11, 2013. *[Revisión centrada en los papeles mecánicos de los miembros proapoptósicos de la familia BCL-2 en el control de la actividad mitocondrial y las implicaciones de estas actividades para la biología de las células tumorales.]*

Llambi F, Green DR: Apoptosis and oncogenesis: give and take in the BCL-2 family. *Curr Opin Genet Dev* 21:12–20, 2011. *[Comentario sobre los papeles complejos y en ocasiones paradójicos de los miembros de la familia BCL-2 en el cáncer.]*

Células madre cancerosas

Magee JA, Piskounova E, Morrison SJ: Cancer stem cells: impact, heterogeneity, and uncertainty. *Cancer Cell* 21:283–96, 2012. *[Revisión crítica sobre el modelo de células madre tumorales, orientado a su aplicabilidad a los cánceres humanos que son heterogéneos a nivel genético y epigenético.]*

Martinez P, Blasco MA: Telomeric and extra-telomeric roles for telomerase and the telomere-binding proteins. *Nat Rev Cancer* 11:161–76, 2011. *[Revisión sobre el papel de las proteínas teloméricas en la inmortalización de las células cancerosas y otras funciones emergentes distintas de las teloméricas, que también pudieran contribuir a la oncogenia.]*

Angiogenia

Bottsford-Miller JN, Coleman RL, Sood AK: Resistance and Escape From Antiangiogenesis Therapy: Clinical Implications and Future Strategies. *J Clin Oncol* 30:4026–34, 2012. *[Comentario sobre los mecanismos por los que los tumores escapan de los tratamientos antiangiógenos y posibles soluciones a esta limitación.]*

Fokas E, McKenna WG, Muschel RJ: The impact of tumor microenvironment on cancer treatment and its modulation by direct and indirect antivascular strategies. *Cancer Metastasis Rev* 31:823–42, 2012. *[Comentario sobre el papel prooncógeno del microambiente tumoral en el cáncer y sus implicaciones para el desarrollo de nuevos tratamientos.]*

Invasión y metástasis

Spano D, Heck C, De Antonellis P, et al: Molecular networks that regulate cancer metastasis. *Semin Cancer Biol* 22:234–49, 2012. *[Revisión que analiza algunos acontecimientos genéticos y factores críticos que contribuyen a la adquisición de un fenotipo metastásico durante la oncogenia.]*

Tiwari N, Gheldof A, Tatari M, et al: EMT as the ultimate survival mechanism of cancer cells. *Semin Cancer Biol* 22:194–207, 2012. *[Comentario de largo alcance sobre la posible importancia de la transición epitelio-mesénquima en las metástasis y otras características del cáncer.]*

Evasión de las defensas del anfitrión

Brahmer JR, Tykodi SS, Chow LQ, et al: Safety and activity of anti-PD-L1 antibody in patients with advanced cancer. *N Engl J Med* 366:2455–65, 2012. Also, Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR, et al: Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. *N Engl J Med* 366:2443–54, 2012. *[Dos publicaciones clave que describen la actividad antitumoral de los anticuerpos que interfieren con la actividad de PD-1, un receptor de señales que inhibe la función de los linfocitos T.]*

Inflamación promotora del cáncer

Coussens LM, Zitvogel L, Palucka AK: Neutralizing tumor-promoting chronic inflammation: a magic bullet? *Science* 339:286–91, 2013. *[Comentario acerca de los estudios clínicos y experimentales que describen el papel prooncógeno de las células inmunitarias que inducen la inflamación asociada al cáncer.]*

De Palma M, Lewis CE: Macrophage regulation of tumor responses to anticancer therapies. *Cancer Cell* 23:277–86, 2013. *[Comentario acerca de los efectos pro- y antioncógenos de los distintos subtipos de los macrófagos asociados a los tumores.]*

Hanahan D, Coussens LM: Accessories to the crime: functions of cells recruited to the tumor microenvironment. *Cancer Cell* 21:309–22, 2012. *[Comentario detallado sobre los posibles papeles de las células estromales en la estimulación e inhibición de las células tumorales.]*

Aberraciones cromosómicas

Forment JV, Kaidi A, Jackson SP: Chromothripsis and cancer: causes and consequences of chromosome shattering. *Nat Rev Cancer* 12:663–70, 2012. *[Revisión sobre el mecanismo de la cromotripsis y sus posibles implicaciones diagnósticas, pronósticas y terapéuticas en el cáncer.]*

Gostissa M, Alt FW, Chiarle R: Mechanisms that promote and suppress chromosomal translocations in lymphocytes. *Annu Rev Immunol* 29:319–50, 2011. *[Comentario sobre las aportaciones acerca de la patogenia de los modelos experimentales de las translocaciones cromosómicas oncógenas en los linfocitos.]*

Epigenética y cáncer

Baylin SB, Jones PA: A decade of exploring the cancer epigenome - biological and translational implications. *Nat Rev Cancer* 11:726–34, 2011. *[Comentario sobre los recientes descubrimientos que vinculan las alteraciones epigenéticas en el cáncer con mutaciones en los genes que controlan la metilación del ADN, el empaquetamiento y la función del ADN en la cromatina y el metabolismo.]*

Lindsley RC, Ebert BL: Molecular pathophysiology of myelodysplastic syndromes. *Annu Rev Pathol* 30:3376–82, 2012. *[Revisión del papel de las alteraciones epigenéticas en este grupo de tumores malignos mieloides.]*

You JS, Jones PA: Cancer genetics and epigenetics: two sides of the same coin? *Cancer Cell* 22:9–20, 2012. *[Revisión sobre los orígenes y la interacción entre las mutaciones y las alteraciones epigenéticas en las células tumorales.]*

ARN no codificantes

Esteller M: Non-coding RNAs in human disease. *Nat Rev Genet* 12: 861–74, 2011. *[Revisión que analiza los papeles de las distintas clases de ARN no codificante en la enfermedad humana, incluido el cáncer.]*

Lujambio A, Lowe SW: The microcosmos of cancer. *Nature* 482:347–55, 2012. *[Comentario sobre el papel de los micro-ARN en el cáncer.]*

Carcinógenos ambientales

Berger MF, Hodis E, Heffernan TP, et al: Melanoma genome sequencing reveals frequent PREX2 mutations. *Nature* 485:502–6, 2012. *[Estudio que describe y cuantifica la influencia mutacional de la exposición solar en los genomas del melanoma.]*

Pleasance ED, Stephens PJ, O'Meara S, et al: A small-cell lung cancer genome with complex signatures of tobacco exposure. *Nature* 463:184–90, 2010. *[Estudio que describe y cuantifica la influencia mutacional de los carcinógenos del humo del tabaco sobre los genomas del cáncer de pulmón.]*

Carcinogenia microbiana

Cabibbo G, Maida M, Genco C, et al: Causes of and prevention strategies for hepatocellular carcinoma. *Semin Oncol* 39:374–83, 2012. *[Comentario sobre los diversos factores ambientales implicados en el carcinoma hepatocelular, incluidos los virus de la hepatitis.]*

Magrath I: Epidemiology: clues to the pathogenesis of Burkitt lymphoma. *Br J Haematol* 156:744–56, 2012. *[Comentario sobre la participación del virus de Epstein-Barr y el paludismo en este tumor maligno agresivo de linfocitos B.]*

Moody CA, Laimins LA: Human papillomavirus oncoproteins: pathways to transformation. *Nat Rev Cancer* 10:550–60, 2010. *[Revisión centrada en la actividad oncógena de las proteínas E6 y E7 del VPH.]*

Peleteiro B, La Vecchia C, Lunet N: The role of Helicobacter pylori infection in the web of gastric cancer causation. *Eur J Cancer Prev* 21:118–25, 2012. *[Revisión que propone un marco conceptual para comprender el papel de la infección por* H. pylori *en el cáncer gástrico.]*

Caquexia cancerosa y síndromes paraneoplásicos

Azar L, Khasnis A: Paraneoplastic rheumatologic syndromes. *Curr Opin Rheumatol* 25:44–9, 2013. *[Revisión centrada en la sinovitis, la enfermedad ósea, la miositis y la vasculitis paraneoplásica.]*

Graus F, Dalmau J: Paraneoplastic neurological syndromes. *Curr Opin Neurol* 25:795–801, 2012. *[Revisión que describe los síndromes paraneoplásicos de tipo neurológico y la influencia de los anticuerpos frente a los antígenos de superficie en su tratamiento.]*

Lucia S, Esposito M, Rossi Fanelli F, et al: Cancer Cachexia: From Molecular Mechanisms to Patient's Care. *Crit Rev Oncog* 17:315–21, 2012. *[Revisión de los mecanismos de la caquexia tumoral y sus implicaciones de cara al desarrollo de tratamientos eficaces.]*

Diagnósticos del cáncer

Alix-Panabieres C, Schwarzenbach H, Pantel K: Circulating tumor cells and circulating tumor DNA. *Annu Rev Med* 63:199–215, 2012. *[Revisión sobre la detección, caracterización e implicaciones diagnósticas de las infrecuentes células tumorales circulantes y los ácidos nucleicos libres derivados de los tumores.]*

Kohlmann A, Grossmann V, Haferlach T: Integration of next-generation sequencing into clinical practice: are we there yet? *Semin Oncol* 39:26–36, 2012. *[Comentario sobre cómo y cuándo la secuenciación en profundidad puede influir sobre el diagnóstico del cáncer, la selección del tratamiento y la monitorización de la respuesta frente al mismo.]*

Pao W, Iafrate AJ, Su Z: Genetically informed lung cancer medicine. *J Pathol* 223:230–40, 2011. *[Revisión de la rápida incorporación y aplicación del análisis genómico al diagnóstico y tratamiento del cáncer de pulmón.]*

Véase *TARGETED THERAPY* (TRATAMIENTO DIRIGIDO), disponible *online* en **www.studentconsult.com**

CAPÍTULO 8

Enfermedades infecciosas

Alexander J. McAdam • Danny A. Milner • Arlene H. Sharpe

ÍNDICE DEL CAPÍTULO

Principios generales de patogenia microbiana

A pesar de la disponibilidad de vacunas y antibióticos eficaces, las enfermedades infecciosas siguen siendo un importante problema de salud pública en todo el mundo. En EE. UU. y en otros países desarrollados, las enfermedades infecciosas son importantes causas de muerte entre los individuos de edad avanzada, los inmunodeprimidos y los que padecen enfermedades debilitantes. En los países en vías de desarrollo, una atención médica deficiente y la malnutrición determinan una elevada incidencia de enfermedades infecciosas. En estas regiones, 6 de las 10 causas principales de fallecimiento son de naturaleza infecciosa. Trágicamente, la mayoría son niños, siendo las infecciones respiratorias e intestinales las más frecuentes.

Cómo provocan las enfermedades los microorganismos

A lo largo de los últimos años se ha comprobado que los seres humanos y los animales albergan un complejo ecosistema de flora microbiana (el *microbioma*) que desempeña funciones

importantes tanto en la salud como en la enfermedad. ¡Se ha estimado que el número de células microbianas que contiene el cuerpo humano es 10 veces mayor que el de células humanas! La mayor parte de estos microorganismos comensales conviven armónicamente con sus hospedadores humanos, ocupando nichos microambientales que en caso contrario podrían alojar posibles patógenos, con lo que de esta manera contribuyen a la prevención de las enfermedades infecciosas. Sin embargo, incluso esta flora microbiana «saludable» puede ocasionar infecciones sintomáticas e incluso la muerte cuando los mecanismos de defensa normales del hospedador se encuentran atenuados o alterados de cualquier otra forma (v. más adelante).

La mayoría de las enfermedades infecciosas son causadas por organismos patógenos, no comensales, cuya virulencia es muy variable. Los microbios altamente infecciosos dan lugar a enfermedades en una alta proporción de individuos sanos, siendo suficiente en algunos casos un inóculo de tan solo unos pocos organismos. Otros son muy poco patógenos, siendo precisa una exposición prolongada y la existencia simultánea de defectos en las defensas del anfitrión para que se produzca la enfermedad. Empezaremos nuestra revisión de la enfermedades infecciosas por el inicio del proceso infeccioso, el establecimiento de una «cabeza de puente» en el anfitrión, analizando, a continuación, la diseminación y la transmisión de la infección, y finalmente abordar el estudio específico de cada enfermedad infecciosa.

Vías de penetración de los microbios

Los microbios pueden penetrar en el anfitrión traspasando las superficies epiteliales, por inhalación, por ingestión o mediante transmisión sexual (tabla 8-1). Por regla general, las infecciones de los aparatos respiratorio, digestivo y genitourinario de individuos previamente sanos son debidas a microorganismos virulentos capaces de dañar la epidermis o los epitelios mucosos o de penetrar a través estos. Por el contrario, la mayoría de las infecciones cutáneas en personas sanas son causadas por organismos menos virulentos que penetran en el organismo a través de lesiones superficiales.

Piel

Una epidermis queratinizada intacta protege frente a las infecciones al actuar como una sólida barrera mecánica, además de producir *ácidos grasos* con actividad antimicrobiana y *defensinas,* pequeños péptidos que resultan tóxicos para las bacterias. Estas y otras sustancias secretadas por la piel generan un entorno que se encuentra colonizado por organismos potencialmente oportunistas. Algunos hongos *(dermatofitos)* pueden provocar infecciones superficiales de la capa córnea, el pelo y las uñas, pero **la mayoría de las infecciones cutáneas son debidas a lesiones mecánicas de la epidermis.** Estas lesiones abarcan desde traumatismos leves (pinchazos o abrasiones superficiales) a grandes heridas, quemaduras y úlceras por presión, especialmente en pacientes diabéticos. En el entorno hospitalario, las infecciones pueden tener su origen en catéteres intravenosos, en el caso de los pacientes, o en agujas hipodérmicas entre el personal sanitario. Algunos patógenos atraviesan la piel tras la picadura o mordedura de un animal; entre los vectores de estas infecciones se encuentran muchos agentes indeseables, como pulgas, chinches, mosquitos, garrapatas, piojos y animales rabiosos. Por norma general, los microorganismos no pueden atravesar la piel intacta, aunque existen excepciones, como las larvas de *Schistosoma,* que producen enzimas capaces de disolver las proteínas de adhesión que mantienen unidos los queratinocitos.

Tubo digestivo

La mayor parte de los patógenos digestivos se transmiten a través de alimentos o bebidas contaminadas con materia fecal. Cuando las condiciones higiénicas se deterioran, las enfermedades diarreicas se propagan de forma incontrolada. El tubo digestivo dispone de varios mecanismos locales de defensa. Entre ellos son especialmente importantes las *secreciones ácidas gástricas,* ya que destruyen determinados microorganismos con gran eficacia. La dosis de *Vibrio cholerae* necesaria para infectar a un individuo sano es 10^{11} organismos, pero si se neutraliza la acidez gástrica, esta dosis infecciosa se reduce 10.000 veces. Todo el tracto intestinal se encuentra recubierto por una *capa de moco viscoso* que protege su superficie epitelial. Las *enzimas pancreáticas* y las *sales biliares* son capaces de destruir

Tabla 8-1 Vías de infección microbiana

Localización	Principales defensas locales	Causas del fallo de la defensa local	Patógenos (ejemplos)
Piel	Barrera epidérmica	Defectos mecánicos (punciones, quemaduras, úlceras)	*S. aureus, Candida albicans, Pseudomonas aeruginosa*
		Agujas hipodérmicas	VIH, virus de la hepatitis
		Mordeduras de artrópodos y animales	Fiebre amarilla, peste, enfermedad de Lyme, paludismo, rabia
		Penetración directa	Esquistosomas
Tubo digestivo	Barrera epitelial	Fijación y proliferación local de los microbios	*Vibrio cholerae, Giardia*
		Fijación e invasión local de los microbios	*Shigella, Salmonella, Campylobacter*
		Captación a través de células M	Poliovirus, algunas bacterias patógenas
	Secreciones ácidas	Quistes y huevos resistentes a los ácidos	Muchos protozoos y helmintos
	Enzimas biliares y pancreáticas	Cubiertas microbianas externas resistentes	Hepatitis A, rotavirus, norovirus
	Flora normal protectora	Utilización de antibióticos de amplio espectro	*Clostridium difficile*
Aparato respiratorio	Sistema de limpieza mucociliar	Fijación y proliferación local de los microbios	Virus de la gripe
		Parálisis ciliar debida a toxinas	*Haemophilus influenzae, M. pneumoniae, Bordetella pertussis*
	Macrófagos alveolares residentes	Resistencia a la destrucción por parte de los macrófagos	*M. tuberculosis*
Aparato genitourinario	Micción	Obstrucción, fijación de los microbios y proliferación local	*E. coli*
	Flora vaginal normal	Utilización de antibióticos	*Candida albicans*
	Integridad de la barrera epidérmica/epitelial	Fijación de los microbios y proliferación local	*N. gonorrhoeae*
		Infección directa/invasión local	Virus del herpes, sífilis
		Traumatismo local	Diversas enfermedades de transmisión sexual, por ejemplo, virus del papiloma humano

organismos recubiertos, como ciertos virus. Al igual que en la piel, las células epiteliales intestinales secretan *defensinas* antimicrobianas. Los *anticuerpos IgA* producidos por los tejidos linfoides de la mucosa, como las placas de Peyer, y liberados hacia la luz intestinal (v. capítulo 18), pueden neutralizar los patógenos potenciales. El *peristaltismo* contribuye a la eliminación de microorganismos, impidiendo el sobrecrecimiento local. Finalmente, y como ya se ha señalado, la *flora intestinal normal* crea un microentorno que dificulta la colonización por parte de agentes potencialmente patógenos, como *Clostridium difficile.*

Las infecciones digestivas se pueden producir cuando las defensas locales se ven desbordadas por un patógeno, o cuando están tan debilitadas que incluso la flora normal puede provocar una enfermedad. Muchos patógenos digestivos importantes son intrínsecamente resistentes a las defensas locales, especialmente aquellos que penetran en el anfitrión mediante ingestión. Los *norovirus* (la maldición de las empresas dedicadas a la organización de cruceros) son virus sin cubierta que no se inactivan por los ácidos, la bilis ni las enzimas pancreáticas, por lo que se propagan con facilidad en los lugares en que se agolpa gente. De la misma manera, los protozoos intestinales que se transmiten en forma de quistes y los helmintos que lo hacen en forma de huevos tienen cubiertas externas resistentes a los ácidos, y algunas bacterias, como *Shigella,* también son resistentes a estos; debido a ello, inóculos muy bajos, de orden de 100 organismos, pueden dar lugar a la enfermedad.

Los organismos enteropatógenos pueden desencadenar las enfermedades digestivas sintomáticas mediante diversos mecanismos:

- *Adhesión y proliferación local.* Algunos ejemplos son *V. cholerae* y *Escherichia coli* enterotoxígena, que se unen al epitelio intestinal y se reproducen en la capa mucosa que lo recubre. Desde allí, estos organismos producen potentes exotoxinas que son las causantes de los síntomas de la enfermedad.
- *Adhesión e invasión de las mucosas.* Algunos patógenos, como *Shigella, Salmonella enterica, Campylobacter jejuni* y *Entamoeba histolytica,* infiltran la mucosa intestinal y la lámina propia, ocasionando ulceraciones, inflamación y hemorragia, que cursan a nivel clínico como una disentería.
- *«Uso fraudulento» de las vías de captación de antígeno del anfitrión.* Recordará que los tejidos linfoides de la mucosa, como las placas de Peyer, se encuentran recubiertos de células epiteliales especializadas denominadas células M, cuya misión es la captación y transferencia de los antígenos hacia los tejidos linfoides subyacentes. Irónicamente, hay muchos agentes infecciosos, como los poliovirus, que se introducen en el anfitrión utilizando esta misma vía.

Algunas cuestiones tratadas hasta este momento requieren aclaraciones. Hay algunos organismos que contaminan los alimentos y que pueden dar lugar a enfermedades digestivas sin llegar a establecer una infección en ningún momento. Un ejemplo paradigmático es *S. aureus,* que produce una potente exotoxina mientras crece en el alimento contaminado, toxina que es la causante de la intoxicación alimentaria aguda. Un debilitamiento de las defensas locales debido a la reducción de la acidez gástrica, al tratamiento con antibióticos de amplio espectro, a un íleo o a una obstrucción mecánica puede ocasionar exacerbaciones de infecciones originadas por patógenos virulentos, o permitir que organismos poco patógenos produzcan enfermedad. Otros organismos oportunistas, como *Candida,* solo producen trastornos digestivos cuando el sistema inmunitario se encuentra alterado. En estos casos, *Candida* tiende a establecer infecciones sobre la mucosa escamosa (p. ej., candidiasis oral, esofagitis), aunque también puede afectar a otras zonas.

Aparato respiratorio

A diario inhalamos una cantidad ingente de microorganismos, tanto virus como bacterias y hongos, transportados sobre todo en partículas de polvo o aerosoles. La distancia que recorren estas partículas una vez que penetran en el sistema respiratorio es inversamente proporcional a su tamaño. Las más grandes son atrapadas por la capa mucociliar que recubre la nariz y la vía respiratoria alta. Estos microorganismos atrapados precozmente son transportados por los cilios hasta la parte posterior de la garganta, en donde son ingeridos y eliminados. Por el contrario, las de tamaño inferior a 5 μm penetran hasta los alvéolos, en donde son fagocitadas por los macrófagos alveolares o por neutrófilos atraídos hasta allí por determinadas citocinas.

Los microorganismos que infectan el aparato respiratorio sano eluden las defensas locales mediante diversos mecanismos. Algunos virus patógenos respiratorios se fijan a las células epiteliales de la vía respiratoria baja y de la faringe, y penetran en estas. Por ejemplo, los virus de la gripe tienen proteínas de cubierta denominadas hemaglutininas, que se unen al ácido siálico de la superficie de las células epiteliales. Esta unión induce la endocitosis por parte de la célula del anfitrión, con lo que el virus penetra y se inicia la replicación. Las lesiones que se producen en el epitelio respiratorio crean las condiciones adecuadas para la sobreinfección por *S. pneumoniae* y *S. aureus,* lo que, con frecuencia, conduce a graves neumonías. Algunos patógenos respiratorios bacterianos, entre los que se encuentran *Haemophilus influenzae, M. pneumoniae* y *Bordetella pertussis,* liberan toxinas que facilitan el establecimiento de una infección al provocar anomalías de la actividad ciliar. Otro mecanismo importante que facilita la consolidación de una infección respiratoria es la resistencia primaria a la destrucción tras la fagocitosis. Un ejemplo clásico es *Mycobacterium tuberculosis,* que se establece en los alvéolos porque puede sobrevivir en el interior de los fagolisosomas de los macrófagos.

Otros organismos producen enfermedades cuando las defensas locales o sistémicas se encuentran alteradas. Los fumadores y los pacientes con fibrosis quística presentan anomalías crónicas de los mecanismos de defensa mucociliares, anomalías que también se pueden presentar de forma aguda en pacientes sometidos a ventilación mecánica o que han aspirado ácido gástrico. Muchos otros agentes infecciosos provocan infecciones respiratorias en situaciones de inmunodeficiencia sistémica, como, por ejemplo, los hongos *P. jiroveci* en pacientes con sida y las especies de *Aspergillus* en los pacientes neutropénicos.

Tracto urogenital

La orina es estéril y el tracto urinario se encuentra protegido de las infecciones mediante el vaciado regular que se produce durante la micción. Los patógenos del tracto urinario (p. ej., *E. coli*) casi siempre acceden a través de la uretra y deben ser capaces de adherirse al urotelio para evitar ser arrastrados por la orina. El riesgo depende, en gran medida, de cuestiones anatómicas. Las mujeres padecen infecciones urinarias con una frecuencia más de 10 veces superior a la de los hombres, debido a que la distancia entre la vejiga urinaria y el exterior (es decir, la longitud de la uretra) es de 5 cm en las primeras, frente a los 20 cm en los hombres. Como es lógico, **la obstrucción del flujo urinario o el reflujo de orina alteran los mecanismos normales de defensa y aumentan la susceptibilidad a las infecciones del tracto urinario.**

Desde la pubertad hasta la menopausia, la vagina se encuentra protegida de los patógenos mediante lactobacilos, que fermentan la glucosa produciendo ácido láctico y, en consecuencia, un pH bajo que inhibe el crecimiento de patógenos. Los antibióticos pueden destruir los lactobacilos y permitir el sobrecrecimiento de levaduras, lo que provoca una candidia-

sis vaginal. El cuello uterino está recubierto por una mucosa escamosa resistente a la infección. Sin embargo, pequeños traumatismos pueden poner al descubierto células epiteliales inmaduras en fase de proliferación, que son susceptibles a la infección por los virus del papiloma humano, unos patógenos importantes de transmisión sexual responsables de la mayoría de los casos de carcinoma cervical (v. capítulos 7 y 22).

Transmisión vertical

La transmisión vertical de agentes infecciosos de la madre al feto o al recién nacido es un mecanismo frecuente de contagio de ciertos patógenos y puede producirse a través de diversas rutas.

- *Transmisión placentario-fetal.* Esto es más frecuente cuando un patógeno infecta a la madre durante el embarazo. Algunas de las infecciones resultantes interfieren en el desarrollo del feto, por lo que es lógico que el grado y tipo de lesiones dependan de la edad fetal en el momento de la infección. Por ejemplo, la infección por rubéola durante el primer trimestre puede dar lugar a malformaciones cardíacas, retraso mental, cataratas o sordera, mientras que, cuando se produce durante el tercer trimestre, las consecuencias son mínimas.
- *Transmisión durante el parto.* Este modo de transmisión es debido al contacto con los agentes infecciosos durante el paso a través del canal del parto. Dos ejemplos son la conjuntivitis gonocócica y la debida a clamidias.
- *Transmisión posnatal en la leche materna.* Entre los agentes que se transmiten de esta forma se encuentran el citomegalovirus (CMV), el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y el virus de la hepatitis B (VHB).

Diseminación de los microorganismos dentro del cuerpo

Mientras que algunos microorganismos patógenos permanecen localizados en el punto inicial de la infección, otros son capaces de invadir los tejidos y desplazarse a lugares distantes a través de los vasos linfáticos, la sangre o los nervios (fig. 8-1). Los patógenos pueden diseminarse a lo largo del cuerpo de diferentes maneras. Algunos patógenos extracelulares secretan enzimas que degradan los tejidos, lo que les permite avanzar sin apenas resistencia. Por ejemplo, *S. aureus* produce hialuronidasa, que degrada la matriz extracelular que mantiene unidas las células del anfitrión, con lo que los microbios pueden desplazarse a lo largo de los planos tisulares que menor resistencia presenten. Finalmente, los organismos pueden viajar a través de los vasos linfáticos hasta los ganglios linfáticos y la sangre, con la consiguiente bacteriemia y diseminación hasta órganos lejanos, como el corazón o los huesos. Algunos virus, como el de la rabia, los poliovirus y la varicela, invaden el sistema nervioso central mediante la infección de los nervios periféricos y el posterior desplazamiento intracelular a través de los axones. Sin embargo, la vía más común y eficaz de diseminación microbiana es el sistema circulatorio. Algunos patógenos que se diseminan por vía sanguínea, como ciertos virus (p. ej., poliovirus, virus de la hepatitis B), la mayoría de las bacterias y los hongos, algunos protozoos (p. ej., los tripanosomas africanos) y helmintos, son transportados en forma libre en el plasma, mientras que otros viajan alojados en los leucocitos (p. ej., virus del herpes, VIH, micobacterias, y ciertos hongos y protozoos) o en los eritrocitos (p. ej., los parásitos causantes del paludismo).

Las consecuencias de la diseminación sanguínea de los patógenos son muy variables y dependen de la virulencia del organismo, la magnitud de la infección, el nuevo punto de implantación y ciertas características del anfitrión, como su situación inmunitaria. La invasión esporádica del torrente circulatorio por parte de microbios poco o nada virulentos (p. ej., durante el cepillado de dientes) es frecuente, pero las defensas normales del anfitrión la controlan rápidamente. Por el contrario, la viremia, bacteriemia, fungemia o parasitemia por parte de patógenos virulentos suele conducir a enfermedades graves y constituye una seria amenaza para la supervivencia. Como se ha señalado en el capítulo 4, estas infecciones pueden inducir un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica que se manifiesta con fiebre, hipotensión y coagulopatías, y que, si no se controla, puede conducir a insuficiencia multiorgánica y a la muerte, incluso en pacientes previamente sanos. En otros casos, los principales signos de la diseminación de la enfermedad son debidos a la implantación de los organismos en los tejidos. Esta puede producirse en forma de una gran acumulación en un punto único (absceso o tuberculoma), una acumulación más pequeña en diversos puntos (p. ej., tuberculosis miliar, microabscesos por *Candida*) o infecciones del corazón o de los vasos sanguíneos (endocarditis infecciosa, aneurisma micótico).

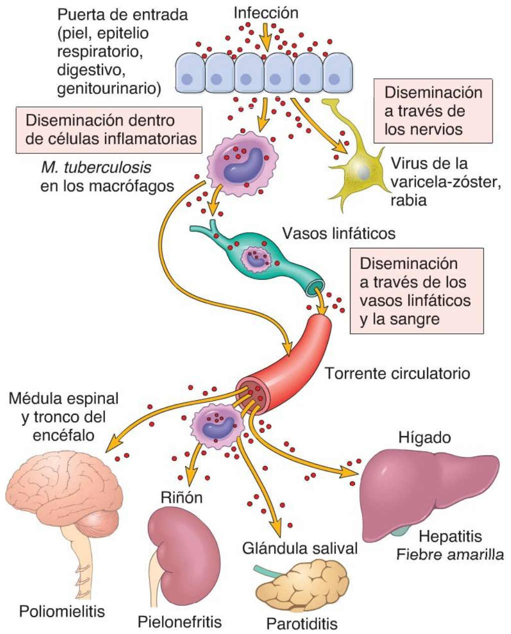


Figura 8-1 Vías de entrada y diseminación de los microbios. Para penetrar en el organismo, los microbios atraviesan la barrera epitelial o mucosa. La infección puede quedar localizada en el punto de entrada o diseminarse a otras partes del organismo. La mayoría de los microbios comunes (se muestran algunos ejemplos) se diseminan a través de los vasos linfáticos o del torrente circulatorio (bien en forma libre o en el interior de células inflamatorias). Sin embargo, algunos virus y toxinas bacterianas pueden desplazarse a través de los nervios. (Adaptado de Mims CA: The Pathogenesis of Infectious Disease, 4th ed. San Diego, Academic Press, 1996.)

Otros microbios producen enfermedades muy características debido a su tropismo por determinados tejidos. Entre ellos están los virus neurótropos (rabia, poliovirus, varicela) y algunos parásitos. Por ejemplo, el parásito *Schistosoma mansoni* penetra a través de la piel y se localiza en los vasos sanguíneos de los sistemas portal y mesentérico, dando lugar a lesiones hepáticas e intestinales. De una manera parecida, *Schistosoma haematobium* se aloja en vasos de la vejiga urinaria, dando lugar a cistitis.

Liberación desde el organismo y transmisión de los microbios

Los microbios infecciosos utilizan diversas «estrategias de salida» para garantizar su transmisión desde un anfitrión al siguiente. Según la lo calización de la infección, la liberación se puede producir por desprendimiento de la piel, tos, estornudos, emisión de orina o heces, contacto sexual, o a través de insectos vectores. Algunos patógenos son eliminados solamente durante breves lapsos de tiempo o periódicamente durante las exacerbaciones de la enfermedad, pero otros, como el enteropatógeno *S. typhi,* puede ser eliminado durante largos períodos de tiempo por parte de portadores asintomáticos. Una vez liberados, los patógenos presentan gran diversidad de resistencia. Algunos son capaces de sobrevivir durante mucho tiempo en el polvo, los alimentos o el agua. Las esporas bacterianas, los quistes de los protozoos y los huevos de los helmintos pueden permanecer viables en un entorno fresco y seco durante meses o años. Por el contrario, hay patógenos muy frágiles que solamente pueden sobrevivir fuera del anfitrión durante muy poco tiempo, por lo que deben ser transmitidos rápidamente de una persona a otra, generalmente mediante contacto directo.

La mayoría de los patógenos se transmiten de persona a persona a través de las vías respiratoria, fecal-oral o sexual. Los virus y bacterias que se transmiten por vía respiratoria son infecciosos solamente cuando existen lesiones abiertas en las vías aéreas. Al toser se liberan al exterior diminutas gotas en forma de aerosol portadoras de patógenos. Algunos patógenos respiratorios, entre los que se encuentran los virus de la gripe, son liberados en gotas relativamente grandes que no pueden desplazarse a una distancia superior a 1 m desde su origen, mientras que otros, como *M. tuberculosis* y el virus de la varicela-zóster, se diseminan en forma de gotas muy pequeñas o en partículas de polvo, siendo capaces de recorrer distancias mucho mayores.

Como parece lógico, la mayoría de los patógenos entéricos se transmiten a través de la vía fecal-oral, es decir, mediante la ingestión de agua o alimentos contaminados con materia fecal. Entre los virus transmitidos por el agua que dan lugar a brotes epidémicos se encuentran los virus de la hepatitis A y E, los poliovirus y los rotavirus. Otros patógenos importantes que se transmiten por vía fecal-oral son *V. cholerae, Shigella, Campylobacter jejuni* y *Salmonella.* Algunos helmintos parásitos (p. ej., anquilostomas, esquistosomas) liberan huevos en las heces que al eclosionar liberan larvas capaces de atravesar la piel del siguiente anfitrión. La transmisión sexual requiere, generalmente, un prolongado contacto íntimo o entre mucosas; entre los muy diversos patógenos que se transmiten de esta manera se encuentran virus (p. ej., herpes simple, VIH, virus del papiloma humano), bacterias (*T. pallidum,* gonococos), parásitos *(Trichomonas),* hongos *(Candida)* e incluso artrópodos *(Pthirus pubis).*

Además de estas vías principales de transmisión, los patógenos pueden utilizar prácticamente cualquier mecanismo imaginable para invadir un nuevo anfitrión. Mediante la saliva se transmiten virus que se replican en las glándulas salivales o en la orofaringe, como los virus de Epstein-Barr o de la rabia, que se transfieren de un anfitrión a otro mediante un beso amoroso o un violento mordisco, respectivamente. Los protozoos y los helmintos han desarrollado ciclos vitales complejos, en los que con frecuencia intervienen anfitriones intermediarios en los que se va alojando el parásito en sus diferentes fases de desarrollo. Unos de los patógenos humanos más importantes son protozoos que se transmiten a través de la sangre ingerida por vectores artrópodos (mosquitos, garrapatas, chinches). Finalmente, existen algunos patógenos que pueden ser transmitidos desde los animales a los seres humanos (infecciones denominadas *zoonosis*), ya sea por contacto directo, por el consumo de derivados animales o a través de un vector invertebrado.

CONCEPTOS CLAVE

Transmisión y diseminación de los microbios

- La transmisión de infecciones se puede producir mediante contacto (directo o indirecto), por vía respiratoria, por vía fecal-oral, mediante transmisión sexual o vertical, y a través de insectos u otros artrópodos vectores.
- Un patógeno puede desencadenar una infección si dispone de factores de virulencia capaces de desbordar las defensas normales del anfitrión, o si estas defensas se encuentran debilitadas.
- Entre las defensas frente a las infecciones se encuentran:
  - Piel: sólida barrera queratinizada, pH bajo, ácidos grasos.
  - Aparato respiratorio: macrófagos alveolares, expulsión de los microbios mediante el sistema mucociliar del epitelio respiratorio, IgA.
  - Aparato digestivo: pH ácido gástrico, moco viscoso, enzimas pancreáticas y bilis, defensinas, IgA, flora normal.
  - Aparato urogenital: evacuación continua y entorno ácido debido a la flora comensal.
- Los patógenos pueden proliferar localmente, en el punto inicial de infección, o diseminarse a otros lugares directamente (invasión) o siendo transportados a través de los vasos linfáticos, la sangre o los nervios.

Interacciones anfitrión-patógeno

Defensas del anfitrión frente a la infección

Las consecuencias finales de una infección dependen de la virulencia del microbio y de la naturaleza de la respuesta inmunitaria del anfitrión, que en algunos casos puede resolver la infección, pero que en otros puede exacerbarla o, incluso, convertirse en la causa principal de los daños tisulares. El anfitrión dispone de un variado y complejo arsenal defensivo para hacer frente a los patógenos, que comprende las barreras físicas, el sistema inmunitario innato y el adaptativo, que se han tratado con detalle en el capítulo 6. La complejidad del sistema inmunitario pone de manifiesto la fuerza de la presión selectiva que las enfermedades infecciosas ejercen sobre los seres humanos y otros animales; no cabe duda alguna de que la capacidad para sobrevivir en un mundo repleto de microorganismos patógenos ha sido (y sigue siendo) uno de los principales motores de la evolución humana. Desgraciadamente, los principios de la evolución darwiniana también son aplicables a una gran cantidad de microbios de tipos muy diversos, que no cejan en su empeño de desmantelar las defensas del anfitrión.

Volveremos a tratar la cuestión de las infecciones emergentes en este mismo capítulo. En la siguiente sección analizaremos los diversos mecanismos mediante los cuales los patógenos eluden las defensas del anfitrión y provocan la enfermedad.

Evasión del sistema inmunitario por parte de los microbios

La mayoría de los microbios patógenos han desarrollado una o más estrategias para eludir los mecanismos de defensa del anfitrión (fig. 8-2). Es probable que los mecanismos de evasión sean más numerosos incluso que los mecanismos de respuesta del anfitrión, ya que cualquier microbio que debido al azar adquiere resistencia a una determinada respuesta del anfitrión tiende, transcurrido un tiempo, a aumentar su presencia dentro de la población microbiana. Algunos ejemplos destacados de cómo eluden los microbios el sistema inmunitario son:

- *Variación antigénica.* Este es un mecanismo importante para burlar las defensas mediadas por anticuerpos del anfitrión. Los anticuerpos frente a antígenos microbianos pueden blo-

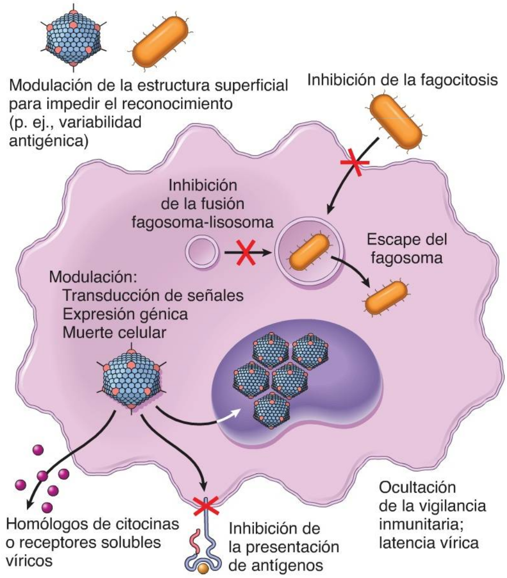


Figura 8-2 Mecanismos utilizados por los patógenos víricos y bacterianos para eludir los mecanismos inmunitarios innatos y adquiridos. (Modificado con autorización de Finlay B, McFadden G: Anti-immunology: evasion of the host immune system by bacterial and viral pathogens. Cell 2006;124:767-782.)

quear la adhesión y la penetración del microorganismo en las células, actúan como opsoninas que facilitan la fagocitosis y fijan el complemento, mientras que los linfocitos T citotóxicos reconocen los antígenos microbianos que les son presentados asociados a moléculas del CPH sobre la superficie de las células infectadas del anfitrión. Para evitar ser reconocidos, los microbios utilizan muchas estrategias que les permiten «cambiarse de chaqueta» y expresar antígenos de superficie diferentes. Las espiroquetas del género *Borrelia* y los tripanosomas disponen de sofisticados mecanismos genéticos mediante los cuales modifican periódicamente sus principales proteínas de superficie. Los virus de la gripe tienen un complejo genoma de ARN que experimenta sucesos de recombinación con gran frecuencia, lo que da lugar a una continua «deriva» y «transferencia» antigénica. De una forma mucho menos elegante, pero no por ello menos efectiva, otros microbios se limitan a generar gran cantidad de variantes genéticas mediante mutaciones. Por ejemplo, se conocen más de 90 serotipos distintos de *S. pneumoniae,* cada uno de los cuales tiene sus propios polisacáridos capsulares. De forma parecida, la baja fidelidad de replicación de las ARN polimerasas del VIH y de muchos virus respiratorios (incluido el virus de la gripe) dan lugar a variación antigénica (tabla 8-2).

- *Resistencia a péptidos antimicrobianos.* Recordará que en el capítulo 6 se señaló que las células epiteliales y algunos leucocitos producen péptidos antimicrobianos de naturaleza catiónica, como defensinas y catelicidinas, que resultan tóxicas para los microbios, en parte por inducir la formación de poros en las membranas microbianas. Estos péptidos también pueden reforzar la inmunidad antimicrobiana mediante la inducción de la producción de quimiocinas y citocinas proinflamatorias. La resistencia a estos péptidos es uno de los factores de virulencia de una serie de patógenos, entre los que se encuentran especies de *Shigella, S. aureus* y *Candida.* Entre los mecanismos utilizados por los microbios para eludir la acción de estos péptidos se encuentran los cambios en la carga superficial media y en la hidrofobicidad de la membrana, que impiden la inserción del péptido antimicrobiano y la formación de los poros, la secreción de proteínas que inactivan o degradan los péptidos, y la presencia de bombas que los expulsan al exterior.
- *Resistencia a la fagocitosis.* La fagocitosis y la destrucción de las bacterias por parte de los neutrófilos y los macrófagos constituyen uno de los principales mecanismos de defensa del anfitrión frente a las bacterias extracelulares; por ello, los patógenos han desarrollado infinidad de mecanismos de resistencia, prácticamente frente a cada uno de los pasos de que consta el proceso. La cápsula de hidratos de carbono que recubre muchas de las bacterias causantes de neumonía o meningitis *(S. pneumoniae, N. meningitidis, H. influenzae)* impide la fagocitosis de los organismos por los neutrófilos. Las cepas de *E. coli* que provocan meningitis en los recién nacidos sintetizan un tipo especial de cápsula que contiene ácido siálico y a la que no se une C3b, paso crítico en la activación de la vía alternativa del complemento y en la fagocitosis inducida por opsonización. *S. aureus* expresa proteína A, que se une a la porción Fc de los anticuerpos e inhibe la fagocitosis. Otras bacterias sintetizan proteínas que destruyen los fagocitos, impiden su migración o atenúan el estallido oxidativo. Finalmente, algunos patógenos son resistentes a la destrucción intracelular en los fagocitos, incluidas las micobacterias, *Listeria, Cryptococcus neoformans* y ciertos protozoos (p. ej., *Leishmania,* tripanosomas, toxoplasmas).
- *Bloqueo de la apoptosis y manipulación del metabolismo de la célula del anfitrión.* Algunos virus producen proteínas que interfieren con la apoptosis de la célula del anfitrión, con lo que pueden ganar tiempo para replicarse, pasar al estado de latencia o, incluso, transformar las células del anfitrión. Los microbios que se replican intracelularmente (virus, algunas bacterias, hongos y protozoos) expresan también factores que modulan la autofagia, lo que parece que aumenta su capacidad para evitar la degradación y para replicarse.
- *Resistencia a las defensas del anfitrión mediadas por citocinas, quimiocinas y el sistema del complemento.* Muchos virus expresan factores que interfieren con las acciones de las citocinas, las quimiocinas o el complemento. Por ejemplo, algunos virus producen homólogos solubles de los receptores de IFN-α/β o IFN-γ que actúan como «señuelos» que atraen e inhiben los interferones secretados por el anfitrión. Los virus también producen proteínas que inhiben la vía JAK/STAT, una cascada de señales de gran importancia que se activa cuando los IFN se unen a sus receptores. Otros virus producen proteínas que inactivan o inhiben la proteína cinasa

Tabla 8-2 Mecanismos de variación antigénica

Tipo	Ejemplo	Enfermedad
Alta frecuencia de mutación	VIH Virus de la gripe	Sida Gripe
Redistribución genética	Virus de la gripe Rotavirus	Gripe Diarrea
Reorganización genética (p. ej., recombinación génica, conversión génica, inversión específica de segmentos)	*Borrelia burgdorferi* *Neisseria gonorrhoeae* *Trypanosoma* spp. *Plasmodium* spp.	Enfermedad de Lyme Gonorrea Enfermedad del sueño africana Paludismo
Gran cantidad de serotipos	Rinovirus *Streptococcus pneumoniae*	Resfriados Neumonía, meningitis

dependiente de ARN bicatenario (PKR), un mediador importante de los efectos antivíricos del IFN, o sintetizan proteínas que bloquean la activación del complemento.

- *Camuflaje ante el reconocimiento por parte de los linfocitos T colaboradores CD4+ y de los linfocitos T citotóxicos CD8+.* Este es otro importante sistema mediante el cual los virus eluden el sistema inmunitario del anfitrión, y en él intervienen varios mecanismos diferentes. Algunos virus ADN (p. ej., VHS, CMV y VEB) se unen a las proteínas de clase I del complejo principal de histocompatibilidad (CPH) o alteran su localización, con lo que impiden la presentación de péptidos a los linfocitos T CD8+. La regulación a la baja de las moléculas del CPH de clase I podría convertirlas en diana de la acción de las células NK, pero los virus del herpes expresan también homólogos de las moléculas del CPH de clase I que inhiben a las células NK al activar receptores inhibitorios en ellas (v. capítulo 6). Los virus del herpes también pueden inducir la degradación de las moléculas de clase II del CPH, con lo que impiden la presentación de antígenos a los linfocitos T colaboradores CD4+.
- Otra estrategia consiste en la utilización de *mecanismos inmunorreguladores que disminuyen la intensidad de las respuestas antimicrobianas de los linfocitos T.* Durante las infecciones víricas crónicas, los linfocitos T específicos para un determinado antígeno asumen inicialmente funciones efectoras, pero van perdiendo potencia según progresa la infección. Esta disminución de actividad, denominada agotamiento de los linfocitos T, es característica de las infecciones crónicas por el VIH y los virus de la hepatitis C y B. Uno de los mecanismos más importantes que conducen al agotamiento de los linfocitos T es la activación de las vías inmunitarias que los inhiben. La vía PD-1, que en condiciones normales sirve para garantizar la tolerancia de los linfocitos T frente a los antígenos propios, desempeña un papel importante en el agotamiento de estos linfocitos durante las infecciones víricas crónicas.
- En última instancia, los microorganismos pueden permanecer a salvo del sistema inmunitario intentando pasar desapercibidos, estableciendo una *infección latente* en la que se expresen muy pocos o ninguno de los genes del virus. Algunos ejemplos son las infecciones neuronales latentes por los *virus del herpes simple y de la varicela,* y la de los linfocitos B por el virus de Epstein-Barr. Estas infecciones latentes se perpetúan de forma asintomática durante toda la vida, pero pueden producir enfermedad si los virus «despiertan» de su estado de latencia e inician una fase de replicación vírica. Otros patógenos infectan a los leucocitos y provocan anomalías en su funcionamiento, lo que conduce a infecciones persistentes. Un ejemplo típico es el VIH, que infecta a los linfocitos T CD4+ y, en consecuencia, provoca alteraciones en el funcionamiento de los linfocitos T que llevan a una enfermedad crónica y progresiva.

CONCEPTOS CLAVE

Evasión del sistema inmunitario por parte de los microbios

Una vez superadas las barreras tisulares, para proliferar adecuadamente y conseguir ser transferidos a un nuevo anfitrión, los microorganismos infecciosos deben evitar los mecanismos inmunitarios innatos y adaptativos del anfitrión infectado. Las estrategias usadas son:

- Variación antigénica.
- Inactivación de anticuerpos o del complemento.
- Resistencia a la fagocitosis, por ejemplo, mediante la producción de cápsulas.
- Supresión de la respuesta inmunitaria adaptativa del anfitrión, por ejemplo, interfiriendo con las citocinas o inhibiendo la expresión del CPH y la presentación de antígenos.
- Paso a un estado de latencia, durante el cual los microorganismos sobreviven de forma silenciosa en las células infectadas.

Efectos nocivos de la respuesta inmunitaria del anfitrión

Como se ha señalado anteriormente, la respuesta inmunitaria del anfitrión frente a los microbios, que habitualmente es beneficiosa, puede, en algunas ocasiones, ser la causa principal del daño infligido a los tejidos. La reacción inflamatoria granulomatosa frente a *M. tuberculosis* confina a los bacilos e impide su diseminación, pero también puede producir lesiones tisulares y fibrosis. De la misma forma, la destrucción de hepatocitos que se produce tras una infección por el virus de la hepatitis B o C es debida principalmente a la respuesta inmunitaria frente a las células hepáticas infectadas, más que a los efectos citopáticos del virus. Las respuestas inmunitarias humorales frente a los microbios también pueden acarrear consecuencias patológicas. Tras la infección con *S. pyogenes,* los anticuerpos secretados frente a la proteína M estreptocócica pueden presentar reactividad cruzada con proteínas cardíacas y ocasionar lesiones en el corazón, responsables de una fiebre reumática. De la misma forma, la glomerulonefritis postestreptocócica se debe a la formación de complejos inmunitarios por unión entre los anticuerpos antiestreptocócicos y los antígenos estreptocócicos circulantes; estos complejos se depositan en los glomérulos renales y provocan una reacción inflamatoria en el riñón.

La inflamación inducida por microbios es también la causa subyacente en diversos trastornos inflamatorios crónicos, así como en algunas formas de cáncer. La patogenia de la enfermedad inflamatoria intestinal implica ciclos de inflamación y lesión epitelial, en los que los microbios desempeñan, como mínimo, un papel secundario (v. capítulo 17). Existen virus (virus de la hepatitis B y C) y bacterias *(H. pylori)* que, sin ser portadores ni activadores de oncogenes, están relacionados con tumores, probablemente porque provocan inflamación crónica, un factor que favorece el desarrollo del cáncer (v. capítulo 7).

Infecciones en personas con inmunodeficiencias

A menudo, los defectos congénitos o adquiridos de la inmunidad innata o adaptativa (v. capítulo 6) afectan solamente a una parte del sistema inmunitario, lo que hace que la susceptibilidad de los individuos afectados solo se incremente frente a determinados tipos de infección. Estas enfermedades son poco frecuentes, pero su estudio ha servido para conocer aspectos importantes de componentes específicos de los mecanismos de defensa del anfitrión, así como las vulnerabilidades específicas de determinados patógenos. Algunos ejemplos son:

- *Déficit de anticuerpos,* como el que padecen los individuos con agammaglobulinemia asociada al cromosoma X, que aumenta la susceptibilidad a las infecciones causadas por bacterias extracelulares, como *S. pneumoniae, H. influenzae* y *S. aureus,* así como frente a ciertos virus (rotavirus y enterovirus).
- *Defectos del complemento* en los primeros pasos de la cascada de reacciones, que dan lugar a una susceptibilidad aumentada frente a las infecciones por bacterias encapsuladas, como *S. pneumoniae;* por el contrario, los defectos de los componentes del complemento que dan lugar a la formación del complejo de ataque a la membrana (C5-C9) están asociados a infecciones por *Neisseria.*
- Los *defectos del funcionamiento de los neutrófilos* aumentan la susceptibilidad a las infecciones por *S. aureus,* algunas bacterias gramnegativas y hongos.

- Los *defectos en las vías de señalización de los receptores de tipo señuelo (TLR)* tienen varias consecuencias. Las mutaciones de MyD88 o IRAK4, que forman parte de estas vías de señalización en varios TLR, predisponen a las infecciones por bacterias piógenas, especialmente a la enfermedad invasiva por *S. pneumoniae,* mientras que las respuestas anómalas a TLR3 están asociadas a la encefalitis infantil por el virus del herpes simple.
- Los *defectos de los linfocitos T* incrementan la susceptibilidad frente a los patógenos intracelulares, especialmente frente a los virus y algunos parásitos. Las mutaciones hereditarias que impiden la generación de linfocitos T_H1 (como las de IL-12, los receptores de IFN-γ o el factor de transcripción STAT1) están relacionadas con infecciones por micobacterias atípicas. Por el contrario, los defectos que afectan a la producción de linfocitos T_H17 (como las mutaciones de STAT3) lo están con la candidiasis mucocutánea crónica.

Las inmunodeficiencias adquiridas son todavía más frecuentes. La causa más importante de inmunodeficiencia en todo el mundo es la infección por el VIH, microorganismo causante del sida. Aunque la mayoría de los organismos que infectan a los pacientes con sida ya eran patógenos habituales antes de la era del VIH, otros no lo eran tanto (criptococo, *Pneumocystis*), y uno en concreto, el virus del herpes del sarcoma de Kaposi (VHSK), denominado también virus del herpes humano 8 (VHH-8), fue descubierto a raíz de las investigaciones llevadas a cabo en pacientes con sida.

Otras causas de inmunodeficiencia adquirida son los procesos infiltrativos que afectan al funcionamiento de la médula ósea (como la leucemia), la utilización de fármacos inmunosupresores en pacientes con enfermedades autoinmunitarias y en trasplantados, la de fármacos antitumorales y el trasplante de células madre hematopoyéticas. Los tratamientos para evitar el rechazo de órganos trasplantados inducen una inmunosupresión profunda, lo que hace a estos pacientes muy susceptibles a las infecciones. Los pacientes tratados mediante trasplante de células madre hematopoyéticas presentan graves anomalías de la inmunidad innata y adaptativa durante el tiempo que tardan en implantarse las células madre del donante, por lo que corren el riesgo de padecer infecciones por prácticamente cualquier tipo de microorganismo, incluidos oportunistas que rara vez causan enfermedad en individuos sanos (p. ej., especies de *Aspergillus* y *Pseudomonas*).

El debilitamiento de las respuestas inmunitarias puede conducir a la reactivación de una infección latente, con manifestaciones patológicas que pueden ser de gravedad. Estas reactivaciones se observan en casos de infecciones víricas latentes (p. ej., virus del herpes) y en algunas infecciones bacterianas (p. ej., tuberculosis). El aumento de la incidencia de determinadas infecciones en personas de edad avanzada puede deberse, al menos en parte, al debilitamiento del sistema inmunitario relacionado con la edad.

Además del sistema inmunitario, existen otros sistemas orgánicos cuyas anomalías también pueden aumentar la susceptibilidad frente a microorganismos específicos. Los pacientes con fibrosis quística suelen verse afectados por infecciones por *P. aeruginosa, S. aureus* y *Burkholderia cepacia.* La insuficiencia esplénica en personas con anemia falciforme los hace especialmente susceptibles a infecciones por bacterias encapsuladas, como *S. pneumoniae,* que normalmente son opsonizadas y fagocitadas por los macrófagos del bazo. Las quemaduras destruyen la piel, y la desaparición de esta barrera frente a los microbios facilita la infección por patógenos, como *P. aeruginosa.* Por último, la malnutrición puede alterar las defensas inmunitarias.

Lesiones del anfitrión

Los agentes infecciosos establecen la infección y lesionan los tejidos mediante tres mecanismos:

- Pueden entrar en contacto o penetrar en las células del anfitrión y provocar directamente la muerte celular, o inducir cambios en el metabolismo y la proliferación celular que conduzcan a un proceso de transformación.
- Pueden liberar toxinas capaces de matar células alejadas, producir enzimas que degradan componentes tisulares, o dañar los vasos sanguíneos y provocar necrosis isquémica.
- Pueden inducir respuestas inmunitarias del anfitrión que, pese a ir dirigidas contra el invasor, acentúan el daño que sufren los tejidos. Como ya se ha comentado, las respuestas defensivas del anfitrión constituyen un arma de doble filo: son necesarias para superar la infección, pero, al mismo tiempo, pueden originar lesiones tisulares de forma directa.

A continuación describiremos algunos de los mecanismos mediante los cuales los virus y las bacterias pueden provocar lesiones en los tejidos del anfitrión.

Mecanismos lesivos de los virus

Los virus pueden dañar directamente las células del anfitrión penetrando en ellas y replicándose a expensas del anfitrión. La predilección de los virus por determinados tipos celulares en detrimento de otros se denomina *tropismo,* y puede ser debida a factores físicos, a proteínas de superficie necesarias para que el virus penetre o a otros factores necesarios para la replicación del virus. A continuación se explica brevemente cada uno de estos motivos.

Un factor de gran importancia que puede determinar el tropismo tisular de un virus es la presencia de receptores víricos en las células del anfitrión. Los virus tienen proteínas superficiales que se unen a determinadas proteínas de la superficie de las células del anfitrión. Muchas de estas últimas funcionan normalmente como receptores de factores del propio anfitrión. Por ejemplo, la glucoproteína gp120 del VIH se une a la molécula CD4 de los linfocitos T y a los receptores de quimiocinas CXCR4 (principalmente en los linfocitos T) y CCR5 (sobre todo en macrófagos) (v. capítulo 6), mientras que el virus de Epstein-Barr se une a los receptores del complemento de tipo 2 (conocidos también como CR2 o CD21) de los linfocitos B. Otros tropismos son debidos a diferentes tipos de factores específicos de determinadas estirpes celulares. Por ejemplo, la infección por el virus JC, causante de leucoencefalopatía (v. capítulo 28), solo afecta a los oligodendrocitos del SNC; esto es debido a que la expresión de los genes del virus JC necesaria para establecer una infección productiva requiere factores de transcripción del anfitrión que no expresan las neuronas ni las células endoteliales, sino solamente las células gliales.

Las barreras físicas también pueden influir en el tropismo por un determinado tejido. Por ejemplo, los enterovirus se replican en el intestino en parte porque son resistentes a la inactivación por los ácidos, la bilis y las enzimas digestivas. Los rinovirus solo infectan células de la vía respiratoria alta, porque su replicación óptima se produce a las bajas temperaturas propias de estas regiones expuestas a la atmósfera exterior.

Una vez que los virus han penetrado en las células del anfitrión, pueden dañar o destruir las células mediante diversos mecanismos (fig. 8-3):

- *Efectos citopáticos directos.* Algunos virus matan las células al impedir la síntesis de macromoléculas de importancia crítica para el anfitrión (p. ej., el ADN de la célula del anfitrión,

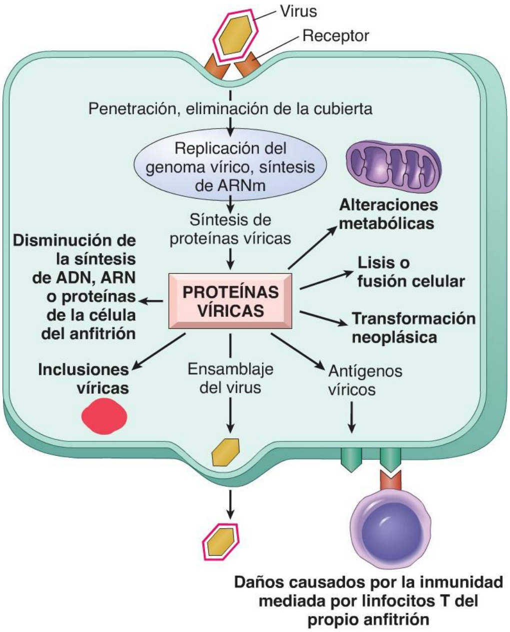


Figura 8-3 Mecanismos mediante los cuales los virus dañan las células.

el ARN o las proteínas), o mediante la producción de enzimas degradantes o proteínas tóxicas. Por ejemplo, los poliovirus inactivan la proteína fijadora de la caperuza, que es imprescindible para la traducción de los ARNm del anfitrión, pero que no afecta a la traducción de los del poliovirus. El virus del herpes simple produce proteínas que inhiben la síntesis del ADN y del ARNm de la célula, así como otras proteínas que degradan el ADN del anfitrión. Los virus pueden provocar la muerte celular mediante el uso de estrategias muy diversas, entre las que se encuentran la activación de los denominados receptores de muerte celular (pertenecientes a la familia de receptores del TNF) de la superficie de la membrana plasmática, poniendo en marcha, en consecuencia, la maquinaria intracelular de la apoptosis. Durante el transcurso de la infección vírica productiva, se sintetizan en las células infectadas grandes cantidades de proteínas víricas, algunas de ellas no plegadas o plegadas de forma anómala, lo que desencadena una respuesta de estrés del retículo endoplásmico; este fenómeno también activa las vías de la apoptosis. Finalmente, algunos virus codifican proteínas que promueven directamente la apoptosis; un ejemplo es la proteína vpr del VIH.

- *Respuestas inmunitarias antivíricas.* Los linfocitos del anfitrión pueden reconocer y destruir las células infectadas por virus. Los linfocitos T citotóxicos son importantes en la defensa frente a las infecciones víricas, pero también pueden originar lesiones tisulares, como se ha indicado anteriormente.
- *Transformación de las células infectadas.* Los virus oncógenos pueden estimular el crecimiento y la supervivencia celular mediante variados mecanismos, entre los que se encuentran la expresión de oncogenes codificados por el propio virus, la de proteínas víricas inhibidoras de supresores tumorales esenciales, y la mutagenia insercional, en la que la expresión de los genes del anfitrión se ve alterada por la inserción del genoma vírico en dichos genes o en las secuencias adyacentes. Los mecanismos de transformación vírica son numerosos y se analizan más detalladamente en el capítulo 7.

Mecanismos lesivos bacterianos

Virulencia bacteriana. **Las lesiones inducidas por bacterias en los tejidos del anfitrión dependen de la capacidad de estas bacterias para adherirse a las células del anfitrión, para invadir estas células y los tejidos, o para producir toxinas.** Las bacterias patógenas tienen *genes de virulencia* que codifican proteínas que les confieren estas capacidades. La importancia de estos genes queda ilustrada por la diversidad de comportamientos de las distintas cepas de *Salmonella.* Todas las cepas de *Salmonella* que infectan a los seres humanos se parecen entre sí lo suficiente como para poder afirmar que pertenecen a una única especie, en el sentido de que comparten una gran cantidad de genes fundamentales. Sin embargo, pequeñas diferencias en unos cuantos genes que determinan la patogenicidad hacen que ciertas cepas de *Salmonella* provoquen fiebre tifoidea potencialmente letal, mientras que otras se limiten a producir una enteritis que se resuelve sin necesidad de intervención alguna. Los genes de virulencia se suelen encontrar agrupados en ciertas regiones denominadas *islas de patogenicidad.*

Los *elementos genéticos móviles,* como los plásmidos y los bacteriófagos, pueden transmitir genes funcionalmente importantes a las bacterias, entre los que se incluyen aquellos que condicionan la patogenicidad y la resistencia a los fármacos. Los genes que codifican toxinas se encuentran algunas veces en plásmidos, pero es más frecuente que aparezcan en los genomas de bacteriófagos; entre ellos se encuentran los que codifican las toxinas responsables de la patogenia del cólera, la difteria y el botulismo. Los genes que confieren resistencia adquirida a los antibióticos suelen aparecer en plásmidos, y además de entre bacterias de una misma especie, se pueden transmitir también a organismos filogenéticamente más distantes. Por ejemplo, además de entre diferentes cepas de enterococos, un plásmido con genes que codifiquen resistencia a la vancomicina puede transmitirse también a *S. aureus,* organismo menos relacionado con los enterococos (y más virulento).

Muchas bacterias regulan la expresión genética de una población completa de forma coordinada, mediante un proceso denominado *percepción de quórum* o *autoinducción.* Por ejemplo, las bacterias pueden inducir la expresión de factores de virulencia hasta que alcanzan una alta concentración tisular. De esta forma, las bacterias que crecen en zonas concretas del anfitrión, como en un absceso o en una neumonía consolidada, pueden superar las defensas del anfitrión. *S. aureus* regula de forma coordinada la producción de factores de virulencia mediante la secreción de *péptidos autoinductores.* Al ir aumentando el número de bacterias, aumenta la concentración de este péptido, lo que, a su vez, estimula la producción de toxina. Las bacterias de una población de este tipo se dividen en dos: las que producen péptido autoinductor y las que responden a este secretando toxinas. Así, mediante este sistema de percepción de quórum, las bacterias unicelulares se comportan de forma más compleja, más propia de organismos multicelulares en los que diferentes células ejercen diferentes funciones.

Las comunidades bacterianas también pueden formar *biopelículas* en las que los organismos viven inmersos en una capa viscosa de polisacáridos extracelulares que se adhieren a los tejidos del anfitrión o a dispositivos como catéteres intravasculares o prótesis articulares. Además de facilitar la adhesión a los tejidos del anfitrión, las biopelículas aumentan la virulencia bacteriana, porque protegen a los organismos de los mecanismos efectores del sistema inmunitario y porque aumentan también su resistencia frente a los fármacos antimicrobianos. Parece que

la formación de biopelículas es especialmente importante en lo que respecta a la persistencia y reagudización de la endocarditis bacteriana, las infecciones de prótesis articulares y las infecciones respiratorias en individuos con fibrosis quística.

Adhesión de las bacterias a las células del anfitrión. Las *adhesinas* son proteínas de superficie bacterianas mediante las que las bacterias se unen a las células del anfitrión o a la matriz extracelular. Todas presentan estructuras parecidas, pero su especificidad por las células del anfitrión es muy variable. *Streptococcus pyogenes* se une a las células del anfitrión mediante las adhesinas proteína F y ácido teicoico, que se proyectan al exterior desde la pared de la célula bacteriana y se fijan a la fibronectina presente en las células del anfitrión y en la matriz extracelular.

Los *pili* son proteínas filamentosas presentes en la superficie de las bacterias y que actúan como adhesinas. Los tallos de los *pili* están compuestos de subunidades repetidas y bien conservadas, mientras que sus extremos están formados por subunidades variables que determinan a qué tejidos se unen específicamente las bacterias. Por ejemplo, las cepas de *E. coli* que causan infecciones urinarias expresan de manera específica un *pilus* que se une a los grupos gal(α1-4)gal presentes en las células uroepiteliales. Los *pili* pueden ser objeto de ataque por parte de los anticuerpos del anfitrión, aunque algunas bacterias, como *N. gonorrhoeae,* pueden modificar sus *pili* para eludir el sistema inmunitario del anfitrión.

Virulencia de las bacterias intracelulares. A lo largo de su evolución, las bacterias han desarrollado diversos mecanismos para penetrar en las células de sus anfitriones. Algunas utilizan la respuesta inmunitaria del propio anfitrión para introducirse en los macrófagos. La opsonización de las bacterias con anticuerpos o con la proteína C3b del sistema del complemento promueve la fagocitosis por parte de los macrófagos. Al igual que otras muchas bacterias, *M. tuberculosis* activa la vía alternativa del complemento, lo que da lugar a la opsonización con C3b. Una vez recubierta con esta proteína, *M. tuberculosis* se une al receptor del complemento CR3 presente en los macrófagos, penetra en ellos y se replica en el interior de los fagosomas. Las bacterias gramnegativas utilizan un complejo sistema de secreción para invadir las células epiteliales. Este sistema secretor de tipo III está formado por una serie de estructuras aciculares que se proyectan desde la superficie bacteriana y que se unen a las células del anfitrión. A continuación, estas proteínas dan lugar a la formación de poros en la membrana de la célula del anfitrión, a través de los cuales inyectan proteínas bacterianas que inducen una reorganización del citoesqueleto; esta reorganización facilita la entrada de las bacterias en la célula del anfitrión. Una vez que han penetrado, algunas bacterias, como *Listeria monocytogenes* modifican el citoesqueleto de actina para promover la diseminación directa de los organismos a las células vecinas, con lo que eluden los mecanismos inmunitarios efectores.

Una vez que las bacterias han penetrado en la célula del anfitrión, su destino, así como el de la célula infectada, depende en gran medida del tipo de organismo de que se trate. *Shigella* y *E. coli* inhiben la síntesis de proteínas del anfitrión, se replican con rapidez y provocan la lisis de la célula del anfitrión en el plazo de unas pocas horas. La mayoría de las bacterias son destruidas en los macrófagos cuando el fagosoma se fusiona con un lisosoma ácido, dando lugar a un fagolisosoma, pero determinadas bacterias son resistentes a esta acción defensiva. Por ejemplo, *M. tuberculosis* inhibe la fusión del lisosoma y el fagosoma, con lo que es capaz de proliferar indemne dentro de los macrófagos. Otras bacterias sobreviven en los macrófagos escapando desde el fagosoma hacia el citoplasma. *L. monocytogenes* produce una proteína formadora de poros denominada listeriolisina O y dos fosfolipasas que degradan la membrana del fagosoma, con lo que las bacterias quedan liberadas en el citoplasma.

Las bacterias intracelulares facultativas infectan las células epiteliales (*Shigella, E. coli* enteroinvasiva), los macrófagos *(M. tuberculosis, M. leprae)* o ambos *(S. typhi)*. El crecimiento de las bacterias en el interior de las células les permite eludir mecanismos efectores del sistema inmunitario (p. ej., anticuerpos y complemento), y puede facilitar su diseminación. Un ejemplo de esto último es la migración de macrófagos infectados con *M. tuberculosis* desde los pulmones hacia los ganglios linfáticos locales, e incluso hacia localizaciones anatómicas más distantes.

Toxinas bacterianas. Cualquier sustancia bacteriana que contribuya de alguna forma en la enfermedad puede ser considerada una toxina. Las toxinas se dividen en *endotoxinas,* que son componentes de la célula bacteriana, y en *exotoxinas,* que son proteínas secretadas por la bacteria.

La *endotoxina bacteriana* es un lipopolisacárido (LPS) presente en la membrana externa de las bacterias gramnegativas que es dañino para el anfitrión y estimula su respuesta inmunitaria. La actividad como endotoxina del LPS se debe a la presencia del lípido A, que es una porción de dicho LPS formada por ácidos grasos de cadena larga y mediante la cual este se fija a la membrana del anfitrión. El lípido A se encuentra conectado a una cadena glucídica central bien conservada, que, a su vez, está unida a una cadena glucídica variable denominada antígeno O. La respuesta frente al lípido A es beneficiosa, en el sentido de que activa el sistema inmunitario de varias maneras. Induce la producción por parte de las células inmunitarias de citocinas y otros factores quimiotácticos (quimiocinas) importantes, y aumenta la expresión de moléculas estimulantes que activan los linfocitos T. Sin embargo, las concentraciones elevadas de endotoxina desempeñan un papel patógeno en el shock séptico, en la coagulación intravascular diseminada (CID) y en el síndrome de dificultad respiratorio del adulto, fundamentalmente mediante la inducción de concentraciones excesivamente altas de citocinas como TNF, IL-1 e IL-2. El LPS se une al receptor de la superficie celular CD14, y el complejo formado se une, a continuación, al receptor de tipo señuelo 4 (TLR4), que reconoce determinadas secuencias y activa las células del sistema inmunitario innato.

Las *exotoxinas* son proteínas secretadas por las bacterias que producen lesiones celulares y enfermedades. Se pueden clasificar de acuerdo con el lugar en donde actúan o según su mecanismo de acción. A continuación se describen brevemente algunas; más adelante, en la sección correspondiente a cada bacteria, se analizarán con más detalle.

- *Enzimas.* Las bacterias secretan diversas enzimas (proteasas, hialuronidasas, coagulasas, fibrinolisinas) capaces de actuar *in vitro* sobre sus correspondientes sustratos, pero cuyo papel en las enfermedades se conoce solo en unos pocos casos. Por ejemplo, las toxinas exfoliativas producidas por *S. aureus* provocan el síndrome de la escaldadura estafilocócica mediante la degradación de las proteínas que mantienen los queratinocitos unidos entre sí, con lo que la epidermis se separa de las capas más profundas de la piel.
- *Toxinas que alteran las vías reguladoras o de señalización intracelular.* La mayoría están formadas por una subunidad con actividad enzimática (A) y otra que se une a receptores celulares (B) y que permite que la subunidad A penetre en el citoplasma de la célula. Sus efectos muy diversos y dependen de la especificidad de unión del dominio B y de las vías bioquímicas que se ven afectadas por el dominio A. Entre las múltiples bacterias que secretan estas toxinas A-B se encuentran *Bacillus anthracis, V. cholerae* y algunas cepas de *E. coli.*

- Las *neurotoxinas* producidas por *Clostridium botulinum* y *Clostridium tetani* inhiben la liberación de neurotransmisores, lo que provoca parálisis. Estas toxinas no destruyen las neuronas; por el contrario, sus dominios A interaccionan específicamente con proteínas relacionadas con la secreción de neurotransmisores en la hendidura sináptica. Tanto el tétanos como el botulismo pueden causar la muerte por insuficiencia respiratoria debido a la parálisis de los músculos torácicos y del diafragma.
- Los *superantígenos* son toxinas bacterianas que estimulan a una gran diversidad de linfocitos T al unirse a regiones bien conservadas del receptor de los linfocitos T, lo que provoca la proliferación masiva de linfocitos T y la liberación de grandes cantidades de citocinas. Estas últimas pueden dar lugar a importantes aumentos de la permeabilidad capilar y a shock. Los superantígenos producidos por *S. aureus* y *S. pyogenes* son los causantes del síndrome de shock tóxico (STT).

CONCEPTOS CLAVE

Cómo causan las enfermedades los microorganismos

- En las enfermedades debidas a los microbios se hallan implicados los factores de virulencia microbianos y las respuestas del anfitrión.
- Los agentes infecciosos provocan la destrucción o el funcionamiento anómalo de las células mediante interacciones directas con estas.
- Las lesiones inducidas pueden ser debidas a la liberación local o sistémica de productos microbianos, entre los que se encuentran la endotoxina (LPS), las exotoxinas y los superantígenos.
- Los patógenos pueden inducir respuestas inmunitarias que conduzcan a lesiones tisulares. La ausencia de respuesta inmunitaria puede reducir la gravedad de las lesiones que provocan ciertas infecciones; por el contrario, el debilitamiento del sistema inmunitario puede permitir la proliferación incontrolada de agentes oportunistas o patógenos.

Enfermedades de transmisión sexual

Existen diversos organismos que se transmiten mediante el contacto sexual (tabla 8-3). Entre los grupos con mayor riesgo de contraer enfermedades de transmisión sexual (ETS) están los adolescentes, los hombres homosexuales y los consumidores de drogas por vía parenteral. Aunque el alto riesgo en estos grupos es parcialmente consecuencia de conductas sexuales peligrosas, también influye la dificultad de acceso a los sistemas sanitarios. La presencia de ETS en niños, cuando no han sido transmitidas durante el parto, es señal inequívoca de abuso sexual.

Algunos patógenos, como *C. trachomatis* y *N. gonorrhoeae,* casi siempre se transmiten en el curso de las relaciones sexuales, mientras que otros, como las especies de *Shigella* y *E. histolytica,* suelen transmitirse de otras maneras, pero en algunas ocasiones pueden utilizar también la vía anal-oral. Para reducir al mínimo la diseminación de las ETS es conveniente que estas enfermedades sean declaradas ante las autoridades sanitarias, de tal manera que las personas que hayan mantenido relaciones íntimas con el paciente puedan ser estudiadas y tratadas.

Aunque los patógenos que provocan ETS son de naturaleza muy diversa, todos presentan características comunes.

- *Las ETS pueden asentarse en la uretra, la vagina, el cuello uterino, el recto o la faringe, y diseminarse desde estos lugares.* La transmisión de los organismos que causan las ETS requiere el contacto directo de persona a persona, ya que estos agentes no consiguen sobrevivir en el medio externo. Muchas veces las ETS son transmitidas por personas que ignoran que padecen una infección.
- *La infección con un organismo asociado con una ETS constituye un factor de riesgo para contraer otras ETS.* Esto es debido, fundamentalmente, a que los factores de riesgo son los mismos para todas las ETS. Además, las lesiones epiteliales inducidas por *N. gonorrhoeae* o *C. trachomatis* pueden facilitar las coinfecciones, así como el riesgo de infección por el VIH.

Tabla 8-3 Clasificación de las enfermedades de transmisión sexual importantes

Patógenos	Enfermedad o síndrome y población a la que afecta principalmente		
	Hombres	Mujeres	Ambos
Virus			
Virus del herpes simple			Herpes primario y recidivante, herpes neonatal
Virus de la hepatitis B			Hepatitis
Virus del papiloma humano	Cáncer de pene (algunos casos)	Displasia y cáncer de cuello uterino, cáncer de vulva	Condiloma acuminado
Virus de la inmunodeficiencia humana			Síndrome de inmunodeficiencia adquirida
Clamidias			
Chlamydia trachomatis	Uretritis, epididimitis, proctitis	Síndrome uretral, cervicitis, bartolinitis, salpingitis y sus secuelas	Linfogranuloma venéreo
Micoplasmas			
Ureaplasma urealyticum	Uretritis		
Bacterias			
Neisseria gonorrhoeae	Epididimitis, prostatitis, estrechamiento uretral	Cervicitis, endometritis, bartolinitis, salpingitis y sus secuelas (infertilidad, embarazo ectópico, salpingitis de repetición)	Uretritis, proctitis, faringitis, infecciones gonocócicas diseminadas
Treponema pallidum			Sífilis
Haemophilus ducreyi			Chancroide
Klebsiella granulomatis			Granuloma inguinal (donovanosis)
Protozoos			
Trichomonas vaginalis	Uretritis, balanitis	Vaginitis	

Tabla 8-4 Tipos de respuesta inflamatoria frente a las infecciones

Tipo de respuesta	Patogenia	Ejemplos
Infección supurativa (purulenta)	Aumento de la permeabilidad vascular Infiltración de leucocitos (neutrófilos) Productos bacterianos quimiotácticos Formación de «pus»	Neumonía estafilocócica Abscesos tisulares
Inflamación mononuclear y granulomatosa	Infiltrados de células mononucleares (monocitos, macrófagos, células plasmáticas, linfocitos) Respuesta inmunitaria mediada por células frente a los patógenos («antígeno persistente») Formación de granulomas	Sífilis Tuberculosis
Reacciones citopáticas-citoproliferativas	Transformación vírica de células Necrosis o proliferación (incluida la formación de células multinucleadas) Asociada a neoplasia	Virus del papiloma humano Virus del herpes
Necrosis tisular	Destrucción mediada por toxinas o por lisis Ausencia de células inflamatorias Procesos rápidamente progresivos	*Clostridium perfringens* Hepatitis B
Inflamación crónica/ cicatrización	Las lesiones repetitivas conducen a fibrosis Pérdida del parénquima normal	Hepatitis crónica (cirrosis)
Ninguna reacción	Inmunodepresión profunda	*Mycobacterium avium* en pacientes con sida no tratados (deficiencia de linfocitos T) Mucormicosis en pacientes trasplantados de médula ósea (neutropenia)

- *Los microbios causantes de las ETS se pueden transmitir de la madre al feto y causar graves lesiones al feto o al recién nacido.* La infección perinatal por *C. trachomatis* provoca conjuntivitis, y la infección neonatal por el VHS tiende a afectar a las vísceras y al SNC con mucha mayor frecuencia que cuando se adquiere en fases más avanzadas de la vida. La sífilis suele producir abortos. La infección por el VIH puede acarrear consecuencias fatales para los niños infectados con el virus en el período prenatal o perinatal. El diagnóstico de las ETS en mujeres embarazadas es de gran importancia, porque muchas veces es posible prevenir la infección intrauterina o neonatal mediante el tratamiento de la madre o del recién nacido. El tratamiento antirretrovírico de las mujeres embarazadas con infección por el VIH y de los niños recién nacidos puede reducir la transmisión del virus desde un 25% hasta menos del 2%.

La sífilis se trata con más detalle más adelante en este mismo capítulo, mientras que el resto de las ETS se estudian en los capítulos 21 y 22.

Tipos de respuesta inflamatoria ante las infecciones

Pese a la gran diversidad de microbios, los patrones morfológicos de respuesta son limitados, y también los mecanismos que provocan estas respuestas. Por tanto, muchos patógenos provocan patrones de respuesta parecidos, y solo unas pocas características son exclusivas o patognomónicas de un determinado microorganismo. Además, en algunas ocasiones es la naturaleza de la interacción entre el microorganismo y el anfitrión lo que determina las características histológicas de la respuesta inflamatoria. Así, las bacterias piógenas, que en condiciones normales inducen fuertes respuestas leucocíticas, en un anfitrión neutropénico pueden dar lugar a una rápida necrosis tisular con escasa exudación leucocítica. De la misma forma, en un paciente normal, *M. tuberculosis* da lugar a granulomas bien formados que contienen pocas micobacterias, mientras que en los pacientes con sida estas mismas micobacterias se multiplican profusamente en los macrófagos sin que se produzca la coalescencia que da lugar a la formación del granuloma.

Existen, fundamentalmente, cinco patrones histológicos de reacción tisular frente a las infecciones, que se resumen en la tabla 8-4 y se describen a continuación.

Inflamación supurativa (purulenta)

Este patrón se caracteriza por un aumento de la permeabilidad vascular y por infiltración leucocítica, sobre todo por neutrófilos (fig. 8-4). Los neutrófilos son atraídos hacia el lugar de la infección mediante la liberación de sustancias quimiotácticas por parte de las bacterias «piógenas» (formadoras de pus) que dan lugar a esta respuesta, en su mayoría cocos grampositivos y bacilos gramnegativos extracelulares. El pus se forma a partir de una masa de neutrófilos muertos y moribundos, y debido a la necrosis licuefactiva tisular. El tamaño de las lesiones purulentas oscila desde minúsculos microabscesos que se forman en diversos órganos durante una sepsis bacteriana secundaria a la colonización de una válvula cardíaca, hasta la afectación de lóbulos pulmonares completos en la neumonía. El potencial destructivo de las lesiones depende de su localización y del organismo implicado. Por ejemplo, los neumococos no suelen dañar las paredes alveolares, por lo que dan lugar a neumonías lobulares que curan completamente, mientras que los estafilococos y las especies de *Klebsiella* destruyen dichas paredes y forman abscesos que, una vez resueltos, ocasionan cicatrices. La faringitis bacteriana no deja secuelas, mientras que la inflamación articular aguda de origen bacteriano no tratada puede destruir la articulación en el plazo de unos pocos días.

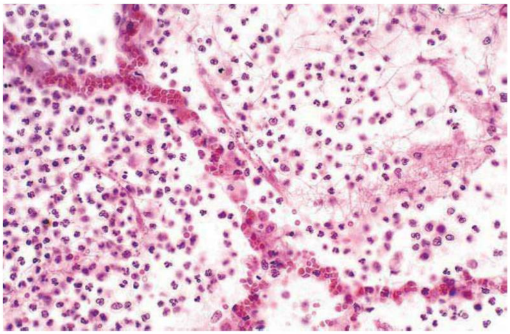


Figura 8-4 Infección supurativa (purulenta). Neumonía neumocócica con abundante infiltración neutrófila.

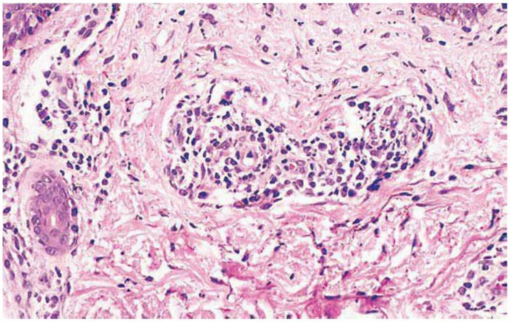


Figura 8-5 Sífilis secundaria en la dermis con infiltrado linfoplasmocítico y proliferación endotelial.

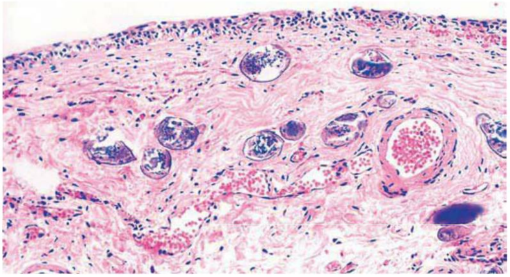


Figura 8-7 Infección de la vejiga urinaria por *Schistosoma haematobium*, con numerosos huevos calcificados y abundante tejido cicatricial.

Inflamación mononuclear y granulomatosa

Todos los procesos inflamatorios crónicos suelen ir acompañados de la presencia de infiltrados intersticiales difusos, predominantemente mononucleares, pero cuando aparecen de forma aguda suelen ser consecuencia de una respuesta frente a los virus, bacterias o parásitos intracelulares. Las espiroquetas y los helmintos también provocan respuestas inflamatorias crónicas. El tipo predominante de célula mononuclear en una lesión inflamatoria depende de la respuesta inmunitaria del anfitrión frente al organismo. Por ejemplo, en las lesiones primarias y secundarias de la sífilis abundan las células plasmáticas (fig. 8-5), mientras que en la infección por el VHB y en las infecciones víricas del cerebro predominan los linfocitos. La presencia de estos linfocitos indica la existencia de respuestas inmunitarias mediadas por células frente al patógeno o a las células infectadas por el patógeno. En el otro extremo se encuentran las infecciones por *M. avium-intracellulare* en pacientes con sida, que son incapaces de instaurar una respuesta inmunitaria eficaz frente a los organismos, por lo que sus macrófagos aparecen repletos de micobacterias. La *inflamación granulomatosa* es un tipo especial de inflamación mononuclear, desencadenada habitualmente por agentes infecciosos resistentes a la erradicación y capaces de inducir potentes respuestas inmunitarias mediadas por linfocitos T (p. ej., *M. tuberculosis, Histoplasma capsulatum,* huevos de esquistosoma). La inflamación granulomatosa se caracteriza por la acumulación y agregación de macrófagos activados, denominados células «epitelioides», algunos de los cuales se fusionan dando lugar a células gigantes. Los granulomas pueden presentar una zona central de necrosis caseosa (v. capítulo 3 y «Tuberculosis», en este capítulo).

Reacción citopático-citoproliferativa

Estas reacciones suelen ser producidas por virus. Las lesiones se caracterizan por necrosis o proliferación celular, generalmente en presencia de escasas células inflamatorias. Algunos virus se replican en el interior de las células y forman agregados víricos que adoptan la imagen de cuerpos de inclusión (p. ej., los virus del herpes o los adenovirus), o inducen la fusión celular dando lugar a células multinucleadas denominadas policariones (p. ej., el virus del sarampión o los virus del herpes). En la piel aparecen algunas veces lesiones celulares focales que pueden hacer que se desprendan las células epiteliales y se formen vesículas (fig. 8-6). Algunos virus pueden inducir la proliferación de las células epiteliales (p. ej., verrugas genitales por el VPH, pápulas umbilicadas en el molusco contagioso causado por poxvirus). Finalmente, los virus pueden contribuir al desarrollo de neoplasias malignas (v. capítulo 7).

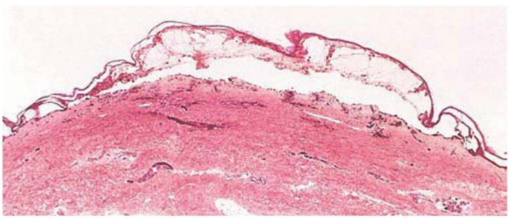


Figura 8-6 Vesícula de virus del herpes en la mucosa. Véanse las inclusiones víricas en la figura 8-9.

Necrosis tisular

Clostridium perfringens y otros organismos, como *C. diphtheriae,* secretan potentes toxinas y causan una necrosis tan grave (necrosis gangrenosa) y con tal rapidez que la lesión tisular es el rasgo patológico más prominente. El parásito *E. histolytica* provoca úlceras de colon y abscesos hepáticos, que se caracterizan por una extensa destrucción tisular con necrosis licuefactiva y escasa infiltración inflamatoria. Algunos virus pueden causar una necrosis grave y extensa de las células del anfitrión asociada a inflamación, como la que se observa en la destrucción total de los lóbulos temporales cerebrales debida a virus del herpes, o la que produce el VHB a nivel hepático.

Inflamación crónica y cicatrización

Muchas infecciones provocan inflamación crónica, que puede evolucionar a una curación completa o a la formación de abundante tejido cicatricial. Por ejemplo, las infecciones crónicas por el VHB pueden provocar cirrosis hepática, en la que los nódulos de hepatocitos en fase de regeneración quedan rodeados por densos tabiques fibrosos que destruyen totalmente la arquitectura hepática normal y, por consiguiente, alteran el flujo sanguíneo. En algunas ocasiones, la exuberancia de las cicatrices es la principal causa de las anomalías funcionales (p. ej., en la fibrosis hepática «en cañería», en la fibrosis de la pared de la vejiga urinaria causada por huevos de esquistosoma [fig. 8-7] o en la pericarditis fibrosa constrictiva de la tuberculosis).

Estos patrones de reacción tisular son útiles para analizar las características microscópicas de los procesos infecciosos, pero raramente se observan de forma pura, ya que lo habitual es que en el anfitrión se produzcan varios tipos de reacción. Por ejemplo, los pulmones de un paciente con sida pueden estar infectados por CMV, que provoca alteraciones citolíticas, y al mismo tiempo por *Pneumocystis,* que produce inflamación intersticial. En las respuestas tisulares a los agentes físicos o químicos y en las enfermedades inflamatorias de origen desconocido se observan también patrones similares de inflamación (v. capítulo 3).

Tabla 8-5 Técnicas especiales para el diagnóstico de agentes infecciosos

Técnica	Agentes infecciosos
Tinción de Gram	La mayoría de las bacterias
Tinción acidorresistente	Micobacterias, *Nocardia* (modificada)
Tinciones argénticas	Hongos, *Legionella*, *Pneumocystis*
Ácido peryódico de Schiff	Hongos, amebas
Mucicarmín	Criptococos
Giemsa	*Campylobacter*, *Leishmania*, parásitos del paludismo
Tinciones con anticuerpos	Todos
Cultivo	Todos
Sondas de ADN	Todos

Técnicas especiales para el diagnóstico de los agentes infecciosos

Dependiendo del microorganismo implicado, las técnicas de elección para el diagnóstico de las infecciones son el cultivo, la identificación bioquímica o serológica, y, en algunos casos, las técnicas de diagnóstico molecular. Algunos agentes infecciosos o sus productos se pueden observar directamente en cortes histológicos teñidos con hematoxilina y eosina (p. ej., los cuerpos de inclusión ocasionados por el CMV y el virus del herpes simple [VHS]; las acumulaciones de bacterias, que suelen teñirse de color azul; entre los hongos, *Mucor* y *Candida;* la mayoría de los protozoos, y todos los helmintos). Sin embargo, mucho agentes infecciosos se observan mejor utilizando tinciones especiales que identifican a los organismos de acuerdo con determinadas características de su pared o cubierta celular (tinciones de Gram y acidorresistentes, argénticas, mucicarmín y Giemsa) o también mediante la tinción con anticuerpos específicos (tabla 8-5). Independientemente de la técnica de tinción utilizada, suele ser más fácil identificar los organismos en los frentes a lo largo de los cuales avanza la lesión, y no en el mismo centro de la lesión, especialmente cuando existe necrosis. Las infecciones agudas se pueden diagnosticar serológicamente mediante la detección de anticuerpos específicos frente al patógeno en suero. La presencia de anticuerpos IgM al poco tiempo de la aparición de los síntomas suele bastar para diagnosticar la enfermedad. También es posible determinar el título de anticuerpos en las fases tempranas y agudas de la infección y volverlos a determinar transcurridas entre 4 y 6 semanas, durante el período de convalecencia; un aumento del título de anticuerpos de cuatro o más veces se suele considerar diagnóstico.

Las pruebas de amplificación de ácidos nucleicos, como la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y la amplificación mediada por transcripción, son cada vez más utilizadas para la identificación rápida de los microbios. Estas pruebas de diagnóstico molecular se realizan de forma rutinaria para el diagnóstico de la gonorrea, las infecciones por clamidias, la tuberculosis y la encefalitis herpética. En algunos casos son mucho más sensibles que las pruebas convencionales. Las pruebas de PCR para la detección de la encefalitis por el VHS tienen una sensibilidad de alrededor del 80%, mientras que la del cultivo del virus a partir de LCR es inferior al 10%. De la misma manera, la detección de ácidos nucleicos de *Chlamydia* en muestras procedentes del aparato genital permite diagnosticar entre un 10 y un 30% más de infecciones que el método de cultivo convencional. En otros casos, como en la gonorrea, la sensibilidad de las pruebas basadas en la detección de ácidos nucleicos es parecida a la de los métodos de cultivo. En las personas infectadas con el VIH, la cuantificación del ARN vírico es importante de cara a la planificación del tratamiento antirretrovírico. También el tratamiento de las infecciones por el VHB y el VHC depende, en gran medida, de las pruebas de cuantificación del ácido nucleico vírico, así como de su tipificación para predecir la resistencia a los fármacos antivíricos. Otra técnica que permite identificar componentes específicos de un agente infeccioso de acuerdo con su tamaño y distribución de cargas, y que, por tanto, permite identificar rápidamente las bacterias previamente cultivadas es la espectrometría de masas.

Con esto concluimos el análisis de los principios generales de patogenia y patología de las enfermedades infecciosas. Abordaremos ahora las infecciones específicas causadas por virus, bacterias, hongos y parásitos, centrándonos en sus *mecanismos patogénicos* y en sus *alteraciones patológicas,* sin entrar en sus características clínicas, cuyo estudio corresponde a los libros de texto de medicina clínica. Las infecciones que afectan a un órgano en concreto se estudiarán en otros capítulos.

Infecciones víricas

Los virus son causantes de muchas infecciones agudas y crónicas importantes desde un punto de vista clínico, y pueden afectar prácticamente a cualquier órgano (tabla 8-6).

Infecciones agudas (pasajeras)

Los virus que causan infecciones pasajeras son estructuralmente heterogéneos, pero tienen en común que todos ellos inducen

Tabla 8-6 Algunos virus y enfermedades víricas humanas

Sistema orgánico	Especie	Enfermedad
Respiratorio	Adenovirus	Infecciones de la vía respiratoria alta y baja, conjuntivitis, diarrea
	Rinovirus	Infecciones de la vía respiratoria alta
	Virus de la gripe A y B	Gripe
	Virus sincitial respiratorio	Bronquiolitis, neumonía
Digestivo	Virus de la parotiditis	Parotiditis, pancreatitis, orquitis
	Rotavirus	Gastroenteritis en niños
	Norovirus	Gastroenteritis
	Virus de la hepatitis A	Hepatitis vírica aguda
	Virus de la hepatitis B	Hepatitis aguda o crónica
	Virus de la hepatitis D	Junto con el VHB, hepatitis aguda o crónica
	Virus de la hepatitis C	Hepatitis aguda o crónica
	Virus de la hepatitis E	Hepatitis transmitida por vía entérica
Sistémico con erupciones cutáneas	Virus del sarampión	Sarampión
	Virus de la rubéola	Rubéola
	Virus de la varicela-zóster	Varicela, herpes-zóster
	Virus del herpes simple 1	Herpes oral («calenturas»)
	Virus del herpes simple 2	Herpes genital
Sistémico con trastornos hematopoyéticos	Citomegalovirus	Enfermedad con inclusiones citomegálicas
	Virus de Epstein-Barr	Mononucleosis infecciosa
	VIH-1 y VIH-2	Sida
Arbovirus y fiebres hemorrágicas	Virus del dengue 1-4	Fiebre hemorrágica del dengue
	Virus de la fiebre amarilla	Fiebre amarilla
Verrugas cutáneas/genitales	Virus del papiloma	Condiloma; carcinoma cervical
Sistema nervioso central	Poliovirus	Poliomielitis
	Virus JC	Leucoencefalopatía multifocal progresiva (oportunista)

respuestas inmunitarias efectivas que eliminan a los patógenos, por lo que la duración de las infecciones es limitada. Sin embargo, cada virus presenta diferentes grados de diversidad genética, lo que condiciona, en gran medida, la susceptibilidad del anfitrión a padecer reinfecciones por virus del mismo tipo. Por ejemplo, el virus de la parotiditis comprende únicamente un subtipo genético, por lo que solo es capaz de infectar a una persona una vez en su vida, mientras que otros virus, como los de la gripe, dan lugar continuamente y de forma natural a nuevas variantes genéticas, pudiendo, por tanto, infectar al mismo individuo en repetidas ocasiones. La inmunidad frente a ciertos virus se debilita con el curso del tiempo, y esto también puede ser motivo de que una persona se infecte repetidamente con el mismo virus (p. ej., virus sincitial respiratorio).

Sarampión

El sarampión es una enfermedad vírica aguda que afecta a múltiples órganos y que causa infecciones de gravedad muy variable, desde afectaciones leves que se resuelven por sí solas hasta graves manifestaciones sistémicas. El virus del sarampión (rubéola) es una causa importante de morbimortalidad prevenible mediante vacunación en todo el mundo. Cada año padecen sarampión más de 20 millones de personas. Se estima que en 2010 esta enfermedad causó 139.000 fallecimientos, la mayoría de ellos niños en los países en vías de desarrollo. Estos niños presentan un riesgo entre 10 y 1.000 veces mayor de fallecer como consecuencia del sarampión que los que viven en los países desarrollados, debido a una nutrición inadecuada y a una deficiente asistencia sanitaria. El virus del sarampión puede provocar una enfermedad muy grave en personas con defectos de la inmunidad celular (p. ej., individuos infectados con VIH o que padecen enfermedades hematológicas malignas). Las epidemias de sarampión se producen en individuos no vacunados. En EE. UU., la incidencia de la enfermedad se redujo espectacularmente a partir de 1963, cuando se autorizó la primera vacuna, y en el año 2000 se había eliminado completamente la transmisión endémica. El diagnóstico puede ser clínico, mediante serología, o detectando antígenos víricos en exudados nasales o sedimentos urinarios.

Patogenia. El virus del sarampión es un virus ARN monocatenario perteneciente a la familia de los paramixovirus, en la cual se incluyen también el virus de la parotiditis, el virus sincitial respiratorio, el virus paragripal (causante de laringotraqueobronquitis, o *crup*) y los metaneumovirus humanos. Solo existe un serotipo de virus del sarampión. La transmisión se produce a través de gotículas respiratorias. Se conocen tres receptores celulares de superficie para el virus: CD46 (una proteína reguladora del complemento que inactiva las C3 convertasas), la molécula de señalización de la activación linfocítica (SLAM, implicada en la activación de los linfocitos T) y la nectina 4 (proteína de las uniones adherentes). CD46 es expresada por todas las células con núcleo, mientras que SLAM es expresada por células del sistema inmunitario y la nectina 4 por las células epiteliales. Todos estos receptores se unen a la hemaglutinina, una proteína del virus.

El virus del sarampión se puede replicar en diversos tipos de célula, entre las que se encuentran las células epiteliales y los leucocitos. El virus se replica inicialmente en el aparato respiratorio y, a continuación, se disemina a lo largo de los tejidos linfoides locales. A la replicación en este tejido linfoide sigue una fase de viremia y diseminación sistémica hacia la conjuntiva, la piel, los aparatos respiratorio y urinario, los capilares, el sistema linfático y el SNC. La mayoría de los niños desarrollan una inmunidad mediada por los linfocitos T frente al virus, que sirve para controlar la infección vírica y que es la responsable del exantema típico del sarampión. Por ello, el exantema aparece con menos frecuencia en individuos con anomalías de la inmunidad celular. Además, en los niños mal alimentados y que no disponen de una asistencia sanitaria de calidad, el virus del sarampión puede producir laringotraqueobronquitis, neumonía, diarrea y enteropatía con pérdida de proteínas, queratitis que puede degenerar en formación de cicatrices y ceguera, encefalitis y exantemas hemorrágicos («sarampión negro»).

Los anticuerpos frente al virus del sarampión producidos por el sistema inmunitario protegen frente a una reinfección. El sarampión también puede provocar una inmunodepresión transitoria, pero muy acusada, que puede dar lugar a infecciones bacterianas y víricas secundarias, y que son muchas veces las responsables de la morbimortalidad relacionada con la enfermedad. Tras la infección por el virus del sarampión, se producen alteraciones tanto de las respuestas inmunitarias innatas como de las adquiridas, entre las que se encuentra el funcionamiento defectuoso de las células dendríticas y de los linfocitos. La panencefalitis esclerosante subaguda (v. capítulo 28) y la encefalitis con cuerpos de inclusión del sarampión (en individuos inmunodeprimidos) son complicaciones tardías raras del sarampión. La patogenia de la panencefalitis esclerosante subaguda no es bien conocida, pero es posible que en esta infección vírica persistente se encuentre implicada una variante del virus del sarampión con defectos replicativos.

MORFOLOGÍA

El exantema moteado, marrón rojizo, de la infección por el virus del sarampión que aparece en la cara, tronco y extremidades proximales se debe a la dilatación de los vasos sanguíneos, al edema y a una infiltración perivascular por leucocitos mononucleares. Las lesiones ulcerosas de la mucosa de la cavidad oral próximas a la zona donde desembocan los conductos de Stensen (las **manchas de Koplik,** patognomónicas de la enfermedad) se caracterizan por necrosis, exudado neutrófilo y neovascularización. Los órganos linfoides presentan una acusada hiperplasia folicular, grandes centros germinales y células gigantes multinucleadas distribuidas al azar y denominadas **células de Warthin-Finkeldey,** que contienen inclusiones eosinófilas nucleares y citoplásmicas. Estas últimas inclusiones son patognomónicas del sarampión, y también son visibles en los pulmones y el esputo (fig. 8-8). En las formas más leves de neumonía por el virus del sarampión se observa la misma infiltración mononuclear peribronquial e intersticial que aparece en otras infecciones víricas no letales.

Parotiditis

La parotiditis es una enfermedad vírica sistémica aguda que generalmente cursa con dolor e inflamación de las glándulas

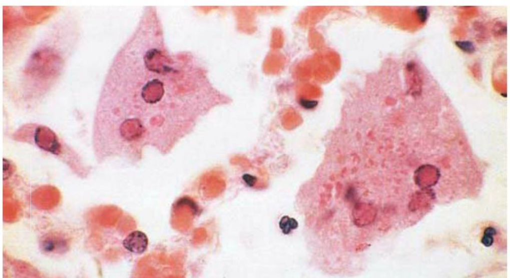


Figura 8-8 Células gigantes del sarampión en el pulmón. Obsérvense las inclusiones eosinófilas cristalinas intranucleares.

salivales. Al igual que el del sarampión, el virus que causa la parotiditis también pertenece a la familia de los paramixovirus. El virus de la parotiditis tiene dos tipos de glucoproteínas de superficie; una de ellas presenta actividad hemaglutinina y neuraminidasa, mientras que la otra induce la fusión celular y la citólisis. Los virus de la parotiditis penetran en la vía respiratoria alta mediante la inhalación de gotículas respiratorias, migran hacia los ganglios linfáticos locales, donde se replican en los linfocitos (preferentemente en linfocitos T activados), y a continuación se diseminan por vía sanguínea hacia diversas glándulas, incluidas las salivales. El virus de la parotiditis infecta las células epiteliales de los conductos salivales, con la consiguiente descamación de las células afectadas y aparición de edema e inflamación, lo que produce el dolor y la inflamación clásicos de las glándulas salivales. El virus de la parotiditis también puede infectar otros órganos, como el SNC, los testículos, los ovarios y el páncreas. La complicación extrasalival más importante de la infección por el virus de la parotiditis es la meningitis aséptica, que aparece hasta en un 15% de los casos. La vacuna de la parotiditis ha reducido en un 99% la incidencia de la enfermedad en EE. UU. El diagnóstico suele ser clínico, pero para el diagnóstico definitivo se pueden utilizar la serología, el cultivo del virus o la PCR.

MORFOLOGÍA

La **parotiditis vírica** es bilateral en el 70% de los casos. Las glándulas afectadas se encuentran aumentadas de tamaño y presentan una consistencia blanda y un aspecto húmedo, brillante, con color marrón rojizo en los cortes transversales. Al microscopio se observa edema en el intersticio glandular y una infiltración difusa por macrófagos, linfocitos y células plasmáticas, que comprimen los ácinos y los conductos. La luz de estos conductos puede estar obstruida por neutrófilos y restos necróticos, lo que puede causar lesiones focales al epitelio que los recubre.

En la **orquitis por el virus de la parotiditis,** la tumefacción testicular puede ser muy acusada, y es debida al edema, la infiltración por células mononucleares y las hemorragias focales. Como los testículos se encuentran alojados estrechamente dentro de la túnica albugínea, la inflamación parenquimatosa puede impedir el flujo de sangre y dar lugar a infartos focales. Esta agresión a los testículos puede originar cicatrices, atrofia y, en los casos más graves, infertilidad.

La infección y los daños sufridos por las células de los ácinos del **páncreas** pueden inducir la liberación de enzimas digestivas, dando lugar a necrosis parenquimatosa y grasa, así como a inflamación con abundantes neutrófilos. La **encefalitis por el virus de la parotiditis** provoca desmielinización perivenosa y formación de manguitos perivasculares de células mononucleares.

Infección por poliovirus

Los poliovirus causan una infección sistémica aguda que puede manifestarse de formas muy diversas, desde una infección leve y autolimitada hasta la parálisis de los músculos respiratorios y de las extremidades. Los poliovirus son unos virus ARN esféricos, no encapsulados, pertenecientes al género de los enterovirus. Otros enterovirus causan diarrea en niños, así como exantemas (virus de Coxsackie A), conjuntivitis (enterovirus 70), meningitis víricas (virus de Coxsackie y virus ECHO) y miopericarditis (virus de Coxsackie B). La vacuna Salk de virus inactivados (muertos) con formol y la Sabin, de virus atenuados (vivos) y administrada por vía oral, contienen los tres serotipos diferentes de poliovirus que se conocen. La utilización de estas vacunas ha permitido erradicar prácticamente la poliomielitis, ya que los poliovirus solamente infectan a los seres humanos, son genéticamente muy estables y son neutralizados con mucha efectividad por los anticuerpos generados tras la vacunación. Pese a todo, en los países en vías de desarrollo, esta lacra no ha desaparecido totalmente, especialmente en regiones políticamente conflictivas o en estado de guerra. Según los datos de vigilancia de la poliomielitis, en 2013 se detectaron 328 casos de poliomielitis en Afganistán, Camerún, Etiopía, Kenia, Nigeria, Pakistán, Siria y Somalia.

Al igual que otros enterovirus, los poliovirus se transmiten por vía fecal-oral. El virus infecta las células humanas uniéndose a CD155, una molécula de adhesión de la superficie epitelial. El virus es ingerido y se multiplica en las mucosas de la faringe y del intestino, especialmente en las amígdalas y en las placas de Peyer del íleon. A continuación, los poliovirus se diseminan por vía linfática hasta los ganglios linfáticos y, finalmente, hasta la sangre, produciendo viremia transitoria y fiebre. Aunque la mayoría de las infecciones por poliovirus son asintomáticas, aproximadamente en el 1% de las personas los virus invaden el SNC y se replican en las neuronas motoras de la médula espinal (poliomielitis espinal) o en el tronco del encéfalo (poliomielitis bulbar). Los anticuerpos frente al virus son capaces de controlar la infección en la mayor parte de los casos; no se sabe a ciencia cierta por qué en algunos individuos esto no es posible. La diseminación en el sistema nervioso se puede producir a través de la sangre o mediante transporte retrógrado del virus a lo largo de los axones de las neuronas motoras. Los casos de poliomielitis como consecuencia de la vacunación son muy raros, y son debidos a mutaciones en que los virus atenuados revierten a la forma natural. El diagnóstico se puede realizar mediante cultivo o PCR en secreciones faríngeas o en heces, o utilizando técnicas serológicas. Las características neurológicas y neuropatológicas de la infección por poliovirus se describen en el capítulo 28.

Virus del Nilo occidental

La infección por el virus del Nilo occidental es una enfermedad que puede manifestarse desde una forma leve y autolimitada hasta una forma neuroinvasiva, que produce secuelas neurológicas a largo plazo. El virus del Nilo occidental es un flavivirus transmitido por artrópodos (arbovirus); otros flavivirus son el virus del dengue y el de la fiebre amarilla. El virus del Nilo occidental se encuentra en muchas regiones del Viejo Mundo, incluidas África, Oriente Medio, Europa, el Sudeste asiático y Australia. Se detectó por primera vez en EE. UU. en 1999 durante un brote en Nueva York, y desde entonces se ha extendido por todo el país; durante el año 2013 se notificó al menos un caso en 44 estados. El virus del Nilo occidental es transmitido por mosquitos a aves y mamíferos. Las aves infectadas desarrollan una viremia prolongada y son el principal reservorio del virus. Los seres humanos son anfitriones accidentales. La mayoría de los pacientes contraen la enfermedad tras la picadura de un mosquito; la transmisión entre seres humanos por transfusiones sanguíneas, trasplante de órganos, lactancia o vía transplacentaria es mucho menos frecuente.

Una vez que el mosquito ha inoculado el virus, este se replica en las células dendríticas de la piel, que, a continuación, migran a los ganglios linfáticos. Aquí el virus continúa replicándose, penetra en el sistema circulatorio y, en algunos individuos, atraviesa la barrera hematoencefálica. En el SNC, el virus infecta las neuronas. Las quimiocinas son esenciales para que los leucocitos se dirijan al SNC y colaboren en la eliminación del virus. El receptor de quimiocinas CCR5 interviene decisivamente en la resistencia a las infecciones neuroinvasivas, por lo que la mutación simultánea de las dos copias del gen que lo codifican impide su correcto funcionamiento y, por tanto, aumenta la incidencia de infecciones sintomáticas. Recuerde que en la infección por el VIH, la función de este receptor es la contraria, el mal funcionamiento de CCR5 tiene

un efecto protector, ya que el VIH utiliza este receptor para infectar los linfocitos T del anfitrión (v. capítulo 6).

La infección por el virus del Nilo occidental suele ser asintomática, pero un 20% de las personas infectadas presenta fiebre, cefalea, fatiga, anorexia y náuseas. Aproximadamente en la mitad de los casos se observa también un exantema maculopapular. Las complicaciones del SNC (meningitis, encefalitis, meningoencefalitis) aparecen en 1 de cada 150 infecciones sintomáticas. La mortalidad por meningoencefalitis es de alrededor del 10%, y muchos supervivientes presentan secuelas cognitivas y neurológicas a largo plazo. En los pacientes fallecidos se han observado inflamación crónica perivascular y leptomeníngea, presencia de nódulos microgliales (v. capítulo 28) y neuronofagia, que afecta principalmente a los lóbulos temporales y al tronco del encéfalo. Parece que los individuos con inmunosupresión y los de edad más avanzada tienen mayor riesgo de padecer las formas más graves de la enfermedad. Entre las complicaciones menos frecuentes se encuentran la hepatitis, la miocarditis y la pancreatitis. El diagnóstico suele establecerse mediante serología, pero también se utilizan el cultivo del virus y las técnicas de PCR.

Fiebre hemorrágica vírica

La fiebre hemorrágica vírica (FHV) es un síndrome multisistémico grave, potencialmente fatal, en el que se producen lesiones y anomalías de la regulación del sistema vascular que conducen al estado de shock. La causa de la FHV son virus ARN recubiertos pertenecientes a cuatro géneros distintos: *Arenaviridae, Filoviridae, Bunyaviridae* y *Flaviviridae.* Estos virus causan enfermedades muy diversas, cuya gravedad oscila entre la de las afecciones más leves, que se caracterizan por fiebre, cefaleas, mialgias, exantema, neutropenia y trombocitopenia, hasta la de las formas más graves, en las que se presentan alteraciones hemodinámicas y shock, que hacen peligrar la vida del paciente. Todos estos virus se alojan en algún animal o insecto durante su ciclo vital, por lo que su presencia en una región determinada depende de la existencia de estos anfitriones en ella. Los seres humanos son anfitriones accidentales, y la infección se contrae por contacto con anfitriones definitivos (generalmente roedores) o con insectos vectores (mosquitos y garrapatas). Algunos de los virus que causan fiebre hemorrágica (Ébola, Marburg, Lassa) también pueden transmitirse de persona a persona.

La patogenia de la infección y de sus complicaciones depende del tipo concreto de virus, pero todos ellos presentan algunas características comunes. Las lesiones de los vasos sanguíneos suelen ser prominentes. Pueden ser causadas por infección y destrucción directa de las células endoteliales, o por la infección de macrófagos y células dendríticas y la consiguiente producción de citocinas inflamatorias. Pueden aparecer manifestaciones hemorrágicas, tales como petequias, por el efecto combinado de la trombocitopenia y las alteraciones de la función plaquetaria, lesiones endoteliales, coagulación intravascular diseminada inducida por citocinas, y déficit de factores de la coagulación debido a anomalías hepáticas. En algunas infecciones (p. ej., la fiebre de Crimea-Congo), las hemorragias pueden ser copiosas, pero raramente constituyen una amenaza para la supervivencia. A veces se observa necrosis tisular secundaria a las lesiones vasculares y a la hemorragia, que puede ser leve o estar focalizada y ser de naturaleza masiva, pero la respuesta inmunitaria asociada suele ser mínima.

Infecciones latentes (infecciones por virus del herpes)

La latencia se define como la persistencia de los genomas víricos en células que no producen activamente partículas víricas infecciosas. La diseminación de la infección y las lesiones tisulares se producen como consecuencia de la reactivación de virus latentes. Los virus que dan lugar a infecciones latentes con mayor frecuencia en los seres humanos son los *virus del herpes.* Se trata de grandes virus encapsulados con genomas de ADN bicatenario que codifica aproximadamente 70 proteínas. Los virus del herpes provocan una infección aguda a la que sigue una infección latente, en la que el virus persiste en forma no infecciosa, reactivándose periódicamente y dando lugar entonces a la liberación de virus infecciosos.

Se conocen ocho tipo de virus del herpes humano, que pertenecen, a su vez, a tres subgrupos que se definen en función de las células que infectan con más frecuencia y del lugar de latencia: los virus del grupo α, entre los que se encuentran el VHS-1, el VHS-2 y el VVZ, que infectan células epiteliales y se establecen en forma latente en neuronas; los virus linfótropos del grupo β, el CMV, el virus del herpes humano 6 (causante del exantema súbito, también denominado roséola o sexta enfermedad, una enfermedad exantemática benigna de la infancia), y el virus del herpes humano 7 (que hasta la fecha no ha sido asociado a ninguna enfermedad), que infectan y se hacen latentes en diversos tipos de células; y los virus del grupo γ, el VEB y el VHSK/VHH-8, causante del sarcoma de Kaposi, que se hacen latentes sobre todo en células linfoides. Además, el virus del herpes de los simios (virus del herpes B) es un virus del Viejo Mundo parecido al VHS-1, que puede causar una grave enfermedad neurológica en cuidadores de estos animales, generalmente como consecuencia de una mordedura.

Virus del herpes simple

El VHS-1 y el VHS-2 difieren serológicamente, pero se encuentran estrechamente relacionados genéticamente y provocan una serie de enfermedades primarias y recidivantes parecidas. Ambos virus se replican en la piel y en las mucosas próximas al lugar de inoculación (generalmente la orofaringe o los órganos genitales), en donde dan lugar a la formación de partículas víricas y provocan lesiones vesiculosas de la epidermis. A continuación, los virus migran a las neuronas sensoriales que inervan estos sitios iniciales de replicación. Las nucleocápsides víricas son transportadas a lo largo de los axones hasta el cuerpo de las células neuronales, en donde establecen una infección latente. En los anfitriones inmunocompetentes, la infección primaria por el VHS se resuelve en unos pocos días, aunque el virus se atrinchera en forma latente en las células nerviosas. Durante la fase de latencia, el ADN vírico permanece en el interior del núcleo neuronal, y solo se transcriben fragmentos de ARN vírico asociados a la latencia (LAT, *latency-associated transcripts*). Se cree que en esta fase no se sintetiza proteína vírica alguna. Los LAT pueden favorecer el estado de latencia al conferir resistencia a la apoptosis, impedir la expresión de genes líticos mediante la formación de heterocromatina, y actuar como precursores de los micro-ARN que reprimen la expresión de genes líticos esenciales del VHS. Las reactivaciones de VHS-1 y VHS-2 se pueden producir repetidamente, con o sin síntomas, y dan lugar a la diseminación del virus desde las neuronas a la piel o a las mucosas. La reactivación se puede producir incluso en presencia de respuesta inmunitaria por parte del anfitrión, ya que los VHS han desarrollado sistemas para eludir dicha respuesta. Por ejemplo, los VHS pueden evadirse de los CTL inhibiendo la vía de reconocimiento de moléculas de clase I del CPH, y de las respuestas inmunitarias humorales, produciendo receptores para el dominio Fc de las inmunoglobulinas e inhibidores del complemento.

Además de las lesiones cutáneas, el VHS-1 es la principal causa infecciosa de ceguera corneal en EE. UU. Se cree que la enfermedad epitelial de la córnea se debe a lesiones provoca-

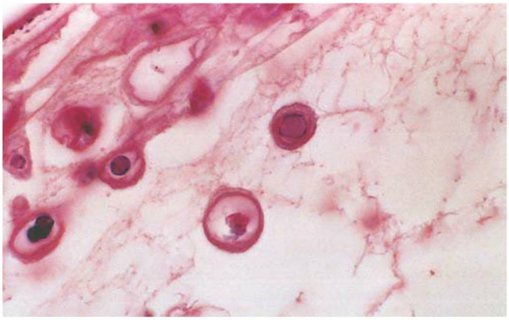


Figura 8-9 Vesícula por virus del herpes en la que se observan cuerpos de inclusión víricos cristalinos intranucleares.

das directamente por los virus, mientras que la enfermedad corneal estromal parece mediada por el sistema inmunitario. El VHS-1 es también la causa principal de encefalitis esporádica fatal en EE. UU. Cuando la infección se extiende al cerebro, suele afectar a los lóbulos temporales y a las circunvoluciones orbitarias de los lóbulos frontales. Las mutaciones hereditarias de TLR3 o de algún componente de su vía de señalización aumentan el riesgo de encefalitis por el VHS. Además, los neonatos y los individuos con algún defecto de la inmunidad celular (p. ej., secundaria a infección con VIH o a quimioterapia) pueden padecer infecciones diseminadas por virus del herpes. La infección por el VHS-2 aumenta cuatro veces el riesgo de transmisión del VIH y entre dos y tres veces el de su adquisición.

MORFOLOGÍA

Las células infectadas por el VHS contienen **inclusiones intranucleares** de un color entre rosa y violáceo (Cowdry de tipo A) consistentes en proteínas relacionadas con la replicación vírica y partículas víricas en diferentes fases de ensamblaje que empujan la cromatina de la célula del anfitrión hacia los bordes del núcleo (fig. 8-9). Debido a la fusión celular, los VHS también condicionan la aparición de sincitios multinucleados con inclusiones de este tipo.

El VHS-1 y el VHS-2 provocan lesiones que van desde úlceras frías y gingivoestomatitis autolimitadas a infecciones viscerales diseminadas y encefalitis potencialmente fatales. Las **ampollas febriles o úlceras frías** aparecen preferentemente en la piel facial situada alrededor de los orificios mucosos (labios, nariz), con una distribución generalmente bilateral e independiente de los dermatomas cutáneos. Las vesículas intraepiteliales (ampollas) que se forman como consecuencia del edema intracelular y la degeneración globosa de las células de la epidermis suelen estallar y dar lugar a la formación de costras, si bien algunas pueden originar ulceraciones superficiales.

La **gingivoestomatitis** suele afectar a niños y es causada por el VHS-1. Se trata de una erupción vesiculosa que se extiende desde la lengua a la retrofaringe y que provoca adenopatías cervicales. Los lactantes y, más raramente, los trabajadores sanitarios pueden desarrollar hinchazón y lesiones eritematosas debidas al VHS en los dedos y las palmas de las manos (uñero o panadizo herpético).

El **herpes genital** no suele estar causado por el VHS-1, sino por el VHS-2. Se caracteriza por la presencia de vesículas en las mucosas genitales y en los genitales externos, que evolucionan rápidamente dando lugar a ulceraciones superficiales rodeadas por un infiltrado inflamatorio (v. capítulo 22). Los virus del herpes (generalmente el VHS-2) pueden ser transmitidos al neonato durante su paso a través del canal del parto de una madre infectada. Aunque la infección del neonato por el VHS-2 puede ser de carácter leve, generalmente es de tipo fulminante con adenopatías generalizadas, esplenomegalia y focos de necrosis en pulmones, hígado, cápsulas suprarrenales y SNC.

El VHS causa dos tipos de **lesiones de la córnea** (v. capítulo 29). La **queratitis epitelial herpética** cursa con una citólisis típica de la superficie epitelial inducida por el virus. Por el contrario, la **queratitis estromal herpética** se caracteriza por la presencia de infiltrados de células mononucleares alrededor de los queratinocitos y las células endoteliales, lo que conduce a neovascularización, formación de tejido cicatricial, opacificación de la córnea y, finalmente, ceguera. En este caso, las lesiones se deben a la reacción inmunitaria frente a la infección por el VHS, y no a los efectos citopáticos del propio virus.

La **encefalitis por el virus del herpes simple** se estudia en el capítulo 28.

En pacientes ingresados en el hospital y que padecen cáncer o cualquier tipo de inmunosupresión son frecuentes las infecciones cutáneas y viscerales diseminadas por virus del herpes. La **esofagitis herpética** suele presentar complicaciones por sobreinfecciones bacterianas o fúngicas. La **bronconeumonía herpética** se origina, a veces, al intubar a pacientes con lesiones orales activas y suele producir necrosis. La **hepatitis herpética** puede conducir a una insuficiencia hepática.

Virus de la varicela-zóster (VVZ)

La infección aguda con el VVZ provoca la varicela, mientras que la reactivación de los VVZ latentes da lugar al herpes zóster. La varicela es una enfermedad leve cuando afecta a niños, pero su gravedad es mayor en personas adultas o con defectos del sistema inmunitario. El herpes zóster es una enfermedad propia de personas mayores o con problemas inmunitarios. Al igual que el VHS, el VVZ infecta las mucosas, la piel y las neuronas y, en pacientes inmunocompetentes, da lugar a una infección primaria autolimitada. También como el VHS, es capaz de eludir las respuestas y establecer infecciones latentes en los ganglios sensoriales. Sin embargo, al contrario que el VHS, el VVZ se transmite de forma epidémica a través de aerosoles respiratorios, se disemina por vía hematógena y provoca lesiones cutáneas vesiculares muy dispersas por todo el cuerpo. El VVZ infecta de forma latente las neuronas y/o las células satélite que rodean las neuronas de los ganglios de la raíz dorsal. La reactivación y la recaída clínica del herpes zóster no son frecuentes, pero pueden producirse transcurrido mucho tiempo desde la infección primaria. La recaída más común del VVZ es de tipo localizado, y es especialmente frecuente y dolorosa en los dermatomas inervados por los ganglios del trigémino, en donde el virus tiende a establecerse de forma latente. Las recaídas de la infección por el VVZ son raras en individuos inmunocompetentes (del 1 al 4% de las personas infectadas), pero se pueden producir repetidamente en personas mayores

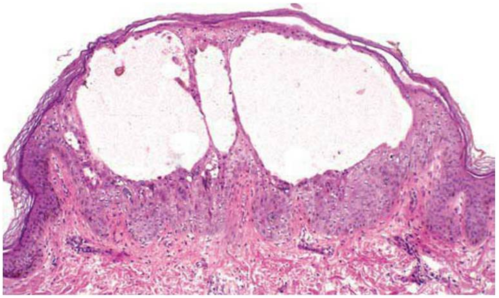


Figura 8-10 Lesión cutánea de la varicela (virus de la varicela-zóster) con vesícula intraepitelial.

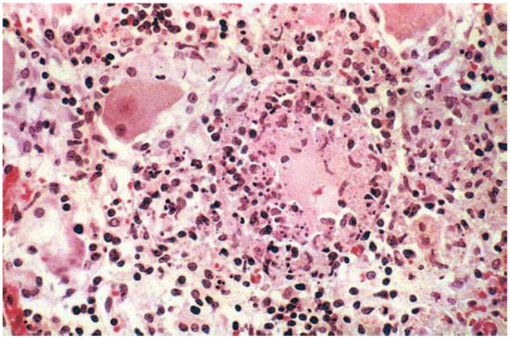


Figura 8-11 Ganglio de la raíz dorsal infectado por el virus de la varicela-zóster. Obsérvense la necrosis de las células ganglionares y la inflamación asociada. (Por cortesía del Dr. James Morris, Radcliffe Infirmary, Oxford, England.)

o con problemas del sistema inmunitario. Por ello, para prevenir el herpes zóster, en la actualidad se recomienda la vacunación de todas las personas mayores de 60 años, así como de individuos más jóvenes, pero con alteraciones del sistema inmunitario. La infección por el VVZ se diagnostica mediante cultivo del virus o detectando antígenos víricos en células obtenidas mediante el raspado de las lesiones superficiales.

MORFOLOGÍA

El exantema de la **varicela** aparece unas 2 semanas después de la infección respiratoria. Las lesiones van surgiendo en oleadas, de manera centrífuga, empezando en el torso y desplazándose hacia la cabeza y las extremidades. Cada lesión progresa rápidamente de mácula a vesícula, esta última parecida a gotas de rocío sobre un pétalo de rosa. En el examen histológico, las lesiones de la varicela muestran vesículas intraepiteliales (fig. 8-10) con inclusiones intranucleares en las células epiteliales de la base de las vesículas. Transcurridos unos días, la mayoría de las vesículas estallan, forman costra y se curan por regeneración, sin formación de cicatrices. Sin embargo, las vesículas que se rompen de forma traumática pueden infectarse con bacterias, lo que puede originar la destrucción de la capa basal de la epidermis y la consiguiente formación de tejido cicatricial.

El **herpes zóster** aparece cuando los VVZ adquiridos en una infección antigua y que han permanecido en estado latente durante mucho tiempo en los ganglios de la raíz dorsal se reactivan, infectan los nervios sensoriales y se desplazan a lo largo de estos hasta uno o más dermatomas. Una vez allí, el virus infecta los queratinocitos y produce lesiones vesiculares que, al contrario que en el caso de la varicela, suelen ir asociadas a prurito intenso, quemazón o dolor agudo, debido a la radiculoneuritis concomitante. El dolor es especialmente intenso cuando están implicados los nervios trigéminos; en raras ocasiones se ve involucrado también el núcleo geniculado, dando lugar a parálisis facial (síndrome de Ramsay Hunt). Los ganglios sensoriales contienen un infiltrado denso, predominantemente mononuclear, con inclusiones intranucleares herpéticas en las neuronas y sus células de soporte (fig. 8-11). El VVZ también puede causar neumonía intersticial, encefalitis, mielitis transversa y lesiones viscerales necrosantes, especialmente en pacientes inmunodeprimidos.

Citomegalovirus

El citomegalovirus (CMV), un virus del herpes del grupo β, produce diversas manifestaciones patológicas, dependiendo de la edad del anfitrión y, lo que es más importante, de su estado inmunitario. El CMV infecta de forma latente monocitos y sus precursores de la médula ósea, y puede reactivarse cuando se debilita la inmunidad celular. El CMV causa una infección asintomática o parecida a una mononucleosis en individuos sanos, pero también puede dar lugar a infecciones sistémicas devastadoras en neonatos e individuos inmunodeprimidos, en los que el virus puede invadir muchos tipos diferentes de células y tejidos. Como su nombre indica, las células infectadas por CMV presentan un aumento de tamaño tanto de la propia célula como de su núcleo, que típicamente corresponde a una inclusión voluminosa rodeada de un halo claro («ojo de búho» o «de lechuza»).

La transmisión del CMV se puede producir por diversos mecanismos, dependiendo de qué grupo de edad se trate. Entre ellos se encuentran los siguientes:

- *Transmisión transplacentaria,* a partir de una infección recién adquirida o primaria de una madre que carezca de anticuerpos protectores (CMV congénito).
- *Transmisión neonatal,* a través de secreciones uterinas o vaginales durante el parto, o posteriormente en la leche materna de una madre con infección activa (CMV perinatal).
- *Transmisión a través de la saliva,* en edad preescolar, especialmente en guarderías. Los niños infectados de esta manera transmiten fácilmente el virus a sus progenitores.
- *Transmisión por vía genital,* que es la más frecuente a partir de los 15 años. También se puede transmitir a través de secreciones respiratorias y por vía fecal-oral.
- *Transmisión yatrógena,* a cualquier edad a través de trasplantes de órganos o transfusiones sanguíneas.

La infección aguda por CMV induce una inmunosupresión transitoria, pero profunda. Los CMV pueden infectar las células dendríticas y alterar el procesamiento de antígenos y la capacidad de estas células para estimular a los linfocitos T. Al igual que otros virus del herpes, el CMV puede eludir las respuestas inmunitarias reduciendo la actividad de las moléculas de clase I y II del CPH, y produciendo homólogos del receptor de TNF, de IL-10 y de las moléculas de clase I del CPH. Cabe destacar que el CMV puede evitar la acción de las células NK produciendo ligandos que bloquean sus receptores activadores y proteínas parecidas a las de clase I que activan los receptores inhibidores. Por tanto, el CMV no solo se esconde del sistema inmunitario, sino que suprime activamente sus respuestas.

MORFOLOGÍA

Las células infectadas presentan un llamativo aumento de tamaño, algunas veces hasta alcanzar un diámetro de 40 μm, y muestran pleomorfismo celular y nuclear. Se observan grandes **inclusiones basófilas intranucleares** que ocupan más de la mitad del diámetro del núcleo y que suelen estar separadas de la membrana nuclear por un halo transparente (fig. 8-12). En el citoplasma de las células infectadas aparecen también inclusiones basófilas de menor tamaño. En los órganos glandulares se encuentran infectadas las células epiteliales parenquimatosas; en el cerebro, las neuronas; en los pulmones, los macrófagos alveolares y las células epiteliales y endoteliales; y en los riñones, el epitelio tubular y las células endoteliales de los glomérulos. La infección diseminada por CMV da lugar a necrosis focal con muy poca inflamación prácticamente en cualquier órgano.

Infecciones congénitas. Las infecciones adquiridas *in utero* adoptan diversas formas. En aproximadamente el 95% de los casos son asintomáticas. Sin embargo, cuando el virus es transmitido por una madre con infección primaria (que carece de anticuerpos protectores), a veces se produce una *enfermedad de inclusiones citomegálicas* clásica. La enfermedad de

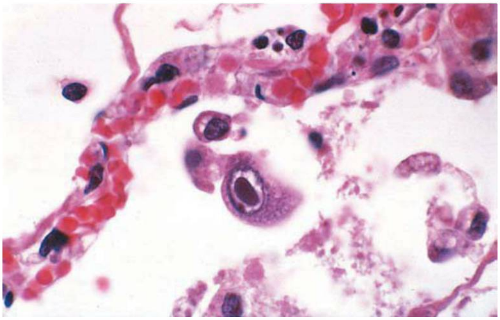


Figura 8-12 Citomegalovirus: inclusiones pulmonares nucleares (bien definidas) y citoplásmicas (mal definidas).

inclusiones citomegálicas es parecida a la eritroblastosis fetal. Los niños afectados pueden padecer retraso del crecimiento intrauterino, ictericia, hepatoesplenomegalia, anemia, hemorragias debidas a trombocitopenia y encefalitis. En los casos fatales, el cerebro suele ser más pequeño de lo normal (microcefalia) y puede presentar focos de calcificación. El diagnóstico de la infección neonatal por CMV se realiza mediante cultivo del virus o amplificación mediante PCR del ADN vírico en orina o saliva.

Los niños supervivientes suelen presentar secuelas permanentes, como discapacidad intelectual, sordera y otras anomalías neurológicas. Sin embargo, la infección congénita no siempre es tan catastrófica, pudiendo estar limitada a neumonitis intersticial, hepatitis o alteraciones hematológicas. La mayoría de los niños que presentan esta forma menos grave de inclusión citomegálica se recuperan, aunque algunos desarrollan discapacidad intelectual más adelante. Aunque no es frecuente, una infección totalmente asintomática puede ir seguida meses o años más tarde por la aparición de secuelas neurológicas, como discapacidad intelectual de aparición tardía y sordera.

Infecciones perinatales. La infección adquirida durante el tránsito a través del canal del parto o a partir de la leche materna suele ser asintomática, debido a la protección que confieren los anticuerpos anti-CMV maternos transferidos al feto por vía placentaria. Pese a la ausencia de síntomas, muchos de estos lactantes continúan excretando CMV en orina o saliva durante meses o años. En algunos estudios se han observado efectos sutiles sobre el oído y la inteligencia en fases más avanzadas de la vida. Con mucha menor frecuencia, los neonatos infectados desarrollan neumonitis intersticial, retraso en el crecimiento, exantemas o hepatitis.

Mononucleosis por CMV. La enfermedad en jóvenes y adultos sanos es casi siempre asintomática. En estudios realizados en todo el mundo se ha observado que entre el 50 y el 100% de los adultos tienen anticuerpos frente a CMV, lo que indica una exposición previa al virus. **La manifestación clínica más común de la infección por CMV en anfitriones inmunocompetentes después del período neonatal es una enfermedad parecida a la mononucleosis infecciosa, con fiebre, linfocitosis atípica, adenopatías y hepatitis, con hepatomegalia y alteraciones de las pruebas bioquímicas hepáticas.** El diagnóstico se establece mediante serología. La mayoría de las personas se recuperan sin secuela alguna, pero el virus puede seguir siendo excretado en los líquidos corporales durante meses o años. Independientemente de que hayan existido síntomas o no, los individuos infectados serán seropositivos durante el resto de su vida, y los virus nunca serán eliminados totalmente, persistiendo en forma latente en leucocitos infectados.

CMV en individuos inmunodeprimidos. **Los individuos inmunodeprimidos (p. ej., receptores de trasplantes, personas infectadas por el VIH) son susceptibles de sufrir graves infecciones por CMV;** estas pueden ser infecciones primarias o reactivaciones de CMV en estado de latencia. Hace algún tiempo, el CMV era el patógeno vírico oportunista más común en pacientes con sida, pero la incidencia de infecciones graves en pacientes infectados por el VIH se ha reducido mucho con la aplicación de los nuevos tratamientos antirretrovíricos. Los receptores de trasplantes de órganos sólidos (corazón, hígado, riñón) también pueden contraer el CMV a partir del órgano del donante.

En estas situaciones de inmunosupresión, las infecciones diseminadas por CMV pueden poner en peligro la vida del paciente, y afectan principalmente a los pulmones (neumonitis) y al tubo digestivo (colitis). En la infección pulmonar se observa un infiltrado intersticial mononuclear con focos de necrosis, junto con las típicas células gigantes con inclusiones. La neumonitis puede progresar a síndrome de dificultad respiratoria aguda. En el intestino se pueden producir necrosis y ulceraciones, que pueden ser muy extensas y dar lugar a la formación de seudomembranas y a una diarrea debilitante. El diagnóstico de las infecciones por CMV se establece mediante la observación de las típicas alteraciones morfológicas en cortes histológicos, el cultivo del virus, la elevación del título de anticuerpos, la detección de antígenos de CMV, y la detección del ADN vírico mediante técnicas de PCR. Las técnicas de detección de antígenos y las basadas en la PCR han revolucionado el seguimiento de la infección por CMV tras la realización de un trasplante.

Infecciones productivas crónicas

En algunas infecciones, el sistema inmunitario no es capaz de eliminar el virus, por lo que la continua replicación vírica da lugar a una viremia persistente. La alta frecuencia de mutación de virus como el VIH o el VHB puede ser uno de los mecanismos que les permite eludir el control del sistema inmunitario. Las infecciones por el VIH y el VHB se explican en los capítulos 6 y 18, respectivamente.

Infecciones víricas transformantes

Algunos virus son capaces de transformar las células que infectan en células tumorales, que pueden ser de naturaleza benigna o maligna. Los virus oncógenos pueden estimular el crecimiento y la supervivencia celular mediante diversos mecanismos, como se ha indicado en el capítulo 7. Se conocen varios virus que provocan cáncer en los seres humanos, entre los que se encuentran el VEB, el VPH, el VHB y el HTLV-1. Analizaremos a continuación el VEB, aplazando el estudio de los otros virus hasta capítulos posteriores.

Virus de Epstein-Barr (VEB)

El VEB provoca la mononucleosis infecciosa, un trastorno linfoproliferativo benigno y autolimitado, y también interviene en la patogenia de diversos tumores humanos, principalmente ciertos linfomas y el carcinoma nasofaríngeo. En este capítulo se estudia la mononucleosis infecciosa, mientras que las neoplasias asociadas al VEB se han analizado en el capítulo 7.

La mononucleosis infecciosa cursa con fiebre, dolor de garganta, adenopatías generalizadas, esplenomegalia y la presencia de linfocitos T activados atípicos (células de la mononucleosis) en sangre. Algunos pacientes desarrollan hepatitis, meningoencefalitis y neumonitis. Es una enfermedad propia de las últimas

etapas de la adolescencia o de los primeros años de la edad adulta, y es especialmente prevalente en los países desarrollados y entre las clases más privilegiadas socioeconómicamente. En el resto del mundo, la infección con el VEB se suele producir en la infancia y casi nunca produce síntomas.

Patogenia. El VEB se transmite mediante el contacto íntimo entre seres humanos, muy frecuentemente a través de la saliva al besarse. El VEB infecta linfocitos B y, tal vez, las células epiteliales de la orofaringe. Se ha sugerido que el VEB infecta, en primer lugar, las células epiteliales orofaríngeas y, a continuación, se propaga al tejido linfoide subyacente (amígdalas y adenoides), en donde invade los linfocitos B maduros (fig. 8-13). Es destacable el hecho de que los pacientes con agammaglobulinemia asociada al cromosoma X, que carecen de linfocitos B, no se infectan de forma latente ni producen VEB, lo que sugiere que el principal reservorio de la infección son dichos linfocitos B. El VEB se une a CD21 (CR2), el receptor del componente C3d del complemento presente en los linfocitos B (v. capítulo 3), mediante una glucoproteína de la cubierta del virus. Las consecuencias de la infección de los linfocitos B pueden ser de dos tipos. En una minoría de células, la infección es de tipo lítico, produciéndose replicación vírica y, finalmente, lisis celular acompañada de liberación de partículas víricas que pueden infectar otros linfocitos B. Sin embargo, en la mayoría de las células, el VEB establece una infección latente, persistiendo en forma de episoma extracromosómico.

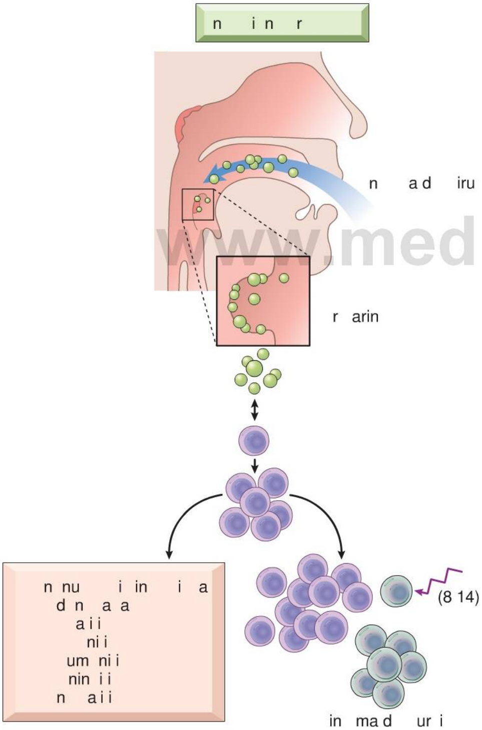


Figura 8-13 Posible evolución de la infección por el virus de Epstein-Barr (VEB). En un individuo con una función inmunitaria normal, la infección suele ser asintomática o provoca mononucleosis. Si existen defectos de la inmunidad celular, se puede perder el control de la proliferación de linfocitos B infectados, dando lugar al desarrollo de neoplasias de linfocitos B. En otros casos, personas sin inmunodepresión desarrollan también tumores relacionados con el VEB, que también suelen ser de linfocitos B, aunque no siempre. En el linfoma de Burkitt se produce un acontecimiento genético secundario que colabora con el VEB de cara a la transformación de los linfocitos B, y que consiste en una translocación cromosómica equilibrada t(8;14). El VEB también interviene en la patogenia del carcinoma nasofaríngeo, el linfoma de Hodgkin y algunos otros linfomas no hodgkinianos poco frecuentes.

Se cree que un pequeño número de proteínas codificadas por el VEB son especialmente importantes para el establecimiento del estado de latencia; son las siguientes:

- El *antígeno nuclear de Epstein-Barr 1 (EBNA1)* une el genoma del VEB a los cromosomas de la célula del anfitrión durante la mitosis, garantizando de esta forma que los episomas víricos se repartan equitativamente entre las células hijas cuando las células infectadas se dividan.
- La *proteína latente de membrana 1 (LMP1)* induce la activación y proliferación de los linfocitos B. Lo hace imitando la manera de actuar de una forma constitutivamente activa de CD40, un receptor de superficie de los linfocitos B. Al igual que CD40 activado, LMP1 se une a factores asociados al receptor de TNF (TRAF), unas moléculas adaptadoras que desencadenan cascadas de reacciones que dan lugar a la activación de NF-κB y de la vía JAK/STAT. Además, LMP1 impide la apoptosis mediante la activación de Bcl-2.
- *EBNA2* también promueve la activación y replicación de los linfocitos B. Induce la transcripción de varios genes de la célula del anfitrión, entre los que se encuentran algunos que codifican proteínas que fuerzan la entrada en el ciclo celular, como la ciclina D.
- El VEB produce un *homólogo de IL-10* (vIL-10), que inhibe los macrófagos y las células dendríticas y suprime las respuestas antivíricas de los linfocitos T.

Como consecuencia de la acción de estas proteínas del VEB, los linfocitos B infectados por virus latentes se activan, proliferan y se diseminan. Esta expansión policlonal y descontrolada de la población de linfocitos B infectados por el VEB secreta anticuerpos con especificidades muy diversas, entre los que se encuentran algunos capaces de reconocer eritrocitos ovinos o equinos. Se denominan anticuerpos heterófilos, y su detección se utiliza para el diagnóstico de la mononucleosis. Los linfocitos B infectados por el VEB también pueden producir autoanticuerpos, por ejemplo, frente a las plaquetas, dando lugar a una trombocitopenia transitoria de origen inmunitario en un pequeño subconjunto de pacientes con mononucleosis.

El VEB se transmite a través de la saliva. No se sabe con certeza si estos virus se originan en los linfocitos B, en las células epiteliales de la orofaringe o en ambos.

Los síntomas de la mononucleosis infecciosa aparecen cuando se instaura la respuesta inmunitaria del anfitrión. El componente principal de esta respuesta es la inmunidad celular mediada por linfocitos T citotóxicos CD8+ y células NK. Los *linfocitos atípicos* que se observan en la sangre, característicos de esta enfermedad, son fundamentalmente linfocitos T citotóxicos CD8+ específicos del VEB, aunque también aparecen células NK CD16+. La proliferación reactiva de linfocitos T se produce principalmente en los tejidos linfoides, lo que explica las adenopatías y la esplenomegalia. En las fases iniciales de la infección se producen anticuerpos IgM frente a antígenos de la cápside vírica; más adelante, se sintetizan anticuerpos IgG que persisten durante el resto de la vida del paciente. En personas sin enfermedades subyacentes, una respuesta humoral y celular plena frente al VEB frena la producción de partículas víricas, y da lugar a la eliminación de los linfocitos B que expresan el conjunto de genes complementarios del VEB asociados a la

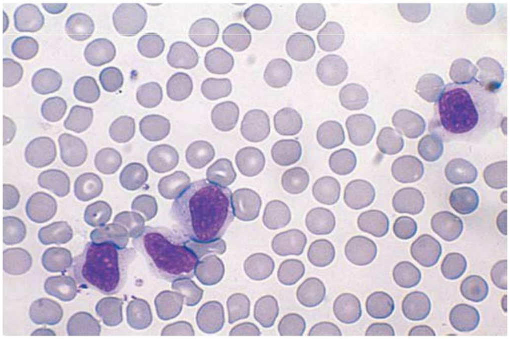


Figura 8-14 Linfocitos atípicos en la mononucleosis infecciosa.

latencia. Por el contrario, en anfitriones con defectos adquiridos de la inmunidad celular (p. ej., sida, trasplante de órganos), la reactivación del VEB puede dar lugar a una proliferación de linfocitos B que, mediante un proceso que comprende varias fases sucesivas, puede conducir a la aparición de linfomas B asociados al VEB. En algunas ocasiones, el VEB también interviene en el desarrollo del linfoma de Burkitt (v. capítulo 13), en el que el acontecimiento cancerígeno clave es una translocación cromosómica (habitualmente una translocación 8:14) en que se ve implicado el oncogén MYC (v. fig. 8-13).

MORFOLOGÍA

Las principales alteraciones afectan a la sangre, los ganglios linfáticos, el bazo, el hígado, el SNC y, ocasionalmente, otros órganos. En **sangre periférica** se observa linfocitosis absoluta; más del 60% de los leucocitos son linfocitos. Entre un 5 y un 80% de estos últimos son **linfocitos atípicos,** de 12 a 16 μm de diámetro, y que se caracterizan por la presencia de abundante citoplasma con múltiples vacuolas de color claro, un núcleo ovalado, hendido o plegado, y gránulos azurófilos citoplásmicos (fig. 8-14). Estos linfocitos atípicos, la mayoría de los cuales expresan CD8, son lo suficientemente característicos como para sugerir el diagnóstico.

Los **ganglios linfáticos** aparecen típicamente aumentados de tamaño y bien definidos en todo el cuerpo, especialmente en la región cervical posterior, axilar e inguinal. El hallazgo histológico más sorprendente es la expansión de las regiones paracorticales debida a la activación de los linfocitos T (inmunoblastos). Mediante la utilización de anticuerpos específicos se puede detectar en la paracorteza una pequeña población de linfocitos B infectados por el VEB y que expresan *EBNA2, LMP1* y otros genes específicos del estado de latencia. Pueden observarse linfocitos B infectados por el VEB parecidos a las células de Reed-Sternberg (las células malignas del linfoma de Hodgkin; v. capítulo 13). Las zonas que contienen linfocitos B (folículos) también pueden mostrar una ligera hiperplasia. En algunas ocasiones, la proliferación de linfocitos T es de tal magnitud que es difícil diferenciar la morfología ganglionar de la que se observa en los linfomas malignos. En las amígdalas y en el tejido linfoide de la orofaringe se suelen producir alteraciones parecidas.

En la mayoría de los casos, el tamaño del **bazo** es superior a lo normal y su peso oscila entre 300 y 500 g. Suele ser de consistencia blanda, carnoso, con una superficie hiperémica. Los cambios histológicos son similares a los de los ganglios linfáticos, con expansión de los folículos de la pulpa blanca y de los sinusoides de la pulpa roja debido a la presencia de numerosos linfocitos T activados. Estos bazos son muy susceptibles a la rotura, debido en parte a que el rápido aumento de tamaño condiciona que la cápsula esplénica quede tensa y frágil.

El **hígado** suele verse afectado en cierta medida, aunque la hepatomegalia es, a lo sumo, de grado moderado. En el estudio histológico se observan linfocitos atípicos en los espacios portales y en los sinusoides, así como células aisladas y dispersas o focos de necrosis parenquimatosa. Este cuadro histológico es similar al de otras formas de hepatitis vírica.

Características clínicas. En los niños pequeños, el VEB suele dar lugar a fiebre, odinofagia, adenopatías y otras manifestaciones clínicas que ya se han mencionado. Los adultos jóvenes suelen presentar malestar, fatiga y adenopatías, lo que puede hacer sospechar una leucemia o linfoma; también se puede presentar como fiebre de origen desconocido sin adenopatías relevantes ni otros hallazgos localizados, como una hepatitis parecida a algún síndrome debido a virus hepatótropos, o como un exantema febril análogo al de la rubéola. **El diagnóstico depende de los siguientes hallazgos (por orden creciente de especificidad): 1) linfocitosis con los linfocitos atípicos característicos en sangre periférica; 2) una reacción positiva frente a anticuerpos heterófilos, y 3) un título creciente de anticuerpos específicos frente a antígenos del VEB (antígenos de la cápside vírica, antígenos precoces o antígeno nuclear del VEB).** En la mayoría de los pacientes, la mononucleosis infecciosa remite en 4 a 6 semanas, pero a veces la fatiga persiste durante más tiempo. Pueden presentarse complicaciones. Probablemente la más común es la que afecta al hígado, con ictericia, elevación de la concentración de enzimas hepáticas, alteraciones del apetito y, en algunas ocasiones, insuficiencia hepática. Otras están relacionadas con el sistema nervioso, los riñones, la médula ósea, los pulmones, los ojos, el corazón y el bazo. La rotura de este último se puede producir incluso debido a traumatismos de muy pequeña magnitud, conduciendo a una hemorragia que puede resultar fatal.

Una complicación más grave y que afecta a pacientes que carecen de inmunidad mediada por linfocitos T, como los infectados por el VIH o los sometidos a tratamientos inmunosupresores (p. ej., receptores de trasplantes de médula ósea o de órgano sólido), es la proliferación incontrolada de linfocitos B. Este proceso se puede desencadenar por una infección aguda o por la reactivación de una infección latente de los linfocitos B, y suele comenzar como una proliferación policlonal de los linfocitos B que evoluciona hacia un linfoma B monoclonal. Como se explica en el capítulo 13, el VEB causa también otro tipo especial de linfoma, denominado *linfoma de Burkitt,* especialmente en determinadas regiones geográficas.

En los pacientes con síndrome linfoproliferativo asociado al cromosoma X (también denominado *enfermedad de Duncan*), un trastorno debido a mutaciones del gen *SH2D1A,* que codifica una proteína señalizadora que interviene en la activación de los linfocitos T y NK y en la producción de anticuerpos, la infección por el VEB puede acarrear graves consecuencias. Esta inmunodeficiencia hereditaria es poco frecuente y se caracteriza por una respuesta ineficaz frente al VEB. Los pacientes no presentan anomalía alguna hasta que son infectados de forma aguda por el VEB, generalmente en la adolescencia. En más de la mitad de los casos, el VEB da lugar a una infección devastadora que puede resultar fatal. En otros casos, los pacientes desarrollan linfomas B asociados al VEB o infecciones relacionadas con la hipogammaglobulinemia.

Infecciones bacterianas

Las distintas infecciones son debidas a diversas clases de bacterias (tabla 8-7).

Tabla 8-7 Algunas bacterias patógenas humanas y enfermedades asociadas

Sistema orgánico	Especie	Formas frecuentes de presentación de la enfermedad
Respiratorio	*Streptococcus pyogenes*	Faringitis
	Corynebacterium diphtheriae	Difteria
	Bordetella pertussis	Tosferina
	Streptococcus pneumoniae	Neumonía lobular
	Mycobacterium tuberculosis	Tuberculosis
	Legionella pneumophila	Enfermedad del legionario
Gastrointestinal	*Helicobacter pylori*	Úlcera péptica
	Vibrio cholerae, E. coli enterotoxígena	Gastroenteritis no inflamatoria
	Shigella spp., *Salmonella* spp., *Campylobacter jejuni, E. coli* enterohemorrágica	Gastroenteritis inflamatoria
	Salmonella typhi	Fiebre entérica (tifoidea)
	Clostridium difficile	Colitis seudomembranosa
Nervioso	*Neisseria meningitidis, Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, Listeria monocytogenes*	Meningitis aguda
	Clostridium tetani, Clostridium botulinum	Intoxicaciones paralizantes, tétanos y botulismo
Urogenital	*Escherichia coli, Pseudomonas aeruginosa, Enterococcus* spp.	Infecciones urinarias
	Neisseria gonorrhoeae	Gonorrea
	Chlamydia trachomatis	Clamidiosis
	Treponema pallidum	Sífilis
Piel y partes blandas adyacentes	*Staphylococcus aureus*	Abscesos, celulitis
	Streptococcus pyogenes	Impétigo, erisipela, fascitis necrosante
	Clostridium perfringens	Gangrena gaseosa
	Bacillus anthracis	Carbunco
	Pseudomonas aeruginosa	Infecciones de quemaduras
	Mycobacterium leprae	Lepra
Infecciones diseminadas	*Yersinia pestis*	Peste bubónica
	Borrelia burgdorferi	Enfermedad de Lyme
	Brucella spp.	Brucelosis (fiebre ondulante)
Infecciones neonatales diseminadas	*Streptococcus agalactiae, Listeria monocytogenes*	Bacteriemia y meningitis neonatal
	Treponema pallidum	Sífilis congénita

Infecciones por bacterias grampositivas

Entre los patógenos grampositivos más frecuentes se encuentran *Staphylococcus, Streptococcus* y *Enterococcus,* cada uno de los cuales causa muchos tipos distintos de infecciones. La difteria, la listeriosis, el carbunco y la nocardiosis son infecciones menos frecuentes causadas por bacilos grampositivos y que también se estudian en este capítulo. El género *Clostridium* se considerará en la sección dedicada a los anaerobios.

Infecciones estafilocócicas

S. aureus **causa gran variedad de lesiones cutáneas (forúnculos, ántrax, impétigo, síndrome de la piel escaldada), así como abscesos, sepsis, osteomielitis, neumonía, endocarditis, intoxicaciones alimentarias y el síndrome del shock tóxico** (fig. 8-15). *S. aureus* es un coco piógeno grampositivo que forma agrupaciones que semejan racimos de uvas. A continuación se explican las características generales de la infección por *S. aureus,* mientras que las infecciones específicas de cada órgano se estudiarán en otros capítulos. Los estafilococos coagulasa-negativos, como *S. epidermidis,* provocan infecciones oportunistas en pacientes con catéteres, con prótesis valvulares cardíacas, y en drogadictos. *S. saprophyticus* es causa frecuente de infección urinaria en mujeres jóvenes.

Patogenia. *S. aureus* produce gran cantidad de factores de virulencia; posee proteínas de superficie relacionadas con la adhesión y la evasión de la respuesta inmunitaria del anfitrión, secreta enzimas que degradan estructuras del anfitrión y toxinas que dañan sus células, y sintetiza proteínas que le confieren resistencia a los antibióticos. *S. aureus* expresa receptores de superficie para el fibrinógeno (denominado *factor de agregación*), la fibronectina y la vitronectina, moléculas a través de las cuales se une a las células endoteliales del anfitrión. Los estafilococos que infectan las prótesis valvulares y los catéteres tienen una cápsula de polisacáridos que les permite fijarse a los materiales artificiales y los hace resistentes a la fagocitosis por parte de las células del anfitrión. La superficie de los estafilococos contiene también proteína A, que se une a la región Fc de las inmunoglobulinas y los protege frente a los mecanismos de inmunidad humoral.

Toxinas bacterianas. *S. aureus* produce múltiples *toxinas membranolíticas (hemolíticas).* Entre ellas está la toxina α, una proteína que se incrusta en la membrana plasmática de las células del anfitrión y forma poros que permiten que el calcio penetre en ellas y alcance concentraciones tóxicas; la toxina β, una esfingomielinasa, y la toxina δ, que es un péptido con actividad detergente. La toxina estafilocócica γ y la leucocidina provocan la lisis de los eritrocitos y los fagocitos, respectivamente.

Las *toxinas exfoliativas A y B* que produce *S. aureus* son serina proteasas que escinden la desmogleína 1, una proteína de los desmosomas que mantiene firmemente unidas las células de la epidermis. En consecuencia, los queratinocitos se separan entre sí y de la membrana basal subyacente, dando lugar a un deterioro de la función barrera que suele conducir a infecciones cutáneas secundarias. Puede producirse exfoliación local en el punto de infección (impétigo ampolloso) o un

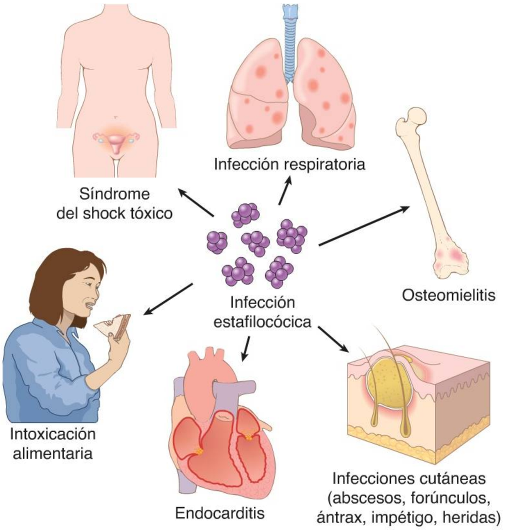


Figura 8-15 Múltiples consecuencias de la infección estafilocócica.

desprendimiento más extenso de la epidermis superficial (síndrome de la escaldadura estafilocócica).

S. aureus produce *superantígenos* que provocan intoxicaciones alimentarias y el síndrome del shock tóxico. Este último captó el interés general debido a su asociación con la utilización de tampones de alta capacidad de absorción, que resultaban infectados por *S. aureus* al ser empleados. En la actualidad se sabe con certeza que el síndrome del shock tóxico puede deberse al crecimiento de *S. aureus* en muchas localizaciones, siendo las más habituales la vagina y las heridas quirúrgicas infectadas. Este síndrome se caracteriza por hipotensión (shock), insuficiencia renal, coagulopatías, anomalías hepáticas, dificultad respiratoria, exantema eritematoso generalizado y necrosis de partes blandas en la zona de la infección. Si no se trata rápidamente, puede resultar fatal. El síndrome del shock tóxico también puede ser causado por *Streptococcus pyogenes*. Los superantígenos bacterianos inducen la proliferación policlonal de linfocitos T mediante su unión a regiones bien conservadas de moléculas del CPH y a otras regiones, conservadas en menor medida, de las cadenas β de los receptores de los linfocitos T. De esta manera, los superantígenos pueden llegar a estimular hasta al 20% de los linfocitos T, provocando la liberación de cantidades tan grandes de citocinas (p. ej., TNF, IL-1) como para desencadenar el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (v. capítulo 4). Los superantígenos producidos por *S. aureus* también provocan vómitos, probablemente debido a interacciones con el SNC o el sistema nervioso entérico.

La resistencia a los antibióticos es un problema cada vez más grave para el tratamiento de las infecciones por *S. aureus*. *S. aureus* resistente a meticilina (SARM) es resistente a prácticamente todas las penicilinas y cefalosporinas. Hasta hace poco tiempo, SARM se aislaba principalmente en establecimientos sanitarios, pero, en la actualidad, las infecciones por SARM adquiridas en la comunidad son frecuentes en muchas regiones. En consecuencia, el tratamiento empírico de las infecciones estafilocócicas con penicilinas o cefalosporinas tiene una alta probabilidad de fracaso.

MORFOLOGÍA

Independientemente de que la lesión afecte a la piel, los pulmones, los huesos o válvulas cardíacas, *S. aureus* provoca inflamación piógena que se caracteriza por la destrucción local de los tejidos del anfitrión.

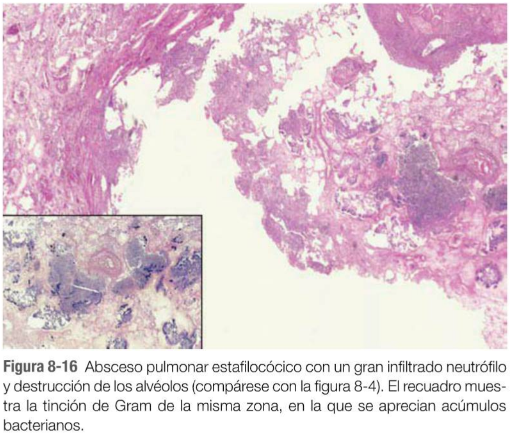


Figura 8-16 Absceso pulmonar estafilocócico con un gran infiltrado neutrófilo y destrucción de los alvéolos (compárese con la figura 8-4). El recuadro muestra la tinción de Gram de la misma zona, en la que se aprecian acúmulos bacterianos.

Con la excepción del impétigo, que afecta exclusivamente a la epidermis superficial, las infecciones cutáneas por estafilococos se concentran alrededor de los folículos pilosos en que se inician. Un **forúnculo** es un proceso inflamatorio supurativo de la piel y del tejido subcutáneo. Pueden ser solitarios, múltiples o recidivantes, y suelen aparecer en zonas con pelo y en las que la piel está más húmeda, como la cara, las axilas, las ingles, las piernas y los pliegues submamarios. Se originan en un único folículo piloso, y se van convirtiendo en un absceso cada vez más grande y profundo, que termina por mostrar una «cabeza» al irse haciendo más fina y finalmente romperse la piel que lo recubre. El **ántrax** es una infección supurativa aún más penetrante, que se extiende lateralmente por debajo de la fascia subcutánea profunda y después emerge al exterior a través de canalículos múltiples. El ántrax aparece típicamente bajo la piel de la parte superior de la espalda y la parte posterior del cuello, en donde los planos fasciales favorecen su diseminación. La **hidradenitis** es una infección supurativa crónica de las glándulas apocrinas que suele aparecer en las axilas. Las infecciones del lecho ungueal **(paroniquia)** o de la cara palmar del segmento distal del dedo **(panadizo)** son muy dolorosas. Pueden aparecer como consecuencia de traumatismos o debido a una astilla clavada y, si son suficientemente profundas, pueden destruir la falangeta o provocar el desprendimiento de la uña.

Las infecciones pulmonares por *S. aureus* (fig. 8-16) se caracterizan por un infiltrado polimorfonuclear parecido al que se observa en las infecciones por *S. pneumoniae* (v. fig. 8-4), pero las lesiones tisulares son mucho más graves. Suelen adquirirse por vía hematógena, por ejemplo, a partir de un trombo infectado, o en situaciones en que existe cierta predisposición, como en el curso de un proceso gripal.

El **síndrome de la escaldadura estafilocócica,** también denominado enfermedad de Ritter, suele afectar a niños con infecciones nasofaríngeas o cutáneas debidas a *S. aureus.* Cursa con un exantema parecido al causado por quemaduras solares que se extiende por todo el cuerpo y evoluciona hacia la formación de frágiles ampollas y hacia la pérdida parcial o total de la piel. La descamación de la epidermis en el síndrome de la escaldadura estafilocócica se produce a nivel de la capa granulosa, lo que diferencia a este síndrome de la necrólisis epidérmica tóxica, o enfermedad de Lyell, que es debida a hipersensibilidad a los fármacos y en la que la descamación se produce a nivel de unión entre la dermis y la epidermis (v. capítulo 25).

Infecciones por estreptococos y enterococos

Los estreptococos causan infecciones supurativas de la piel, la orofaringe, los pulmones y las válvulas cardíacas. También provocan una serie de síndromes postinfecciosos, como la fiebre reumática (v. capítulo 12), la glomerulonefritis por complejos inmunitarios (v. capítulo 20) y el eritema nudoso (v. capítulo 25). Estas bacterias son cocos grampositivos que crecen en parejas o en cadenas. Los estreptococos β-hemolíticos se pueden tipificar de acuerdo con los polisacáridos de membrana que tienen (antígenos de Lancefield). *S. pyogenes* (grupo A) provoca faringitis, escarlatina, erisipela, impétigo, fiebre reumática, síndrome del shock tóxico y glomerulonefritis. *S. agalactiae* (grupo B) coloniza el aparato genital femenino y causa sepsis y meningitis en neonatos y corioamnionitis durante el embarazo. *S. pneumoniae,* el más importante de los estreptococos α-hemolíticos, es causa frecuente de neumonía adquirida en la comunidad en personas de edad avanzada, así como de meningitis en niños y adultos. Entre los estreptococos del grupo *viridans* se encuadran estreptococos α-hemolíticos y no hemolíticos que se encuentran en la flora oral normal; son causa frecuente de endocarditis. *S. mutans* es una de las principales causas de la caries dental. Las infecciones estreptocócicas se diagnostican mediante cultivo y, en caso de la faringitis, mediante pruebas rápidas de detección de antígeno estreptocócico.



Figura 8-17 Erisipela estreptocócica.

Los enterococos son cocos grampositivos que crecen en forma de cadenas. Suelen ser resistentes a los antibióticos utilizados más frecuentemente y constituyen una causa importante de endocarditis e infecciones urinarias.

Patogenia. Las diferentes especies de estreptococos producen muy diversos factores de virulencia y toxinas. *S. pyogenes, S. agalactiae* y *S. pneumoniae* tienen cápsulas que los hacen resistentes a la fagocitosis. *S. pyogenes* expresa, además, proteína M, una molécula de superficie que impide la fagocitosis de las bacterias, y una peptidasa que degrada el componente C5a del complemento, un péptido quimiotáctico. *S. pyogenes* secreta una exotoxina pirógena codificada en un fago que provoca fiebre y exantema en pacientes con escarlatina. La fiebre reumática aguda postestreptocócica se debe, probablemente, a anticuerpos frente a la proteína M estreptocócica y a linfocitos T que presentan reactividad cruzada con las proteínas cardíacas. Las cepas más virulentas de *S. pyogenes* se han denominado «bacterias comedoras de carne», debido a la rápida progresión de la fascitis necrosante que provocan. Aunque el factor de virulencia más importante de *S. pneumoniae* es su cápsula antifagocítica, también produce neumolisina, una toxina que se inserta en las membranas celulares del anfitrión y provoca su lisis, lo que agrava considerablemente los daños tisulares. *S. mutans* produce caries al metabolizar la glucosa a ácido láctico (que provoca la desmineralización del esmalte dental) y debido a la secreción de glucanos de alto peso molecular que promueven la agregación bacteriana y la formación de placa.

Los enterococos son bacterias poco virulentas, aunque tienen una cápsula antifagocítica y producen enzimas capaces de dañar los tejidos del anfitrión. La importancia que han ido cobrando los enterococos como patógenos es debida, fundamentalmente, a su resistencia a los antibióticos.

MORFOLOGÍA

Las infecciones estreptocócicas se caracterizan por la presencia de infiltrados neutrófilos intersticiales difusos, con una destrucción mínima de los tejidos del anfitrión. Las lesiones cutáneas causadas por estreptococos (forúnculos, ántrax e impétigo) son parecidas a las estafilocócicas.

La **erisipela** se debe a las exotoxinas producidas en las infecciones superficiales por *S. pyogenes.* Se caracteriza por una inflamación cutánea de naturaleza eritematosa que se extiende rápidamente, y que puede empezar en la cara o, con menor frecuencia, en el cuerpo o en una extremidad. El exantema presenta un borde serpiginoso, bien delimitado, que puede distribuirse en la cara en forma de «mariposa» (fig. 8-17). En el estudio histológico se observa una reacción inflamatoria neutrófila, difusa y edematosa en la dermis y la epidermis, que se extiende hacia los tejidos subcutáneos. Pueden formarse microabscesos, pero la necrosis tisular suele ser leve.

La **faringitis estreptocócica,** principal antecedente de la glomerulonefritis postestreptocócica (v. capítulo 20), cursa con edema, inflamación de la epiglotis y abscesos punteados en las criptas de las amígdalas, a veces, acompañados de adenopatías cervicales. La inflamación asociada con las infecciones más graves puede obstruir las vías aéreas, especialmente si existen abscesos periamigdalinos o retrofaríngeos.

La **escarlatina** asociada a faringitis por *S. pyogenes* es especialmente frecuente entre los 3 y los 15 años. Se manifiesta en forma de un exantema eritematoso punteado que es especialmente prominente en el tronco y en las caras internas de brazos y piernas. La cara también se suele ver afectada, pero el eritema respeta una pequeña región alrededor de la boca, dando lugar a palidez peribucal. Durante la fase de remisión, la piel suele adquirir un aspecto hiperqueratósico y escamoso.

S. pneumoniae es una causa importante de neumonía lobular (v. capítulo 15 y fig. 8-4).

Difteria

La difteria es una enfermedad causada por *Corynebacterium diphtheriae,* un fino bacilo grampositivo con sus extremos en forma de maza que se transmite de persona a persona a través de gotículas respiratorias o exudados cutáneos. La difteria respiratoria causa infección faríngea y, con menos frecuencia, nasal o laríngea. Una toxina bacteriana induce la formación de una membrana faríngea de color grisáceo, y el corazón, los nervios y otros órganos pueden resultar dañados. La difteria cutánea causa úlceras crónicas con una membrana de aspecto sucio y grisáceo, pero no da lugar a alteraciones sistémicas. *C. diphtheriae* produce una toxina A-B codificada por un fago que bloquea la síntesis de proteínas en las células del anfitrión. Este efecto se debe a la acción del fragmento A, que cataliza la unión covalente entre difosfato de adenosina (ADP)-ribosa y el factor de elongación 2 (EF-2). Esta unión impide que este último ejerza su función con normalidad, con lo que la traducción del ARNm a proteína queda bloqueada. Una sola molécula de toxina diftérica puede destruir una célula, catalizando la ADP-ribosilación y, en consecuencia, la inactivación de más de un millón de moléculas de EF-2. La inmunización con el toxoide diftérico (toxina tratada con formol) estimula la producción de anticuerpos neutralizantes frente a la toxina que protegen a las personas vacunadas frente a los efectos letales de esta última.

MORFOLOGÍA

Las células de *C. diphtheriae* contenidas en las gotículas respiratorias e inhaladas por el paciente proliferan en las mucosas de la nasofaringe, la orofaringe, la laringe y la tráquea a las que se unen. La bacteria también puede dar lugar a la formación de lesiones satélite en el esófago o en las vías respiratorias bajas. La liberación de exotoxina provoca necrosis del epitelio, acompañada de la secreción de un denso exudado fibrinosupurativo. La coagulación de este exudado sobre la superficie necrótica ulcerosa da lugar a la formación de una membrana superficial entre gris y negra, de aspecto sucio, denominada en algunas ocasiones **seudomembrana,** ya que no está formada por tejido viable (fig. 8-18). En los tejidos subyacentes se observa una intensa infiltración neutrófila con acusada congestión vascular, edema intersticial y exudado de fibrina. Cuando la membrana se desprende del lecho inflamado y vascularizado que recubre, se pueden producir hemorragias y asfixia. Cuando la infección está ya bajo control, la membrana se elimina mediante la tos o digestión enzimática y la reacción inflamatoria desaparece.

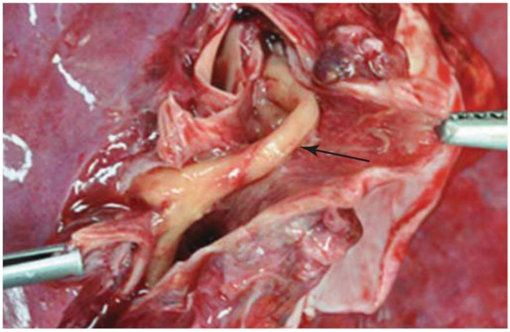


Figura 8-18 Membrana de difteria *(flecha)* sobre un bronquio transversal. (Por cortesía del Dr. Robin A. Cooke, Department of Anatomical Pathology, Princess Alexandria Hospital, Brisbane, Australia.)

Aunque la invasión bacteriana se mantiene localizada, la penetración de la toxina en el torrente circulatorio y su consiguiente distribución sistémica pueden provocar esteatosis miocárdica con necrosis aislada de miofibras, polineuritis con degeneración de las vainas de mielina y de los cilindroejes, y (con menor frecuencia) esteatosis y necrosis focal en el hígado, los riñones y las glándulas suprarrenales.

Listeriosis

***Listeria monocytogenes* es un bacilo grampositivo que causa graves infecciones transmitidas por vía alimentaria en anfitriones susceptibles.** Se han descrito brotes de infección por *L. monocytogenes* relacionados con productos lácteos, pollo y perritos calientes contaminados. Las mujeres embarazadas, los neonatos, las personas mayores y las inmunodeprimidas son especialmente susceptibles a las infecciones graves por *L. monocytogenes*. En las mujeres embarazadas, la bacteria causa una amnionitis que puede conducir al aborto o a la sepsis o muerte del neonato. En neonatos y en adultos inmunodeprimidos puede dar lugar a enfermedad diseminada (granulomatosis infantiséptica del neonato) y a meningitis exudativa.

L. monocytogenes es un patógeno intracelular facultativo, por lo que los linfocitos T desempeñan un papel especialmente importante en la respuesta inmunitaria del anfitrión. La bacteria se une a receptores de las células epiteliales y de los macrófagos del anfitrión, y a continuación son fagocitadas. Mediante la listeriolisina O, una proteína formadora de poros, y dos fosfolipasas, las bacterias escapan del fagolisosoma. Una vez en el citoplasma, una proteína de la superficie bacteriana, Act A, se une a proteínas del citoesqueleto de la célula del anfitrión e induce la polimerización de la actina. Este proceso genera fuerza suficiente como para que las bacterias invadan las células adyacentes no infectadas del anfitrión. Los macrófagos en reposo no son capaces de destruir las bacterias intracelulares, mientras que los que han sido activados por el IFN-γ sí que lo son. Por ello, en las fases iniciales de la infección, una respuesta eficaz frente a *L. monocytogenes* depende del IFN-γ producido por las células NK, mientras que en la infección crónica depende de los linfocitos T. Los pacientes con anomalías en la inmunidad celular, como, por ejemplo, los que presentan una disminución del número de linfocitos CD4+, presentan un mayor riesgo de padecer listeriosis.

MORFOLOGÍA

En las infecciones agudas, *L. monocytogenes* provoca un patrón de inflamación exudativa con numerosos neutrófilos. La meningitis que causa es macro- y microscópicamente idéntica a la que producen otras bacterias piógenas (v. capítulo 28). **El hallazgo de bacilos grampositivos predominantemente intracelulares en el LCR confirma prácticamente el diagnóstico.** En neonatos y en adultos inmunodeprimidos, las lesiones pueden ser más variadas. Pueden encontrarse abscesos focales alternando con nódulos grisáceos o amarillentos (residuos de tejido amorfo necrótico) en cualquier órgano, como los pulmones, el hígado, el bazo y los ganglios linfáticos. En las infecciones de larga duración se observan grandes cantidades de macrófagos, pero los granulomas no son frecuentes. Los lactantes con sepsis por *L. monocytogenes* suelen presentar un exantema papular rojizo en las extremidades, y en la placenta se observan abscesos con listerias. Los bacilos grampositivos son detectables microscópicamente en el meconio.

Ántrax maligno o carbunco

El carbunco se caracteriza por la existencia de lesiones inflamatorias necrosantes en la piel, el aparato digestivo o a nivel sistémico. Es causado por *Bacillus anthracis*, un bacilo grampositivo, de gran tamaño y formador de esporas; se encuentra en fuentes medioambientales. El ganado suele infectarse a partir de esporas existentes en su entorno o en los alimentos. Los seres humanos suelen infectarse al comer o manejar carne u otros productos (p. ej., lana, cuero) procedentes de animales infectados. Cada año se detectan unos cuantos casos de carbunco, la mayoría de ellos en países en vías de desarrollo. Las esporas de *B. anthracis* se pueden presentar en forma de fino polvo, que constituye una poderosa arma biológica y que puede ser utilizado con fines terroristas. En 1979, la liberación por accidente de esporas de *B. anthracis* en un instituto de investigación militar en Rusia provocó la muerte de 66 personas. En 2001 se infectaron por *B. anthracis* en EE. UU. 22 personas, la mayoría a través de esporas remitidas por correo.

Hay tres clases principales de carbunco:

- El *carbunco cutáneo*, que constituye el 95% de las infecciones adquiridas de forma natural, se manifiesta inicialmente en forma de una pápula pruriginosa indolora, que en el plazo de 2 días evoluciona al estado de vesícula. Al ir creciendo esta última, se desarrolla a su alrededor un edema de gran magnitud, así como adenopatías regionales. Tras la rotura de las vesículas, la úlcera resultante queda recubierta con una escara negra característica, que se seca y se desprende cuando el paciente se recupera. La bacteriemia es poco frecuente.
- El *carbunco por inhalación* se produce cuando se inhalan esporas suspendidas en el aire. Las esporas son transportadas por medio de fagocitos hasta los ganglios linfáticos, en donde germinan y liberan toxinas que provocan mediastinitis hemorrágica. Tras un pródromo de 1 a 6 días caracterizado por fiebre, tos y dolor torácico o abdominal, aparece bruscamente una fiebre mucho más intensa, con hipoxia y sudoración. Con frecuencia, la bacteriemia da lugar a meningitis. El carbunco por inhalación conduce rápidamente, en 1 o 2 días, al estado de shock y, con frecuencia, a la muerte.
- El *carbunco digestivo* se suele contraer al ingerir carne poco cocinada y contaminada por *B. anthracis*. En un principio, los pacientes presentan náuseas, dolor abdominal y vómitos, a los que sigue una diarrea intensa y sanguinolenta y, a veces, bacteriemia. La mortalidad es de alrededor del 40%.

Patogenia. *B. anthracis* produce potentes toxinas y posee una cápsula antifagocítica formada por poliglutamato. Los mecanismos de acción de las toxinas del carbunco se conocen con detalle (fig. 8-19). Constan de subunidades A y B. La subunidad B se denomina también *antígeno protector*, porque los anticuerpos frente a esta constituyen una protección frente a las

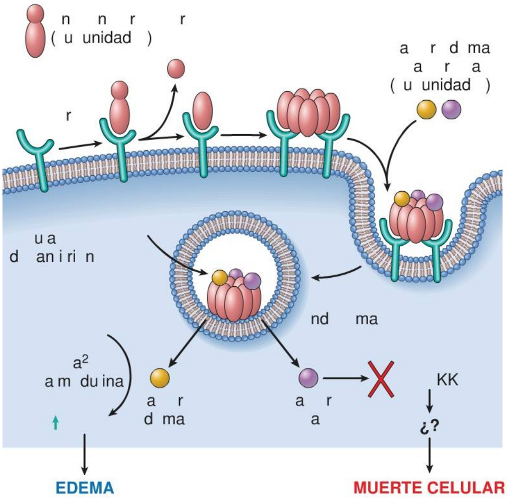


Figura 8-19 Mecanismo de acción de las toxinas del carbunco. Obsérvese que cada subunidad B se une a EF o a LF, pero no a ambos (como se muestra, para simplificar). (Adaptado de Mourez M, Lacy DB, Cunningham K, et al: 2001: A year of major advances in anthrax toxin research. Trends Microbiol 2002;10:287.)

toxinas. Una vez establecida la infección, la subunidad B se libera al torrente circulatorio y se une a un receptor de la superficie celular que se expresa en grandes cantidades en las células endoteliales. A continuación, una proteasa del anfitrión elimina un fragmento de la subunidad B, y esta última se asocia consigo misma en forma de heptámeros. La subunidad B no es tóxica; su misión es transportar las subunidades tóxicas A al interior de las células. La toxina del carbunco tiene dos subunidades A alternativas: el *factor edema* (EF) y el *factor letal* (LF), cuyos nombres coinciden con los efectos que produce la toxina en animales de experimentación. Entre una y tres moléculas de EF o de LF se unen a cada heptámero de subunidades B, y este complejo penetra en la célula del anfitrión mediante endocitosis. Cada heptámero B se une bien al EF o al LF. El bajo pH del endosoma induce un cambio conformacional del heptámero B, que, a continuación, forma un canal en la membrana del endosoma a través del cual el EF o el LF se desplaza al citoplasma. Una vez allí, el EF se une a calcio y a calmodulina formando una adenilato ciclasa. La enzima activa transforma el ATP en monofosfato de adenosina cíclico (AMPc) intracelular, con la consiguiente alteración del funcionamiento celular. El mecanismo de acción del LF es diferente. Se trata de una proteasa que destruye las cinasas de proteína cinasa activadas por mitógenos (MAPKK). Estas cinasas regulan la actividad de las MAPK, reguladoras importantes del ciclo y la diferenciación celular (v. capítulo 1). El mecanismo de muerte celular debida a la desregulación de MAPK no se conoce con exactitud.

MORFOLOGÍA

Sea cual sea su localización, las lesiones del carbunco se caracterizan por la presencia de necrosis y de un exudado inflamatorio rico en neutrófilos y macrófagos. La presencia de bacterias grampositivas extracelulares de gran tamaño, dispuestas en cadenas a modo de «vagones de ferrocarril», en muestras histopatológicas o procedentes de cultivo sugiere el diagnóstico de carbunco.

El carbunco por inhalación provoca numerosos focos hemorrágicos en el mediastino, así como adenopatías hemorrágicas de los ganglios hiliares y peribronquiales. Los pulmones muestran una neumonía intersticial perihiliar con infiltración de macrófagos y neutrófilos y con vasculitis pulmonar. Aproximadamente en la mitad de los casos aparecen también lesiones pulmonares hemorrágicas asociadas a la vasculitis. Los ganglios linfáticos mediastínicos se encuentran dilatados debidos al edema y a macrófagos que contienen linfocitos apoptósicos fagocitados. *B. anthracis* se observa con mayor frecuencia en los capilares y vénulas alveolares y, más raramente, en los espacios alveolares y en los ganglios linfáticos hiliares que los drenan (fig. 8-20). Sin embargo, en los casos fatales se encuentran microorganismos en órganos muy diversos (bazo, hígado, intestino, riñón, glándulas suprarrenales y meninges).

Nocardia

Las especies de *Nocardia* son bacterias grampositivas aerobias que se encuentran en el suelo y que causan infecciones oportunistas. Estos organismos crecen característicamente de forma ramificada. Al ser cultivada, las especies de *Nocardia* forman finos filamentos aéreos parecidos a hifas. Pese a esta similitud morfológica con los mohos, las especies de *Nocardia* son bacterias verdaderas.

Nocardia asteroides provoca infecciones respiratorias, habitualmente en pacientes con anomalías inmunitarias debidas a utilización prolongada de corticoesteroides, infección por el VIH o diabetes mellitus. Las infecciones respiratorias por *N. asteroides* provocan una enfermedad insidiosa con fiebre, pérdida de peso y tos, que puede ser confundida con tuberculosis o algún tipo de cáncer. En algunos casos, las infecciones por *N. asteroides* se pueden diseminar desde los pulmones al SNC. En estos casos, la infección también es insidiosa y termina provocando daños neurológicos diversos, dependiendo de la región en que se haya asentado. *Nocardia brasiliensis* provoca infecciones cutáneas secundarias a heridas contaminadas con tierra. Se manifiesta en forma de celulitis, enfermedad linfocutánea y actinomicetoma, con formación de nódulos que progresan hacia la formación de fístulas de drenaje crónicas.

MORFOLOGÍA

Las especies de *Nocardia* aparecen en los tejidos en forma de delgados organismos grampositivos dispuestos en forma ramificada (fig. 8-21). La tinción es irregular, lo que les confiere un aspecto de cuentas de rosario. Al contrario que las especies de *Actinomyces,* con las que es posible confundirlas en la tinción de Gram, las de *Nocardia*

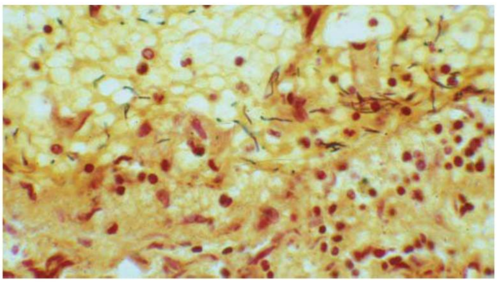


Figura 8-20 *Bacillus anthracis* en el seno subcapsular de un ganglio linfático del hilio de un paciente que falleció por carbunco inhalatorio. (Por cortesía del Dr. Lev Grinberg, Department of Pathology, Hospital 40, Ekaterinburg, Russia, y del Dr. David Walker, UTMB Center for Biodefense and Emerging Infectious Diseases, Galveston, Texas.)

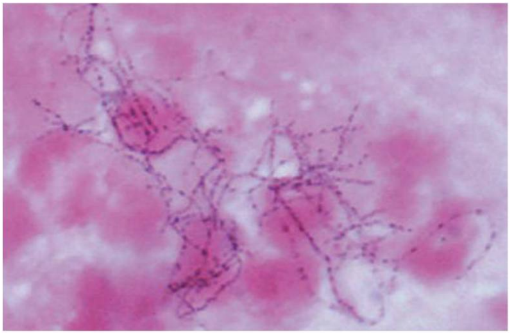


Figura 8-21 *Nocardia asteroides* en una tinción de Gram de una muestra de esputo. Obsérvese la disposición en forma de rosario ramificado de los organismos grampositivos, así como la presencia de leucocitos. (Por cortesía de la Dra. Ellen Jo Baron, Stanford University Medical Center, Stanford, Calif.)

se tiñen utilizando técnicas acidorresistentes modificadas (tinción de Fite-Faraco). Las especies de *Nocardia* desencadenan una respuesta supurativa con licuefacción central y granulación y fibrosis periféricas. No se forman granulomas.

Infecciones por bacterias gramnegativas

En esta sección solo se estudiarán unas pocas bacterias gramnegativas. Muchos patógenos gramnegativos importantes se analizarán en los capítulos correspondientes a los órganos a los que afectan, incluidas las bacterias que provocan infecciones digestivas y urinarias. Los organismos gramnegativos anaerobios se tratarán más adelante en este mismo capítulo. Las infecciones bacterianas por organismos gramnegativos se suelen diagnosticar mediante cultivo.

Infecciones por Neisseria

Las especies de *Neisseria* son diplococos gramnegativos achatados por la cara que los une, lo que les confiere aspecto de granos de café. Estas bacterias aerobias presentan unas necesidades nutricionales muy estrictas, por lo que deben ser cultivadas en medios enriquecidos como el agar con sangre de oveja lisada. Las dos especies de *Neisseria* con importancia clínica son *N. meningitidis* y *N. gonorrhoeae.*

***N. meningitidis* es una causa importante de meningitis bacteriana, especialmente entre los adolescentes y adultos jóvenes.** El organismo coloniza con frecuencia la faringe y se transmite por vía respiratoria. En la mayoría de los individuos, la respuesta inmunitaria puede destruir al organismo colonizador y esta respuesta confiere protección permanente frente a nuevas infecciones por bacterias del mismo serotipo. *N. meningitidis* presenta varios serotipos capsulares, si bien son cinco de ellos los que causan la inmensa mayoría de las infecciones. La enfermedad invasiva se produce, sobre todo, cuando un individuo se enfrenta a una cepa nueva, frente a la que no ha desarrollado previamente inmunidad, como puede ser el caso entre niños pequeños o en adultos jóvenes viviendo en condiciones de hacinamiento, por ejemplo, en cuarteles militares o residencias universitarias. *N. meningitidis* es endémica en EE. UU., pero en el África subsahariana se producen periódicamente epidemias que causan miles de muertes. Se dispone de vacunas conjugadas frente a *N. meningitidis* compuestas de polisacáridos capsulares unidos a proteínas antigénicas; su eficacia preventiva es muy elevada.

Incluso aunque no exista inmunidad previa, solo una pequeña parte de las personas que se infectan con *N. meningitidis* desarrollan meningitis. La bacteria tiene que invadir las células epiteliales de la vía respiratoria y migrar hasta su cara basolateral para penetrar en el torrente circulatorio. Una vez en la sangre, su cápsula impide la opsonización y la destrucción por parte de las proteínas del complemento. La importancia del complemento como primera línea de defensa frente a *N. meningitidis* queda demostrada por la alta incidencia de infecciones graves entre personas con defectos hereditarios de las proteínas del complemento (de C5 a C9) encargadas de la formación del complejo de ataque a la membrana, o entre pacientes con hemoglobinuria paroxística nocturna (v. capítulo 14) tratados con anticuerpos inhibidores de dicho complejo. Cuando *N. meningitidis* es capaz de eludir la respuesta del individuo, las consecuencias pueden ser muy graves. Aunque los tratamientos antibióticos han reducido en gran medida la mortalidad por la infección con *N. meningitidis,* esta sigue siendo de alrededor del 10%. La patología de meningitis piógena se aborda en el capítulo 28.

***N. gonorrhoeae* es una causa importante de enfermedad de transmisión sexual (ETS),** declarándose más de 300.000 casos al año en EE. UU. Entre las ETS de origen bacteriano, su incidencia solamente es superada por la debida a *C. trachomatis*. En los hombres, la infección causa uretritis. En las mujeres, muchas veces es asintomática, por lo que puede pasar desapercibida. La gonorrea no tratada puede producir una enfermedad pélvica inflamatoria, que, a su vez, puede causar infertilidad o embarazos ectópicos (v. capítulo 22). La infección se diagnostica mediante cultivo y técnicas de PCR.

Aunque la infección por *N. gonorrhoeae* suele manifestarse de forma local en la mucosa genital o cervical, en la faringe o en la región anorrectal, se pueden producir infecciones diseminadas. Al igual que *N. meningitidis, N. gonorrhoeae* tiene mucha mayor tendencia a diseminarse en personas que carecen de las proteínas del complemento que dan lugar a la formación del complejo de ataque a la membrana. Las infecciones diseminadas en adultos y adolescentes suelen causar artritis séptica acompañada de un exantema con pápulas y pústulas hemorrágicas. La infección neonatal por *N. gonorrhoeae* provoca una conjuntivitis que puede conducir finalmente a ceguera y, más raramente, a sepsis. Esta infección ocular es prevenible mediante la instilación de nitrato de plata o de antibióticos en los ojos del recién nacido, pero, aun así, sigue siendo una causa importante de ceguera en los países en vías de desarrollo.

Patogenia. Las especies de *Neisseria* se adhieren en el punto de entrada (nasofaringe, uretra, cuello uterino) a células epiteliales no ciliadas y penetran en ellas. Inicialmente, la adhesión de *N. gonorrhoeae* a las células epiteliales se produce mediante unos largos *pili* que se fijan a CD46, una proteína que expresan todas las células humanas con núcleo. Esta fijación inicial se ve reforzada por las proteínas OPA de la membrana externa de las bacterias (denominadas así porque confieren un aspecto opaco a las colonias), que se unen también a las células epiteliales y facilitan la penetración en ellas.

Las especies de *Neisseria* utilizan la variación antigénica como estrategia para burlar al sistema inmunitario. La existencia de múltiples serotipos capsulares de *N. meningitidis* tiene como consecuencia el desarrollo de meningitis por ciertos individuos cuando se ven expuestos a una cepa nueva, como se ha indicado anteriormente. Además, las especies de *Neisseria* pueden generar nuevos antígenos mediante mecanismos genéticos especiales, lo que permite que un clon bacteriano concreto modifique los antígenos que expresa y eluda de esa forma las defensas inmunitarias. En algunos mecanismos se encuentran implicados simultáneamente los *pili* y las proteínas OPA:

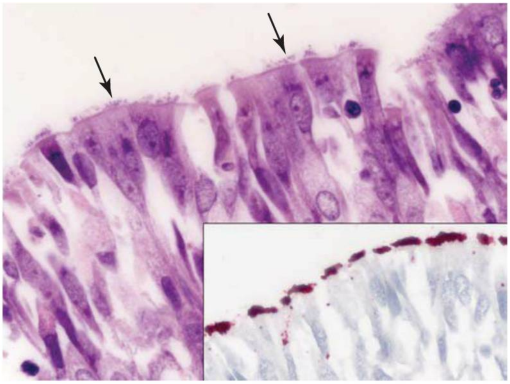


Figura 8-22 Acumulaciones de bacilos *(flechas)* sobre los cilios de las células epiteliales bronquiales de un paciente con tosferina. En el recuadro se muestran estos acúmulos teñidos mediante técnicas inmunohistoquímicas con un anticuerpo monoclonal frente al lipooligosacárido A de *Bordetella pertussis.* (Imágenes por cortesía del Dr. Christopher Paddock, Centers for Disease Control, Atlanta, Ga.)

- Recombinación de genes que codifican las proteínas de los *pili.* Los *pili* están compuestos de polipéptidos codificados por el gen de la pilina, que está formado por un promotor y secuencias codificadoras que originan entre 10 y 15 variantes de *pili.* En un momento dado solamente una de estas secuencias codificadoras se encuentra junto al promotor, lo que hace posible que pueda ser expresada. Algunas veces se producen fenómenos de recombinación homóloga por los que otra secuencia diferente se desplaza al lado del promotor, con la consiguiente expresión de una variante de *pili* diferente.
- Expresión de diferentes proteínas OPA. Cada gen *OPA* posee varias repeticiones de una secuencia de cinco nucleótidos, que se ven sometidas continuamente a deleciones y duplicaciones. Estos cambios alteran el marco de lectura del gen, que, a partir de entonces, codifica nuevas secuencias. Con cada adición o deleción se introducen, además, codones de terminación, que determinan si un determinado gen *OPA* se expresa o no. De esta manera, en un momento dado las especies de *Neisseria* pueden expresar varias proteínas OPA, solamente una o, incluso, ninguna.

Tosferina

La causa de la tosferina es el cocobacilo gramnegativo *Bordetella pertussis;* se trata de una enfermedad aguda y muy contagiosa que se caracteriza por episodios paroxísticos de tos violenta a los que sigue un estridor inspiratorio característico. La incidencia de la tosferina en EE. UU. ha aumentado espectacularmente, habiéndose producido importantes epidemias en 2005, 2010 y 2012. Aunque no se conocen con exactitud los motivos de este aumento de la incidencia, sí que se sabe que la vacuna acelular que se utiliza en la actualidad es menos eficaz que la que usaba antes de 1997, lo que puede ser una de las causas de la epidemiología cambiante de la enfermedad. En regiones del mundo en que la vacunación no se lleva a cabo de forma rutinaria, la tosferina provoca la muerte de miles de niños cada año. El mejor método de diagnóstico es la PCR, ya que el cultivo es menos sensible.

Patogenia. *B. pertussis* coloniza el borde en cepillo del epitelio bronquial y también invade los macrófagos. Contiene una hemaglutinina filamentosa que se une a polisacáridos presentes en la superficie de las células epiteliales del tracto respiratorio, así como a las integrinas CR3 (Mac-1) de los macrófagos. La toxina de la tosferina es una toxina A-B típica, compuesta de cinco subunidades. Al igual que la toxina del cólera, la unidad A induce la ADP-ribosilación y la consiguiente inactivación de proteínas fijadoras de nucleótidos de guanina, con lo que estas proteínas pierden su capacidad de transmitir señales. El componente B está formado por cuatro subunidades que se unen a moléculas extracelulares y permiten que la subunidad A penetre en las células. La subunidad B también se puede unir a moléculas de la superficie celular, como TLR-4, y, a través de ellas, desencadenar cascadas de señalización en las células. Como consecuencia de todas estas acciones, las diversas subunidades de la toxina de la tosferina alteran las defensas del anfitrión al inhibir la acción de neutrófilos y macrófagos y al paralizar el movimiento ciliar, entre otros efectos.

B. pertussis produce también una adenilato ciclasa tóxica que penetra en las células del anfitrión y convierte el ATP en AMPc. El aumento de la concentración de este último inhibe la fagocitosis y el estallido respiratorio en los neutrófilos, y puede provocar la apoptosis de los macrófagos. Además, la toxina de la tosferina inhibe la migración de los neutrófilos hacia las vías respiratorias y ejerce efectos inhibitorios sobre los macrófagos; no se conocen con detalle los mecanismos a través de los cuales se producen estos efectos.

MORFOLOGÍA

B. pertussis provoca una laringotraqueobronquitis que, en los casos más graves, da lugar a erosiones de la mucosa bronquial, hiperemia y un exudado mucopurulento copioso (fig. 8-22). Si no existen sobreinfecciones, los alvéolos pulmonares se mantienen despejados e intactos. Además de una destacable linfocitosis periférica (de hasta un 90%), se observa hipercelularidad y aumento de tamaño de los folículos linfoides de las mucosas y de los ganglios linfáticos peribronquiales.

Infecciones por especies de Pseudomonas

***Pseudomonas aeruginosa* es un bacilo gramnegativo aerobio oportunista que infecta frecuentemente y de forma fatal a individuos con fibrosis quística, quemaduras graves o neutropenia.** Muchos pacientes con fibrosis quística fallecen como consecuencia de insuficiencia respiratoria secundaria a una infección crónica con *P. aeruginosa.* Esta bacteria puede ser extraordinariamente resistente a los antibióticos, lo que hace que el tratamiento de estas infecciones sea difícil. Suele infectar las quemaduras extensas, pudiendo producirse sepsis. *P. aeruginosa* es una causa frecuente de infección nosocomial; se ha detectado en palanganas, tubos de respirador, cunas pediátricas e, incluso, en frascos que contenían antisépticos. También provoca queratitis en la córnea de individuos que utilizan lentes de contacto, endocarditis y osteomielitis en adictos a drogas administradas por vía parenteral, otitis externa (oído de nadador) en personas sanas, y una grave otitis externa en pacientes diabéticos.

Patogenia. *P. aeruginosa* produce diversas toxinas que causan lesiones tisulares locales. Este organismo secreta una toxina de tipo A-B denominada *exotoxina A,* que, al igual que la de la difteria, inhibe la síntesis de proteínas mediante la ADP-ribosilación de la proteína ribosómica EF-2, lo que conduce a la muerte de las células del anfitrión. Además, *P. aeruginosa* secreta enzimas nocivas que destruyen la matriz extracelular (elastasa), matan leucocitos (leucocidina) y destruyen las membranas celulares (hemolisinas). En los pulmones de pacientes con fibrosis quística, *P. aeruginosa* produce un exopolisacárido de mucosa denominado *alginato,* que forma una biopelícula que protege a las bacterias frente a los anticuerpos, el complemento,

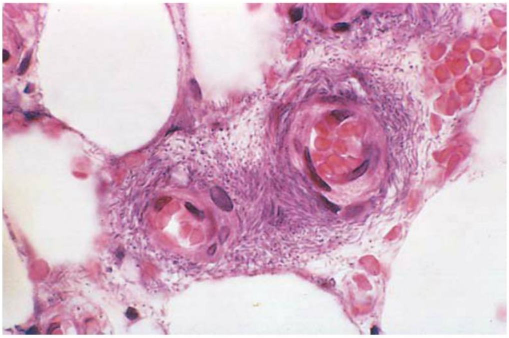


Figura 8-23 Vasculitis por *Pseudomonas* en la que masas de organismos forman una nube perivascular azulada.

los fagocitos y los antibióticos. Por otra parte, estos microorganismos son capaces de desarrollar resistencia mediante otros mecanismos, lo que dificulta aún más el tratamiento.

MORFOLOGÍA

P. aeruginosa provoca una **neumonía necrosante** que se distribuye a lo largo de las vías aéreas terminales en forma de «flor de lis», con centros necróticos de color muy claro y zonas periféricas rojas y hemorrágicas. En el examen microscópico se observan acumulaciones de organismos que tienden a concentrarse en las paredes de los vasos sanguíneos, donde las células del anfitrión sufren necrosis coagulativa (fig. 8-23). Este cuadro de **vasculitis bacteriana** originada por microorganismos gramnegativos, acompañada de trombosis y hemorragia, no es estrictamente patognomónico de infección por *P. aeruginosa,* pero sí altamente sugestivo.

La obstrucción bronquial debida a las mucosidades y la subsiguiente infección por *P. aeruginosa* son complicaciones frecuentes de la fibrosis quística. Pese al tratamiento antibiótico y a la respuesta inmunitaria del anfitrión, la infección crónica por *P. aeruginosa* puede conducir a bronquiectasias y fibrosis pulmonar (v. capítulo 15).

P. aeruginosa prolifera extraordinariamente en las quemaduras cutáneas, penetrando profundamente hasta las venas y diseminándose por vía hematógena. Suelen aparecer lesiones ovaladas necróticas y hemorrágicas, bien delimitadas, denominadas **ectima gangrenoso.** Una complicación frecuente de la bacteriemia por *P. aeruginosa* es la coagulación intravascular diseminada.

Peste

Yersinia pestis* es una bacteria gramnegativa intracelular facultativa que provoca una infección invasiva, frecuentemente mortal, denominada *peste. Se transmite de los roedores a los seres humanos mediante picaduras de pulgas o, con menor frecuencia, directamente de una persona a otra a través de aerosoles. La peste, también denominada *muerte negra* o *peste negra,* provocó tres grandes pandemias, que supusieron la muerte de unos 100 millones de personas en Egipto y Bizancio en el siglo VI; de una cuarta parte de la población europea a lo largo de los siglos XIV y XV; y de decenas de millones en India, Birmania y China a principios del siglo XX. En la actualidad, la mayoría de los casos se detectan en África, pero el microorganismo es endémico en muchas partes del mundo, incluidas naciones de la antigua Unión Soviética, América y Asia. En el entorno rural del oeste de EE. UU. hay roedores salvajes infectados con *Y. pestis,* que provocan entre 10 y 15 casos de enfermedad humana cada año. *Y. enterocolitica* y *Y. pseudotuberculosis* son genéticamente parecidas a *Y. pestis;* estas bacterias son causantes de ileítis transmitida por vía fecal-oral y de linfadenitis mesentérica.

Y. pestis garantiza su propia diseminación mediante la formación de una película que obstruye el intestino de la pulga infectada. La pulga hambrienta muerde y regurgita antes de alimentarse, con lo que infecta al roedor o ser humano al que pica. Las bacterias se desplazan desde el lugar de la picadura hacia los tejidos linfoides, en donde proliferan e impiden al anfitrión desarrollar una respuesta inmunitaria adecuada. *Y. pestis* posee un plásmido con el conjunto de genes de virulencia Yop, que codifica un sistema de secreción de tipo III consistente en una estructura hueca parecida a una jeringa que sobresale de la superficie bacteriana, se une a las células del anfitrión, e inyecta en ellas unas proteínas bacterianas denominadas *Yop* (del inglés, Yersinia *outercoat protein*). YopE, YopH y YopT inhiben la fagocitosis mediante la inactivación de moléculas que regulan la polimerización de la actina. YopJ bloquea las vías de señalización que activa el LPS, con lo que impide la formación de citocinas inflamatorias.

MORFOLOGÍA

Yersinia pestis provoca un aumento de tamaño de los ganglios linfáticos (bubones o bubas), neumonía o sepsis, junto con una marcada neutrofilia. Entre las características histológicas más destacables se encuentran: 1) proliferación masiva de los microorganismos; 2) aparición temprana de supuración con alto contenido en proteínas y polisacáridos, pero con pocas células inflamatorias; 3) necrosis de los tejidos y vasos sanguíneos con hemorragia, trombosis y acusada hinchazón tisular, y 4) infiltrados neutrófilos que se acumulan junto a las zonas necróticas cuando comienza la curación.

En la **peste bubónica,** la picadura de la pulga suele aparecer en las piernas, en donde se forma una pequeña pústula o úlcera. Al cabo de pocos días, los ganglios linfáticos regionales aumentan de tamaño espectacularmente y se tornan blandos, pulposos y de color ciruela, pudiendo infartarse o estallar a través de la piel. La **peste neumónica** corresponde a una grave bronconeumonía confluente, hemorrágica y necrosante, asociada en muchas ocasiones a pleuritis fibrinosa. En la **peste septicémica** se desarrollan focos de necrosis en ganglios linfáticos de todo el cuerpo, así como en órganos en los que abundan los fagocitos mononucleares. La bacteriemia fulminante provoca una coagulación intravascular diseminada con abundantes hemorragias y trombos.

Chancroide (chancro blando)

El chancroide es una infección ulcerativa aguda, transmitida sexualmente y causada por *Haemophilus ducreyi.* La enfermedad es especialmente frecuente en países tropicales y subtropicales, y entre las clases socioeconómicas más bajas y hombres que mantienen regularmente relaciones con prostitutas. El chancroide es una de las causas más comunes de úlcera genital en África y el Sudeste asiático, en donde probablemente actúa como cofactor importante en la transmisión del VIH. No es una enfermedad frecuente en EE. UU., en donde en los últimos tiempos se declaran a los Centers for Disease Control and Prevention (CDC) entre 20 y 50 casos anualmente. El microorganismo se cultiva con dificultad y en la mayoría de las situaciones no se dispone de pruebas basadas en PCR para su diagnóstico, por lo que es probable que su prevalencia esté subestimada.

MORFOLOGÍA

Entre 4 y 7 días después de la inoculación se desarrolla una pápula blanda y eritematosa en los genitales externos. En los hombres, la

primera lesión se suele producir en el pene, mientras que en las mujeres la mayoría de las lesiones afectan a la vagina y a la región periuretral. Transcurridos unos días, la lesión primaria evoluciona hacia la formación de una úlcera irregular y dolorosa. Al contrario que el chancro primario de la sífilis, la úlcera del chancroide no presenta induración y pueden existir varias lesiones simultáneamente. La base de la úlcera se encuentra recubierta por un exudado grisáceo o amarillento. Transcurridas 1 o 2 semanas desde la infección primaria, los ganglios linfáticos regionales se encuentran inflamados en el 50% de los casos. Si no se instaura un tratamiento, estos ganglios linfáticos pueden erosionar la piel que los recubre y dar lugar a úlceras de drenaje crónicas.

Microscópicamente, las úlceras del chancroide muestran una zona superficial constituida por restos de neutrófilos y fibrina, y una zona subyacente de tejido de granulación con necrosis y trombosis vascular. Bajo esta última capa se observa un denso infiltrado inflamatorio de naturaleza linfoplasmocítica. En algunas ocasiones se pueden visualizar los cocobacilos mediante la tinción de Gram o la argéntica, pero lo habitual es que se encuentren ocultos entre otras bacterias que colonizan la base de la úlcera.

Granuloma inguinal

El granuloma inguinal, o donovanosis, es una enfermedad inflamatoria crónica de transmisión sexual causada por *Klebsiella granulomatis* (denominada anteriormente *Calymmatobacterium donovani*), un diminuto cocobacilo encapsulado. El granuloma inguinal no es frecuente en EE. UU. ni en Europa occidental, pero es endémico en zonas rurales de algunos países en vías de desarrollo. Los casos no tratados se caracterizan por la formación de abundante tejido cicatricial, frecuentemente asociada a obstrucción linfática y linfedema (elefantiasis) de los genitales externos. El organismo no es fácil de cultivar y las pruebas basadas en la PCR no suelen estar disponibles, por lo que el diagnóstico depende del examen microscópico de extensiones o del estudio de biopsias.

MORFOLOGÍA

El granuloma inguinal se inicia en forma de una lesión papulosa sobreelevada que afecta a las zonas húmedas del epitelio escamoso estratificado de los órganos genitales o, más raramente, a la mucosa oral o a la faringe. La lesión acaba ulcerándose y da lugar a la formación de abundante tejido de granulación, que se manifiesta como una masa protuberante, blanda e indolora. Cuando la lesión progresa, los bordes se sobreelevan y se induran. En los casos no tratados, las zonas afectadas pueden quedar desfiguradas por cicatrices, y en algunas ocasiones, se pueden producir también **estenosis** uretral, vulvar o anal. Al contrario que en el caso del chancroide, los ganglios linfáticos regionales no se suelen ver afectados; a lo sumo pueden mostrar alteraciones reactivas inespecíficas.

El examen microscópico de las lesiones activas revela una acusada hiperplasia epitelial en los bordes de la úlcera, que algunas veces se parece a un carcinoma (hiperplasia seudoepiteliomatosa). En la base de la úlcera y bajo el epitelio que la rodea se observa una mezcla de neutrófilos y de células inflamatorias mononucleares. Los organismos son visibles en extensiones del exudado teñidas mediante la técnica de Giemsa, en forma de diminutos cocobacilos encapsulados (cuerpos de Donovan) en el interior de los macrófagos. También es posible ponerlos de manifiesto mediante tinciones argénticas (p. ej., la tinción de Warthin-Starry).

Micobacterias

Las bacterias pertenecientes al género *Mycobacterium* son delgados bacilos aerobios que crecen linealmente o de manera ramificada. Las micobacterias tienen una exclusiva pared celular de naturaleza cérea que contiene lípidos y glucolípidos poco comunes, como el ácido micólico; estas sustancias les confieren acidorresistencia, es decir, la capacidad para retener colorantes incluso al ser tratadas con una mezcla de ácido y alcohol. Son débilmente grampositivas.

Tuberculosis

La tuberculosis es una grave enfermedad crónica pulmonar y sistémica causada casi siempre por *M. tuberculosis.* La fuente de contagio son las personas con tuberculosis activa, que liberan micobacterias en sus secreciones respiratorias. La tuberculosis orofaríngea o intestinal contraída al beber leche contaminada con *M. bovis* es poco frecuente en los países en que la leche se pasteuriza sistemáticamente, pero sigue afectando a regiones en que las vacas están afectadas y la leche no se pasteuriza.

Epidemiología. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), la tuberculosis afecta en todo el mundo a más de 1.000 millones de individuos, con 8,7 millones de casos nuevos y 1,4 millones de fallecimientos cada año. Sin embargo, existe una tendencia significativa hacia la consecución de los objetivos de la OMS de reducción de casos de tuberculosis. A nivel global, los nuevos casos de tuberculosis se redujeron en un 2,2% entre 2010 y 2011, y desde 1990 la mortalidad se ha reducido en un 41%. La infección por el VIH hace a los individuos susceptibles a la tuberculosis de progresión rápida; el 13% de las personas que desarrollaron tuberculosis en 2011 estaban infectados por el VIH. En 2011 se declararon 10.528 nuevos casos de tuberculosis en EE. UU., el 62% de los cuales afectaron a personas nacidas en países extranjeros.

La tuberculosis es especialmente prevalente en situaciones de pobreza, hacinamiento y presencia de enfermedades debilitantes. En EE. UU. es una enfermedad que afecta principalmente a adultos mayores, a inmigrantes procedentes de países en que la prevalencia es alta, a minorías raciales y étnicas, y a pacientes con sida. Padecer ciertas enfermedades también incrementa el riesgo: diabetes mellitus, linfoma de Hodgkin, enfermedades pulmonares crónicas (especialmente silicosis), insuficiencia renal crónica, desnutrición, alcoholismo e inmunodeficiencias.

Es importante distinguir entre infección por *M. tuberculosis* y enfermedad activa. La mayoría de las infecciones se adquieren por transmisión de persona a persona mediante microorganismos transportados por vía aérea desde un caso activo a un anfitrión susceptible. En personas sanas, la tuberculosis primaria suele ser asintomática, aunque puede provocar fiebre y derrame pleural. Por lo general, la única consecuencia de la infección es, a lo sumo, un nódulo pulmonar fibrocalcificado en el punto de infección. Estas lesiones pueden albergar microorganismos viables en estado latente durante décadas. Cuando las defensas inmunitarias se debilitan, la infección puede reactivarse, dando lugar a la enfermedad en su forma transmisible y potencialmente letal.

La infección conduce típicamente al desarrollo de hipersensibilidad retardada frente a antígenos de *M. tuberculosis,* que se pueden detectar mediante la prueba cutánea de la tuberculina (PPD o Mantoux). Entre 2 y 4 semanas después de la infección, la inyección intracutánea de un derivado proteínico purificado de *M. tuberculosis* provoca una induración visible y palpable que alcanza su máxima magnitud transcurridas entre 48 y 72 h. *Una prueba de tuberculina positiva indica la existencia de inmunidad mediada por linfocitos T frente a los antígenos de la micobacteria,* pero no permite distinguir entre infección y enfermedad activa. Pueden producirse resultados falsamente negativos en casos de ciertas infecciones víricas,

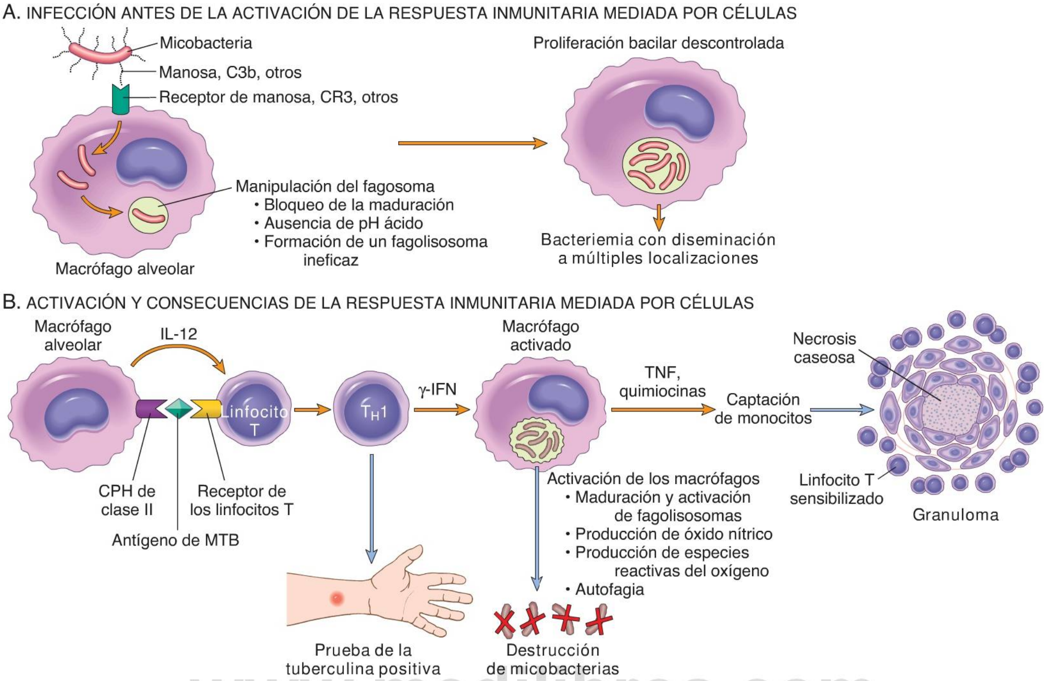


Figura 8-24 La secuencia de acontecimientos en la tuberculosis pulmonar primaria comienza con la inhalación de organismos de una cepa virulenta de *Mycobacterium tuberculosis* y culmina con el desarrollo de inmunidad mediada por células frente al organismo. **A.** Acontecimientos que ocurren durante las primeras fases de la infección, antes de que se activen los mecanismos inmunitarios mediados por linfocitos T. **B.** Activación y consecuencias de la respuesta inmunitaria mediada por linfocitos T. El desarrollo de resistencia al organismo viene acompañado de la aparición de una respuesta positiva a la prueba de la tuberculina. CPH, complejo principal de histocompatibilidad; IFN-γ, interferón γ; MTB, *M. tuberculosis;* TNF, factor de necrosis tumoral.

sarcoidosis, desnutrición, linfoma de Hodgkin, inmunodeficiencia y (curiosamente) tuberculosis extremadamente activa. Los resultados falsamente positivos pueden ser debidos a infección por micobacterias atípicas o a vacunación previa con *bacilos de Calmette-Guerin* (BCG), una cepa atenuada de *M. bovis* que se utiliza como vacuna en algunos países.

Patogenia. **La evolución de la infección en un individuo inmunocompetente y sin exposición previa depende del desarrollo de inmunidad mediada por linfocitos T frente a las micobacterias.** Estos linfocitos T controlan la respuesta del anfitrión ante las bacterias, y también dan lugar al desarrollo de lesiones patológicas, como los granulomas caseosos y la cavitación.

La infección por *M. tuberculosis* consta de varias fases, que se inician con la infección de los macrófagos y evolucionan hacia una respuesta de linfocitos T_H1 que combate a la bacteria, pero también provoca daños tisulares (fig. 8-24). En los primeros momentos de la infección, *M. tuberculosis* se replica prácticamente sin obstáculos en el interior de los macrófagos, pero más adelante la respuesta celular induce a los macrófagos a intentar contener la proliferación bacteriana. Las fases de la infección son las siguientes.

- *Penetración en los macrófagos. M. tuberculosis* penetra en los macrófagos mediante fagocitosis mediada por varios receptores que expresa el fagocito, entre los que se encuentran la lectina fijadora de manosa y CR3.
- *Replicación en los macrófagos. M. tuberculosis* inhibe la maduración del fagosoma e impide la formación del fagolisosoma, lo que permite a la bacteria replicarse libremente en el interior de la vesícula, protegida de los mecanismos microbicidas de los lisosomas. La bacteria bloquea la formación del fagolisosoma mediante la inhibición de las señales de Ca^{2+} y de la captación y ensamblaje de las proteínas implicadas en la fusión entre el fagosoma y el lisosoma. Así, durante la primera fase de la tuberculosis primaria ($<$ 3 semanas) en un individuo no sensibilizado previamente, la bacteria prolifera en los macrófagos alveolares y los espacios aéreos pulmonares, dando lugar a bacteriemia y a su diseminación hacia múltiples localizaciones. Pese a la bacteriemia, en esta fase la mayoría de los pacientes están asintomáticos o presentan un síndrome gripal de carácter leve.
- Los receptores del sistema inmunitario innato reconocen múltiples estructuras moleculares (v. capítulo 6) de *M. tuberculosis,* como lipoproteínas y glucolípidos; entre estos receptores se encuentran los de tipo señuelo, como TLR2. De esta manera se inician las respuestas innata y adaptativa frente a *M. tuberculosis,* como se detalla a continuación.
- *La respuesta T_H1.* Unas 3 semanas después de la infección se inicia una respuesta de linfocitos T colaboradores 1 (T_H1) que activa a los macrófagos y les confiere actividad bactericida. La respuesta es iniciada por antígenos micobacterianos que, una vez transportados a los ganglios linfáticos de drenaje, son presentados a los linfocitos T. La diferenciación de los linfocitos T_H1 depende de la IL-12 producida

por las células presentadoras de antígeno que han detectado la micobacteria. La estimulación de TLR2 por moléculas micobacterianas promueve la producción de IL-12 por parte de las células dendríticas.

- *Activación de los macrófagos mediada por linfocitos T_H1 y destrucción de las bacterias.* Los linfocitos T_H1 presentes en los ganglios linfáticos y en los pulmones producen IFN-γ. **El IFN-γ es el mediador esencial para que los macrófagos sean capaces de contener la infección por *M. tuberculosis.*** En primer lugar, el IFN-γ estimula la maduración del fagolisosoma en los macrófagos infectados, con lo que las bacterias son expuestas a un medio ácido y oxidante letal. En segundo lugar, estimula la expresión de la enzima inducible óxido nítrico sintetasa, que produce óxido nítrico (NO). El NO se combina con otros agentes oxidantes y da lugar a compuestos reactivos nitrogenados, que parecen ser especialmente importantes para la destrucción de las micobacterias. En tercer lugar, el IFN-γ moviliza péptidos antimicrobianos (defensinas) frente a la bacteria. Finalmente, el IFN-γ estimula la autofagia, un proceso consistente en la captación y posterior destrucción de orgánulos dañados y de bacterias intracelulares como *M. tuberculosis.*
- *Inflamación granulomatosa y daños tisulares.* **La respuesta por T_H1 no solo estimula la destrucción de las micobacterias por parte de los macrófagos, sino que también da lugar a la formación de granulomas y necrosis caseosa.** Los macrófagos activados por el IFN-γ se diferencian y dan lugar a «histiocitos epitelioides», que se agregan formando granulomas; algunas células epitelioides se pueden fusionar y formar células gigantes. En muchos pacientes esta respuesta detiene la infección antes de que se produzcan daños tisulares importantes y la enfermedad se manifieste abiertamente. En otros, la infección progresa debido a su edad avanzada o a su inmunodeficiencia, y la respuesta inmunitaria sostenida da lugar a necrosis caseosa. Los macrófagos activados secretan también TNF y quimiocinas que inducen el reclutamiento de más monocitos. La importancia del TNF es puesta de relieve por el hecho de que los pacientes con artritis reumatoide tratados con antagonistas del TNF presentan un riesgo elevado de reactivación de la tuberculosis.
- *Papel de otras células del sistema inmunitario.* Además de los linfocitos T_H1, también producen IFN-γ las células NKT que reconocen antígenos lipídicos micobacterianos unidos a CD1 en las células presentadoras de antígeno, así como los linfocitos T que expresan un receptor de linfocitos T de tipo γδ. Sin embargo, está claro que son los linfocitos T_H1 los que desempeñan un papel central en este tema, ya que un defecto en cualquier paso de los que conducen a la generación de una respuesta T_H1 trae como consecuencia la ausencia de resistencia y la progresión de la enfermedad.
- *Susceptibilidad del anfitrión a la enfermedad.* Los individuos con déficits genéticos en las vías de la IL-12 o del IFN-γ, incluido el del transductor de señales STAT1, son especialmente susceptibles a padecer graves infecciones por micobacterias. Se ha observado que el polimorfismo de una gran cantidad de genes, entre los que se encuentran los de moléculas HLA, el IFN-γ, el receptor del IFN-γ y TLR2, están asociados a una mayor susceptibilidad a la tuberculosis, si bien la forma en que estas asociaciones se relacionan con el desarrollo de la enfermedad se encuentra todavía en fase de investigación.
- *Situación inmunológica en la tuberculosis activa.* No se sabe con certeza por qué en algunas personas la tuberculosis latente progresa a la forma activa. En estudios recientes se ha demostrado que los neutrófilos sanguíneos de pacientes con tuberculosis activa expresan un grupo de genes que son inducidos por los interferones de tipo I y II. El grado de expresión de estos genes sensibles a los interferones se encuentra relacionado con la extensión de la enfermedad pulmonar medida mediante estudios radiológicos y, además, dicho grado de expresión se reduce como respuesta al tratamiento antituberculoso. Estos datos sugieren que el desarrollo de enfermedad activa viene precedido por un aumento de la actividad de los interferones, pudiendo resultar útil este último para el diagnóstico de la tuberculosis activa o para el seguimiento de la extensión o de la respuesta al tratamiento de la enfermedad. Un inconveniente para esto es que, aunque la mayoría de los pacientes con tuberculosis latente no presentan este patrón de expresión génica, entre un 10 y un 20% sí que lo presentan.

En resumen, la respuesta inmunitaria a *M. tuberculosis* está mediada principalmente por linfocitos T_H1, que estimulan a los macrófagos para que destruyan a las bacterias. Aunque esta respuesta inmunitaria es muy eficaz, tiene el inconveniente de que va asociada a destrucción tisular. La reactivación de la infección o una reexposición a los bacilos en un anfitrión sensibilizado previamente da lugar a una rápida activación de los mecanismos defensivos, aunque a costa de un aumento de la necrosis tisular. Al igual que existe una correlación entre la inmunidad mediada por linfocitos T y la resistencia a *M. tuberculosis,* la pérdida de la primera (como indica una prueba de la tuberculina negativa en un paciente previamente positivo) puede ser un signo de mal pronóstico que indique que la resistencia al patógeno ha desaparecido.

Características clínicas. La tuberculosis clínica se clasifica en dos importantes entidades fisiopatológicas: tuberculosis «primaria», que es la que aparece en un anfitrión no inmunizado, y tuberculosis «secundaria», que es la que afecta a anfitriones ya inmunes a *M. tuberculosis.* En la figura 8-25 se muestran los muchos patrones clínico-patológicos de la tuberculosis.

La tuberculosis primaria es la forma de la enfermedad que aparece en una persona no expuesta previamente y, por tanto, no sensibilizada. Aproximadamente un 5% de las personas infectadas por primera vez desarrollan la enfermedad de forma clínicamente significativa. En la tuberculosis primaria, el organismo proviene de una fuente exógena. La infección primaria es reprimida por la mayoría de los individuos, si bien en algunos la tuberculosis primaria es de naturaleza progresiva. El diagnóstico de la tuberculosis primaria progresiva en adultos puede resultar difícil. Al contrario que la tuberculosis secundaria (enfermedad apical con cavitación; v más adelante), la tuberculosis primaria progresiva se parece más a una neumonía bacteriana aguda, con consolidación lobular, adenopatía hiliar y derrame pleural. La diseminación linfohematógena que sigue a la infección primaria puede provocar meningitis tuberculosa y tuberculosis miliar (v. más adelante).

La tuberculosis secundaria es la forma de la enfermedad que aparece en un anfitrión previamente sensibilizado. Puede manifestarse poco tiempo después de la tuberculosis primaria, pero es más frecuente que aparezca muchos años después de la infección inicial, por lo general cuando los mecanismos de defensa del anfitrión se ven debilitados. Lo más frecuente es que sea consecuencia de la reactivación de una infección latente, pero también puede ser debida a una reinfección de origen exógeno en que el microorganismo aprovecha la debilidad inmunitaria del anfitrión, así como a un inóculo muy grande de bacilos virulentos capaces de desbordar el sistema inmunitario del anfitrión. La reactivación es más frecuente en zonas de baja prevalencia, mientras que en las zonas en que los contagios son más frecuentes es más común la reinfección.

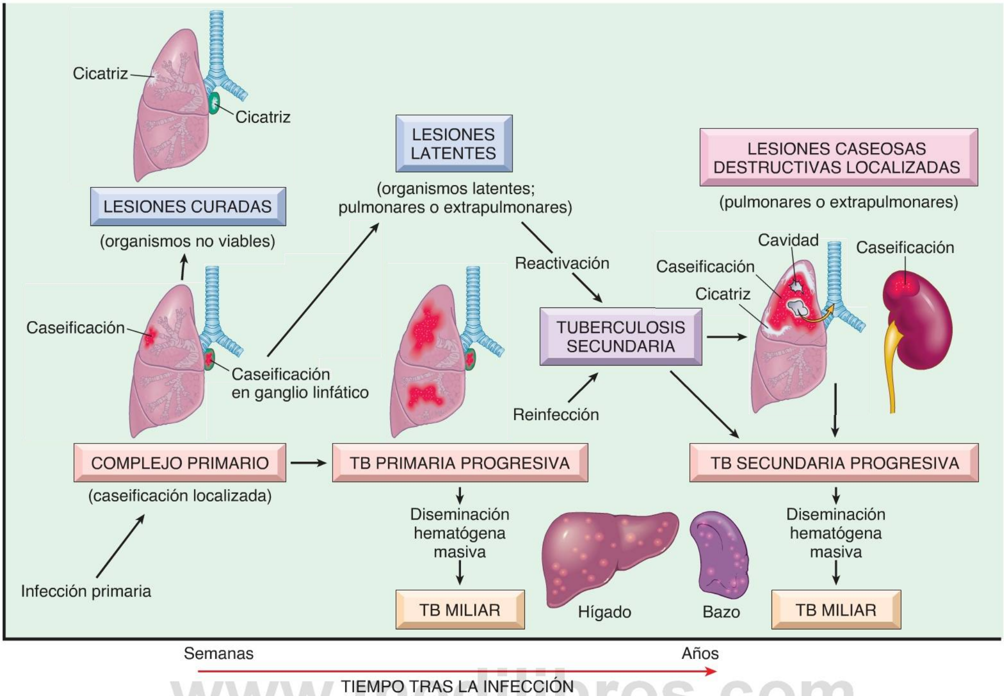


Figura 8-25 Evolución natural y espectro de la tuberculosis (TB). (Adaptado de un esquema del profesor R. K. Kumar, The University of New South Wales, School of Pathology, Sydney, Australia.)

La tuberculosis pulmonar secundaria afecta típicamente al vértice de los lóbulos superiores de uno o ambos pulmones. Al existir hipersensibilidad previa, los bacilos desencadenan una respuesta tisular rápida y contundente dirigida a tabicar el foco de infección. En consecuencia, los ganglios linfáticos regionales no desempeñan un papel tan destacado en las primeras fases de la enfermedad secundaria como en el caso de la tuberculosis primaria. Por el contrario, en la forma secundaria, la cavitación aparece rápidamente. De hecho, la cavitación es prácticamente inevitable en la tuberculosis secundaria no tratada, y la apertura de las cavidades a las vías aéreas hace que el paciente se convierta en un importante foco de infección, ya que los esputos que expulse a partir de ese momento contendrán bacterias.

La tuberculosis secundaria localizada puede ser asintomática. Cuando no es así, las manifestaciones suelen ir apareciendo de forma insidiosa. En las primeras fases suelen aparecer síntomas sistémicos, probablemente relacionados con las citocinas secretadas por los macrófagos activados (p. ej., TNF e IL-1), consistentes en malestar, anorexia, pérdida de peso y fiebre. Habitualmente, la fiebre es baja e intermitente (apareciendo a última hora cada tarde y luego remitiendo), y el paciente presenta sudoración nocturna. Al agravarse la afectación del pulmón, se van expulsando cada vez más esputos, inicialmente mucoides y luego purulentos. En aproximadamente la mitad de los casos de tuberculosis pulmonar se observa un cierto grado de hemoptisis. Puede aparecer dolor pleurítico debido a la extensión de la infección a las superficies pleurales. Las manifestaciones extrapulmonares de la tuberculosis son muy diversas y dependen del órgano que se vea afectado.

El diagnóstico de la enfermedad pulmonar se basa parcialmente en los antecedentes, en los hallazgos clínicos y en la confirmación radiológica de consolidación o cavitación en los vértices pulmonares. Sin embargo, para el diagnóstico definitivo es preciso detectar el bacilo tuberculoso. En todos los pacientes en que se sospeche la existencia de tuberculosis se deben llevar a cabo tinciones de extensiones de esputo para detectar bacilos acidorresistentes y un cultivo. En medios de cultivo sólidos a base de agar, la bacteria tarda en crecer entre 3 y 6 semanas, pero en medios de cultivo líquidos se pueden obtener resultados en el plazo de 2 semanas. La amplificación del ADN de *M. tuberculosis* mediante la PCR permite un diagnóstico incluso aún más rápido. Recientemente se ha comercializado una prueba de PCR que, además de detectar la presencia de *M. tuberculosis,* en caso de resultar positivo permite saber si el organismo es sensible o no a la rifampicina. Esta prueba de PCR es tan sensible como el cultivo en muestras positivas en la tinción acidorresistente, pero algo menos en pruebas negativas en dicha tinción y notablemente menos sensible en muestras obtenidas de niños. Por ello, el cultivo sigue siendo el método de referencia, ya que, además, permite estudiar la sensibilidad del microorganismo a los fármacos. En la actualidad, la resistencia a múltiples fármacos es más frecuente que antes; por ello, todos los nuevos casos diagnosticados en EE. UU. son tratados con al menos cuatro fármacos, a no ser que se conozca la sensibilidad de la bacteria del caso índice. Si la infección permanece confinada en los pulmones, el pronóstico es bueno, excepto en los casos causados por cepas multirresistentes o que afecten a individuos de edad avanzada, debilitados o inmunodeprimidos, que presentan un elevado riesgo de desarrollar tuberculosis extrapulmonar, así como de que la enfermedad pulmonar presente carácter progresivo.

La infección por el VIH en cualquiera de sus estadios incrementa el riesgo de padecer tuberculosis. La utilización

de TARGA reduce el riesgo de tuberculosis en personas infectadas con el VIH, pero incluso con este tratamiento las personas infectadas con el virus son más susceptibles a desarrollar tuberculosis sintomática. Un factor de riesgo importante para la aparición de tuberculosis en estos pacientes es un recuento bajo de linfocitos CD4+ antes del inicio del TARGA, lo que subraya la importancia de la respuesta inmunitaria para evitar las reactivaciones de *M. tuberculosis*. Las manifestaciones pulmonares de la tuberculosis en pacientes infectados por el VIH son muy variables, pudiendo consistir en lesiones focales, en infiltrados multifocales o en afectación apical localizada con cavitación. La frecuencia de problemas extrapulmonares depende también del grado de inmunodepresión, oscilando entre un 10 a un 15% en individuos con inmunodepresión ligera hasta más del 50% en aquellos en que la inmunodepresión es más profunda. Otras características atípicas de la tuberculosis en pacientes infectados con el VIH son la alta frecuencia de extensiones de esputo y de pruebas de tuberculina falsamente negativas (este último fenómeno se denomina algunas veces «anergia»), y la ausencia de los característicos granulomas tisulares, especialmente en las fases más avanzadas de la infección por el VIH. La alta frecuencia de extensiones de esputo negativas es paradójica, ya que estos pacientes inmunodeprimidos presentan habitualmente mayores cargas bacterianas. Es posible que esto sea debido a que, en los individuos inmunocompetentes, la cavitación y las lesiones bronquiales son de mayor magnitud, dando lugar a la excreción en el esputo de un número mayor de bacilos. Por el contrario, la ausencia de destrucción de la pared bronquial debido a una hipersensibilidad mediada por linfocitos T reducida daría lugar a la excreción de una cantidad menor de bacilos en el esputo.

MORFOLOGÍA

Tuberculosis primaria. En los países en los que se ha controlado el consumo de leche infectada, la tuberculosis primaria casi siempre afecta inicialmente a los pulmones. Lo habitual es que los bacilos se implanten en los espacios aéreos distales de la parte inferior del lóbulo superior o de la parte superior del lóbulo inferior, normalmente cerca de la pleura. Al producirse la sensibilización, aparece una zona de inflamación blanco-grisácea de entre 1 y 1,5 cm con consolidación, denominada foco de Ghon. En la mayoría de los casos, el centro de este foco experimenta necrosis caseosa. Los bacilos tuberculosos, ya sea en forma libre o en el seno de fagocitos, migran a los ganglios linfáticos regionales, que también suelen adquirir consistencia caseosa. **Esta combinación de lesión pulmonar parenquimatosa e implicación de los ganglios linfáticos se denomina complejo de Ghon** (fig. 8-26). Durante las primeras semanas también se produce diseminación linfática y hematógena a otras regiones corporales. En aproximadamente el 95% de los casos, el desarrollo de una respuesta inmunitaria celular basta para controlar la infección. En consecuencia, el complejo de Ghon experimenta una fibrosis progresiva, que en muchas ocasiones conduce a una calcificación detectable radiológicamente (complejo de Ranke) y, a pesar de la colonización de otros órganos, no se desarrolla lesión alguna.

Histológicamente, las zonas implicadas activamente se caracterizan por una reacción inflamatoria granulomatosa característica que da lugar a la formación de tubérculos caseosos y no caseosos (figs. 8-27*A* a *C*). Cada uno de los tubérculos es de tamaño microscópico; solamente se hacen visibles macroscópicamente al unirse múltiples granulomas entre sí. Los granulomas suelen encontrarse rodeados de fibroblastos, entre los que se insertan linfocitos. En los granulomas se aprecian células gigantes multinucleadas. En los pacientes inmunodeprimidos no se observa la formación de los granulomas típicos, y sus macrófagos contienen gran cantidad de bacilos (fig. 8-27*D*).

Tuberculosis secundaria. La lesión inicial suele ser un pequeño foco de consolidación, de un diámetro inferior a 2 cm y situado a 1 o 2 cm de la pleura apical. Estos focos están muy bien delimitados, son de consistencia firme, de un color que varía entre blanco grisáceo y amarillo, y presentan distintos grados de caseificación central y fibrosis periférica (fig. 8-28). En los individuos inmunocompetentes, el foco parenquimatoso inicial experimenta una encapsulación fibrosa progresiva, dando lugar únicamente a cicatrices fibrocalcificadas. Histológicamente, las lesiones activas muestran tubérculos coalescentes con caseificación central. En la fase exudativa inicial, y durante la formación del granuloma caseoso, suele ser posible identificar los bacilos tuberculosos mediante tinciones de acidorresistencia, pero, en la fase final de fibrocalcificación, la cantidad de bacilos es demasiado pequeña como para visualizarlos. La tuberculosis pulmonar secundaria localizada y apical puede curarse con formación de tejido fibrótico espontáneamente o tras el tratamiento, o bien puede progresar y extenderse mediante diversas vías.

La **tuberculosis pulmonar progresiva** puede aparecer en individuos de edad avanzada o inmunodeprimidos. La lesión apical se extiende a las zonas contiguas del pulmón y, finalmente, alcanza los bronquios y los vasos sanguíneos. Esto da lugar al vaciamiento del centro caseoso y a la creación de una cavidad irregular, tabicada de forma incompleta por tejido fibroso. Los daños causados a los vasos sanguíneos pueden dar lugar a hemoptisis. Con un tratamiento adecuado, este proceso puede ser detenido, aunque la subsiguiente cicatrización fibrótica suele alterar la arquitectura pulmonar. Las cavidades, ya sin inflamación, pueden persistir o desarrollar fibrosis. Si el tratamiento es inadecuado, o si las defensas del paciente se encuentran alteradas, la infección se puede diseminar a través de las vías aéreas, los conductos linfáticos o el sistema vascular. Cuando los organismos pasan de los ganglios linfáticos a la circulación venosa y retornan a los pulmones, se puede producir **tuberculosis miliar pulmonar.** Las lesiones consisten en focos microscópicos o muy pequeños, pero visibles (2 mm), de consolidación blanco-amarillenta, que se encuentran diseminados a lo largo de todo el parénquima pulmonar (el adjetivo «miliar» hace referencia al parecido de estos focos con las semillas de mijo). Las lesiones miliares se pueden extender y unirse entre sí, dando lugar a la consolidación de zonas más grandes e incluso a la de lóbulos pulmonares enteros. En la tuberculosis pulmonar progresiva, la cavidad pleural

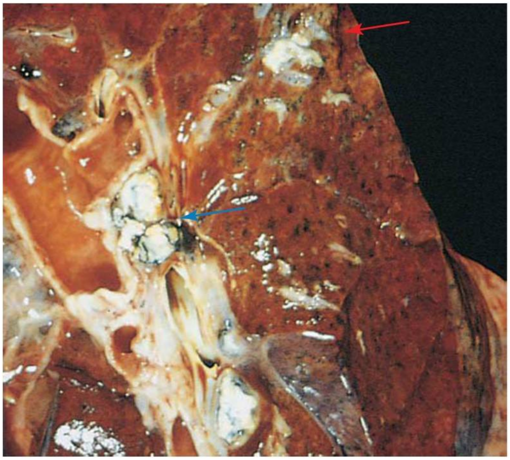


Figura 8-26 Tuberculosis pulmonar primaria, complejo de Ghon. El foco parenquimatoso blanco-grisáceo se encuentra bajo la pleura, en la parte inferior del lóbulo superior *(flecha roja)*. A la izquierda se observan ganglios linfáticos hiliares caseificados *(flecha azul)*.

siempre se ve afectada, y se pueden producir **derrames pleurales** serosos, **empiema tuberculoso** y **pleuritis fibrosa obliterante.** La tuberculosis primaria progresiva que afecta a pacientes inmunodeprimidos evoluciona de la misma forma.

La diseminación a través de los vasos linfáticos o a partir de materia infecciosa expectorada puede dar lugar a **tuberculosis endobronquial, endotraqueal** y **laríngea.** En algunas ocasiones, la mucosa que recubre estas zonas está salpicada de diminutas lesiones granulomatosas, que pueden ser visibles solamente al microscopio.

La **tuberculosis miliar sistémica** se produce cuando las bacterias se diseminan a través del sistema arterial sistémico. La tuberculosis miliar afecta principalmente al hígado, médula ósea, bazo, glándulas suprarrenales, meninges, riñones, trompas de Falopio y epidídimo, pero prácticamente cualquier órgano puede verse implicado (fig. 8-29).

La **tuberculosis aislada** puede aparecer en cualquier órgano o tejido que haya sido invadido por vía hematógena, y puede constituir la primera manifestación de la enfermedad. Los órganos habitualmente afectados son las meninges (meningitis tuberculosa), los riñones (tuberculosis renal), las glándulas suprarrenales (antiguamente una causa importante de enfermedad de Addison), los huesos (osteomielitis) y las trompas de Falopio (salpingitis). Cuando las vértebras se ven afectadas, el trastorno se denomina **enfermedad de Pott.** En estos pacientes pueden aparecer abscesos «fríos» paraespinales a lo largo de planos tisulares simulando una masa abdominal o pélvica.

La presentación más frecuente de la tuberculosis extrapulmonar es la **linfadenitis,** que generalmente afecta a la región cervical («escrófula»). En los individuos no infectados por el VIH, la linfadenitis tiende a ser unifocal y localizada. Por el contrario, los pacientes infectados con el VIH casi siempre presentan enfermedad multifocal, síntomas sistémicos y tuberculosis activa en los pulmones u otros órganos.

Como se ha indicado anteriormente, la **tuberculosis intestinal** contraída al beber leche contaminada es frecuente en países en donde el ganado bovino se encuentra infectado y la leche no es pasteurizada. En los países en los que la leche sí que es pasteurizada, la tuberculosis intestinal suele ser debida a la ingestión de material infeccioso expectorado en pacientes con enfermedad pulmonar avanzada. Los organismos se asientan en agregados linfoides de la mucosa de los intestinos grueso y delgado, que, a continuación, sufren una inflamación granulomatosa que puede conducir a la ulceración de la mucosa externa, especialmente en el íleon. La cicatrización genera estrechamientos.

Complejo Mycobacterium avium

Mycobacterium avium y *Mycobacterium intracellulare* son especies diferentes, pero las infecciones que causan son tan parecidas que se suele hacer referencia a ellos simplemente como complejo *M. avium* o CMA. **Las infecciones clínicamente significativas por CMA son poco frecuentes, excepto entre pacientes**

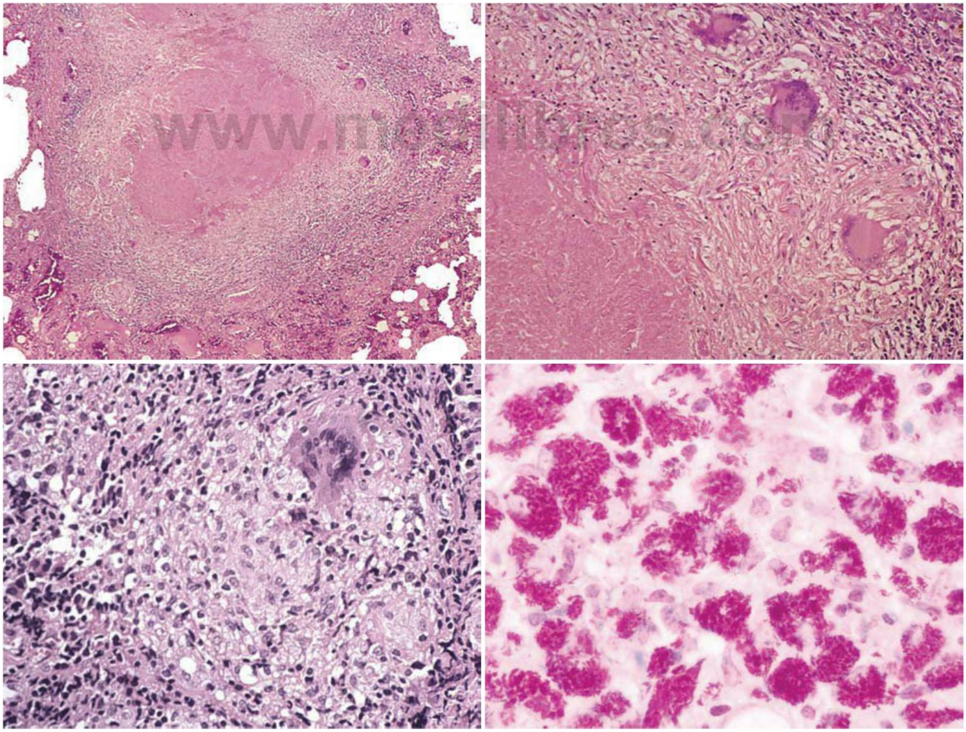


Figura 8-27 Espectro morfológico de la tuberculosis. Un tubérculo característico a bajo aumento **(A)** y a alto aumento **(B)** muestra caseificación granulosa central rodeada por células epitelioides y multinucleares gigantes. Esta es la respuesta habitual en personas que han desarrollado inmunidad mediada por células frente al organismo. En la tinción para organismos acidorresistentes se observan escasos organismos de color rojo. **C.** Ocasionalmente, los granulomas tuberculosos pueden no mostrar caseificación central, incluso en pacientes inmunocompetentes; por ello, cuando existen granulomas, es recomendable utilizar una tinción para organismos acidorresistentes tanto en presencia como en ausencia de necrosis caseosa. **D.** En esta muestra procedente de un paciente inmunodeprimido se observan capas de macrófagos espumosos repletos de micobacterias (tinción acidorresistente).



Figura 8-28 Tuberculosis pulmonar secundaria. Las partes superiores de ambos pulmones presentan zonas blanco-grisáceas de caseificación y múltiples zonas de reblandecimiento y cavitación.

con defectos de los linfocitos T debidos al sida, así como entre los tratados para prevenir rechazos de trasplantes o a causa de enfermedades autoinmunitarias. En pacientes con acusada inmunodeficiencia de linfocitos T, el CMA provoca infecciones altamente diseminadas, en que los microorganismos proliferan abundantemente en muchos órganos, entre los que se encuentran los pulmones y el aparato digestivo. Los pacientes presentan fiebre, sudoración nocturna extrema y pérdida de peso. En los raros casos de infección por CMA en personas no infectadas por el VIH, los organismos infectan en primer lugar el pulmón, dando lugar a tos productiva y, en algunas ocasiones, a fiebre y pérdida de peso.

MORFOLOGÍA

La característica distintiva más destacada de las infecciones por CMA en pacientes con VIH es la presencia de abundantes bacilos acidorresistentes en el interior de los macrófagos (fig. 8-30). Dependiendo de la gravedad de la inmunodepresión, la infección por CMA puede encontrarse diseminada ampliamente por todo en sistema fagocítico mononuclear, con el consiguiente aumento de tamaño de los ganglios linfáticos afectados, del hígado y del bazo, o, por el contrario, quedar confinada en los pulmones. Estos órganos pueden presentar una pigmentación amarillenta debido al gran número de organismos presentes en los macrófagos agrandados. Los granulomas, la presencia de linfocitos y la destrucción tisular son poco frecuentes.

Lepra

La lepra, o *enfermedad de Hansen,* es una infección causada por *M. leprae* que progresa lentamente y que afecta fundamentalmente a la piel y a los nervios periféricos. Pese a ser poco contagiosa, la lepra sigue siendo endémica en pueblos que habitan en varias regiones tropicales en vías de desarrollo.

Patogenia. No se conocen la fuente de la infección ni la vía de transmisión, aunque los candidatos más probables son las secreciones respiratorias humanas o el suelo. *M. leprae* es capturado por los macrófagos y se disemina en la sangre, pero se replica principalmente en tejidos relativamente fríos como la piel y las extremidades. Su temperatura ideal de proliferación está comprendida entre 32 y 34 °C, que es la que existe en la piel humana. Al igual que *M. tuberculosis, M. leprae* no secreta toxinas y su virulencia se debe a las propiedades de su pared celular, que se parece tanto a la de *M. tuberculosis* que la inmunización con BCG confiere cierta protección frente a la infección por *M. leprae*. La inmunidad mediada por células es puesta de manifiesto mediante reacciones de hipersensibilidad retardada a inyecciones dérmicas de un extracto bacteriano denominado *lepromina.*



Figura 8-29 Tuberculosis miliar del bazo. En la superficie del corte se aprecian numerosos tubérculos blanco-grisáceos.

***M. leprae* provoca dos enfermedades sorprendentemente diferentes, denominadas lepra tuberculoide y lepra lepromatosa. El que un individuo desarrolle la forma tuberculoide o la lepromatosa depende de la respuesta de sus linfocitos T colaboradores.** Los individuos que presentan *lepra tuberculoide,* la forma menos grave, presentan unas lesiones cutáneas secas, escamosas y sin sensibilidad. Muchas veces se observa una afectación asimétrica de los grandes nervios periféricos. La forma más grave es la *lepra lepromatosa,* en que se produce un engrosamiento simétrico de la piel y aparecen nódulos. En la lepra lepromatosa, las micobacterias invaden masivamente las células de Schwann y los macrófagos endo- y perineurales, dando lugar a anomalías del sistema nervioso periférico. En los casos más avanzados de lepra lepromatosa se detecta *M. leprae* en esputo y en sangre. También existen formas intermedias de la enfermedad, a las que se denomina *lepra limítrofe.*

Como se ha indicado anteriormente, la lepra tuberculoide y la lepromatosa están asociadas a diferentes respuestas de los linfocitos T. Los pacientes con lepra tuberculoide presentan una respuesta T_H1 con producción de IL-2 e IFN-γ. Al igual que en el caso de *M. tuberculosis,* la misión del IFN-γ es iniciar una respuesta eficaz de los macrófagos, por lo que la carga microbiana se mantiene baja. En la lepra lepromatosa, la respuesta

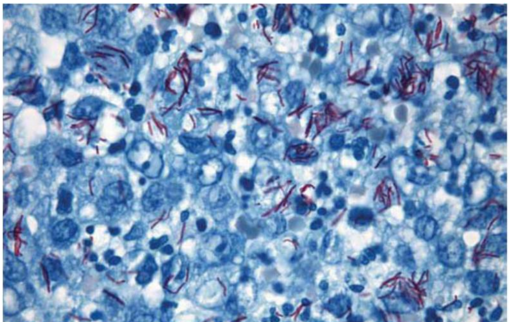


Figura 8-30 Infección por *Mycobacterium avium* en un paciente con sida; se aprecia una gran cantidad de organismos acidorresistentes. Este patrón es más frecuente en pacientes con inmunodeficiencias adquiridas.

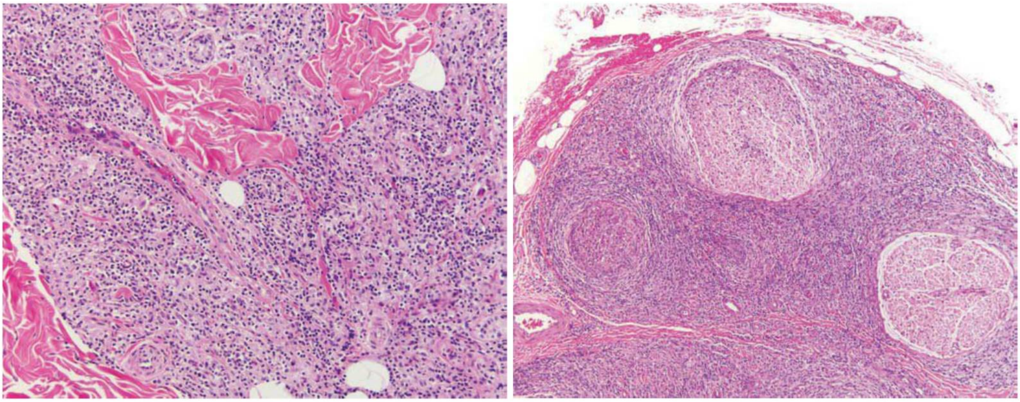


Figura 8-31 Los dos tipos más frecuentes de infiltrado inflamatorio en la lepra son: **(A)** una densa infiltración dérmica de macrófagos alrededor de anexos, vasos y nervios (que da lugar a nódulos subcutáneos) y **(B)** una densa infiltración linfocítica e histiocítica crónica en los haces nerviosos más grandes (con la consiguiente mononeuropatía).

T_H1 es débil, y en algunas ocasiones se observa un incremento relativo de la respuesta T_H2. La consecuencia es una respuesta inmunitaria celular débil y la consiguiente incapacidad para controlar a las bacterias, que se pueden visualizar fácilmente en cortes de tejidos. En algunas ocasiones, especialmente en casos de forma lepromatosa, se producen anticuerpos frente a antígenos de *M. leprae.* Paradójicamente, estos anticuerpos no suelen proteger frente a la infección, pero pueden dar lugar a la formación de complejos inmunitarios con antígenos libres y originar eritema nudoso, vasculitis y glomerulonefritis.

MORFOLOGÍA

La **lepra tuberculoide** se inicia con lesiones cutáneas planas, rojizas y localizadas, que aumentan de tamaño desarrollando formas irregulares, con bordes indurados, elevados e hiperpigmentados, y zonas centrales pálidas y hundidas (cicatrización central). En la lepra tuberculoide predomina la afectación neuronal. Los nervios quedan inmersos en el seno de reacciones inflamatorias granulomatosas, y los más pequeños (p. ej., ramitas periféricas) son destruidos (fig. 8-31). La degeneración nerviosa causa anestesia cutánea y atrofias cutánea y muscular, que hacen a la persona susceptible a sufrir traumatismos en las zonas afectadas, lo que, a su vez, conduce al desarrollo de úlceras cutáneas crónicas. Se pueden producir contracturas, parálisis y autoamputación de dedos de las manos o de los pies. La afectación de los nervios faciales puede conducir a parálisis palpebral, con queratitis y ulceración de la córnea. Al microscopio se observan lesiones granulomatosas en todas las zonas afectadas, muy parecidas a las que aparecen en la tuberculosis. Debido a la enérgica reacción defensiva del anfitrión, casi nunca se observan bacilos, de ahí la denominación de lepra **paucibacilar.** La presencia de granulomas y la ausencia de bacterias reflejan una potente respuesta de los linfocitos T. Como la evolución de la lepra es muy lenta, prolongándose durante décadas, la mayoría de los pacientes fallecen con lepra, no como consecuencia de ella.

La **lepra lepromatosa** afecta a la piel, los nervios periféricos, la cámara anterior del ojo, las vías aéreas altas (hasta la laringe), los testículos, las manos y los pies. Los órganos vitales y el SNC rara vez se ven implicados, probablemente porque la temperatura en su interior es demasiado elevada para el crecimiento de *M. leprae.* Las lesiones lepromatosas contienen grandes agregados de macrófagos llenos de lípidos (células de la lepra), frecuentemente con masas («globos») de bacilos acidorresistentes en su interior (fig. 8-32). Debido a la abundancia de bacterias, la lepra lepromatosa se denomina **multibacilar.** En la cara, las orejas, las muñecas, los codos y las rodillas se forman lesiones maculares, papulares o nodulares. Al progresar la enfermedad, las lesiones nodulares confluyen y dan lugar a la característica facies leonina. La mayoría de las lesiones son hipoestésicas o anestésicas. Las lesiones nasales pueden provocar una inflamación persistente y la secreción de mucosidades cargadas de bacilos. Los nervios periféricos, particularmente las regiones más próximas a la superficie cutánea de los nervios cubital y peroneo, se ven invadidos por micobacterias de forma simétrica, con una inflamación mínima. Como consecuencia de las lesiones nerviosas se producen pérdida de sensibilidad y cambios tróficos en manos y pies. La región paracortical (linfocitos T) y los centros germinales reactivos de los ganglios linfáticos contienen agregados de macrófagos espumosos repletos de bacterias. En casos avanzados también se observan agregados de macrófagos en la pulpa roja del bazo y en el hígado. Los testículos suelen verse muy afectados, con destrucción de los túbulos seminíferos y la consiguiente esterilidad.

Espiroquetas

Las espiroquetas son bacterias gramnegativas, delgadas y con forma de sacacorchos, con flagelos periplásmicos axiales enrollados alrededor de un protoplasma helicoidal. Las bac-

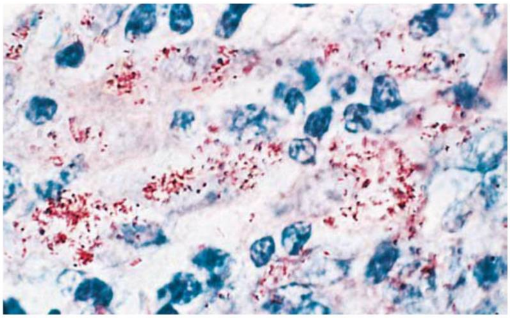


Figura 8-32 Lepra lepromatosa. Bacilos acidorresistentes en el interior de los macrófagos.

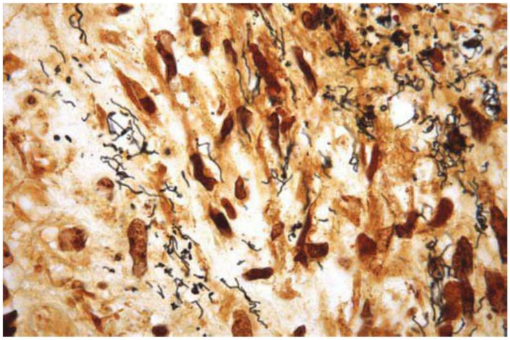


Figura 8-33 *Treponema pallidum* (tinción argéntica de Steiner). Se observan varias espiroquetas en cortes histológicos en un caso de sífilis placentaria.

terias se encuentran recubiertas por una membrana denominada vaina externa, que puede ocultar antígenos bacterianos al sistema inmunitario del anfitrión. *Treponema pallidum* subesp. *pallidum* es la espiroqueta microaerófila que causa la sífilis, una enfermedad crónica de transmisión sexual con múltiples presentaciones clínicas. Otros treponemas parecidos provocan el pian (*Treponema pallidum* subesp. *pertenue*) y la pinta (*Treponema pallidum* subesp. *carateum*).

Sífilis

La sífilis es una enfermedad crónica de transmisión sexual con manifestaciones clínicas y patológicas muy diversas. El agente causal es la espiroqueta *T. pallidum* subsp. *pallidum,* de ahora en adelante simplemente *T. pallidum,* que es excesivamente fina como para poder ser visualizada mediante la tinción de Gram, pero que sí que se puede hacer visible mediante tinciones argénticas y técnicas de inmunofluorescencia (fig. 8-33). La transmisión de *T. pallidum* a través de la placenta se produce con facilidad, por lo que la presencia de enfermedad activa durante el embarazo conduce a la sífilis congénita. No ha sido posible cultivar *T. pallidum.* Los programas de salud pública y el tratamiento con penicilina redujeron el número de casos de sífilis en EE. UU. desde finales de la década de los cuarenta a la de los setenta. El número de casos se ha mantenido relativamente estable en los últimos años, habiéndose declarado 14.000 casos en 2010.

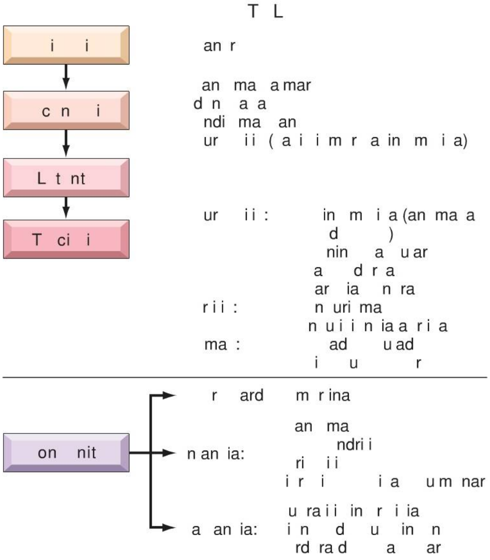


Figura 8-34 Diversidad de manifestaciones de la sífilis.

Patogenia. Todas las fases de la sífilis se caracterizan por una endoarteritis proliferativa que afecta a los pequeños vasos, que quedan rodeados por un infiltrado rico en células plasmáticas. Gran parte de las características patológicas de la sífilis son debidas a la isquemia que provocan las lesiones vasculares. Se desconoce la patogenia de la endoarteritis.

La respuesta inmunitaria frente a *T. pallidum* reduce la carga bacteriana y puede dar lugar a la curación de las lesiones locales, pero no es capaz de eliminar la infección sistémica. Las zonas de infección superficiales (chancros y exantemas) presentan un intenso infiltrado inflamatorio en el que se encuentran linfocitos T, células plasmáticas y macrófagos rodeando a las bacterias. Los linfocitos T CD4+ presentes en el infiltrado son linfocitos T_H1 que pueden activar a los macrófagos para que destruyan las bacterias. Se detectan anticuerpos antitreponémicos específicos capaces de activar el complemento en la zona de la lesión y opsonizar a las bacterias para que sean fagocitadas por los macrófagos. En muchos pacientes, el organismo persiste pese a estas respuestas defensivas. Uno de los motivos de esta persistencia puede ser la diversidad antigénica generada por una proteína de la membrana externa de *T. pallidum,* TprK, que modifica su estructura durante el curso de la infección mediante fenómenos de conversión génica (recombinación) entre secuencias silentes donadoras y el propio gen *tprK.*

La sífilis se divide en tres fases, cada una con sus propias manifestaciones clínicas y patológicas (fig. 8-34).

Sífilis primaria. Durante esta fase, que se inicia aproximadamente a las 3 semanas de la infección, aparece una lesión rojiza, elevada, dura y consistente (chancro) en el punto en que el treponema ha invadido el pene, el cuello uterino, la pared vaginal o el ano. El chancro se cicatriza con o sin tratamiento. El chancro contiene abundantes espiroquetas, que desde allí se diseminan por vía linfática o sanguínea hacia todo el cuerpo.

Sífilis secundaria. En esta fase aparecen lesiones superficiales e indoloras en la piel y en las mucosas. Se inicia entre 2 y 10 semanas después del chancro primario en el 75% de las personas que no han sido tratadas. Las lesiones cutáneas suelen aparecer en las palmas de las manos o en las plantas de los pies, y pueden ser maculopapulares, escamosas o pustulosas. Las regiones húmedas de la piel, como la zona anogenital, la cara interna de los muslos y las axilas, se pueden ver afectadas por *condilomas planos,* unas placas elevadas con una amplia base. En las mucosas oral, faríngea y genital se pueden formar unas erosiones superficiales de color gris plateado. También son frecuentes en la sífilis secundaria las adenopatías, la febrícula, el malestar y la pérdida de peso. Entre un 8 y un 40% de los pacientes desarrollan una neurosífilis asintomática (v. más adelante), y entre un 1 y un 2% una neurosífilis sintomática, con meningitis y alteraciones visuales o auditivas. La sífilis secundaria se prolonga durante varias semanas, tras las cuales el paciente pasa al estado latente de la enfermedad.

Sífilis terciaria. La sífilis terciaria se manifiesta de tres maneras: sífilis cardiovascular, neurosífilis y la llamada *sífilis terciaria benigna.* Estas pueden aparecer de forma aislada o combinadas entre sí. La sífilis terciaria aparece en una tercera parte

de los pacientes no tratados, generalmente tras un período de latencia de al menos 5 años.

- La *sífilis cardiovascular,* en forma de aortitis sifilítica, supone más del 80% de los casos de sífilis terciaria. La patogenia de esta lesión vascular no se conoce bien, pero la escasez de treponemas y la gran intensidad del infiltrado inflamatorio sugiere que la respuesta inmunitaria desempeña algún papel en ella. La aortitis conduce a una lenta y progresiva dilatación de la raíz y el arco de la aorta, que finalmente provoca insuficiencia de la válvula aórtica y aneurismas de la aorta proximal (v. capítulo 11).
- La *neurosífilis* puede ser sintomática o asintomática. La neurosífilis sintomática se explica en el capítulo 28. La neurosífilis asintomática, que supone aproximadamente un tercio de los casos de neurosífilis, se sospecha inicialmente ante la presencia de anomalías en el LCR, como pleocitosis (incremento del número de células inflamatorias), alta concentración de proteínas o disminución de la de glucosa, y se confirma mediante la detección de anticuerpos frente a las espiroquetas en el LCR (v. más adelante). Cuando las espiroquetas han alcanzado el LCR, los tratamientos antibióticos suelen ser más prolongados, por lo que en los pacientes con sífilis terciaria se debe descartar la presencia de neurosífilis, incluso aunque no existan síntomas neurológicos.
- La *sífilis terciaria benigna* se caracteriza por la formación de *gomas* en los huesos, la piel y las mucosas de las vías respiratorias altas y de la boca. Los gomas son lesiones nodulares relacionadas probablemente con el desarrollo de hipersensibilidad retardada frente a la bacteria. Cuando se ve involucrado el sistema esquelético, aparecen típicamente dolores, inflamación y fracturas patológicas. Los gomas de la piel y los mucosos pueden producir lesiones nodulares o, más raramente, lesiones ulcerativas destructivas. Los gomas son poco frecuentes debido a la utilización de los antibióticos.

Sífilis congénita. La sífilis congénita se produce con más frecuencia cuando la madre padece sífilis primaria o secundaria, que es cuando las espiroquetas son más numerosas. La muerte intrauterina o durante el parto se produce, cada una, aproximadamente en un 25% de los casos de sífilis congénita no tratada.

Las manifestaciones de la sífilis congénita se pueden dividir en las que aparecen durante los 2 primeros años de vida (sífilis infantil) y las que lo hacen más adelante (sífilis tardía). La sífilis infantil se caracteriza por secreciones nasales y congestión (resoplidos) durante los primeros meses. Puede aparecer un exantema descamativo o bulloso que provoca el desprendimiento de la piel, sobre todo en las manos, los pies, y alrededor de la boca y del ano. Son frecuentes la hepatomegalia y las anomalías esqueléticas. Casi la mitad de los niños con sífilis neonatal no tratados desarrollan manifestaciones tardías.

Pruebas serológicas para la sífilis. La serología sigue siendo la piedra angular en el diagnóstico de la sífilis. Entre las determinaciones serológicas se encuentran las pruebas no treponémicas y treponémicas. En las pruebas no treponémicas se analizan anticuerpos frente a cardiolipina, un fosfolípido presente tanto en los tejidos del anfitrión como en *T. pallidum.* Estos anticuerpos se detectan mediante las técnicas de reagina plasmática rápida (RPR) y del Venereal Disease Research Laboratory (VDRL). En las pruebas treponémicas se estudian anticuerpos que reaccionan específicamente con *T. pallidum.* Entre ellas se encuentran la prueba de absorción de anticuerpos treponémicos fluorescentes y los enzimoinmunoanálisis frente a *T. pallidum.*

La utilización de estas pruebas no es sencilla, debido a las diferencias en las respuestas de anticuerpos que se miden y a las imperfecciones de las propias pruebas.



Figura 8-35 Chancro sifilítico en el escroto (véase en la figura 8-33 la histopatología de la sífilis). (Por cortesía del Dr. Richard Johnson, Beth Israel-Deaconess Hospital, Boston, Mass.)

- En la sífilis primaria, tanto las pruebas treponémicas como las no treponémicas son solo moderadamente sensibles (~ 70-85%).
- Ambos tipos de prueba son muy sensibles para la sífilis secundaria (> 95%).
- Las pruebas treponémicas son muy sensibles para la sífilis terciaria y latente. Por el contrario, el título de anticuerpos no treponémicos se reduce con el tiempo, por lo que las pruebas no treponémicas son algo menos sensibles para el diagnóstico de la sífilis terciaria o latente.
- La concentración de anticuerpos no treponémicos disminuye cuando se aplica un tratamiento efectivo, por lo que se pueden utilizar los cambios en el título de este tipo de anticuerpos para el seguimiento del tratamiento.
- Las pruebas treponémicas, que no son de naturaleza cuantitativa, permanecen positivas incluso después de un tratamiento exitoso.
- Para la detección selectiva de la sífilis se pueden utilizar tanto las pruebas treponémicas como las no treponémicas, pero los resultados positivos se deben confirmar utilizando una prueba del otro tipo (p. ej., confirme una prueba no treponémica positiva con una prueba treponémica). Las pruebas confirmatorias son necesarias, porque tanto las pruebas treponémicas como las no treponémicas pueden dar lugar a resultados falsamente positivos. Entre las causas de estos falsos positivos se encuentran el embarazo, las enfermedades autoinmunitarias y otras infecciones diferentes de la sífilis.

MORFOLOGÍA

En la sífilis primaria aparece un chancro en el pene o el escroto del 70% de los hombres y en la vulva o el cuello uterino del 50% de las mujeres. El chancro es una pápula enrojecida, firme y ligeramente elevada, de hasta varios centímetros de diámetro, que se erosiona y da lugar a una úlcera poco profunda y limpia en la base. La induración contigua genera una masa en forma de botón directa-

mente adyacente a la piel erosionada, motivo por el cual se le denomina chancro duro (fig. 8-35). Histológicamente, el chancro se caracteriza por contener un intenso infiltrado de células plasmáticas, con presencia de macrófagos y linfocitos aislados y una endoarteritis proliferativa. La endoarteritis comienza con la activación y proliferación de las células endoteliales y progresa a fibrosis de la íntima (v. fig. 8-5). Los ganglios linfáticos regionales suelen estar agrandados debido a linfadenitis inespecífica aguda o crónica, a infiltrados ricos en células plasmáticas o a granulomas.

En la sífilis secundaria aparecen lesiones mucocutáneas generalizadas que afectan a la cavidad oral, a las palmas de las manos y a las plantas de los pies. El exantema suele consistir en máculas delimitadas de color pardo-rojizo y de menos de 5 mm de diámetro, pero también puede ser folicular, pustuloso, anular o escamoso. La mayoría de los organismos se encuentran en las lesiones rojizas de la boca y la vagina, que son, en consecuencia, las de mayor capacidad infecciosa. Histológicamente, las lesiones mucocutáneas de la sífilis secundaria muestran el mismo infiltrado de células plasmáticas y la endoarteritis obliterante que el chancro primario, aunque la inflamación suele ser menos intensa.

La sífilis terciaria suele afectar a la aorta, el SNC, el hígado, los huesos y los testículos. La aortitis se debe a la endoarteritis de los vasos que irrigan la aorta proximal. La oclusión de estos vasos da lugar a la formación de tejido cicatricial en la media de la pared de la aorta proximal, lo que trae consigo una pérdida de elasticidad. Puede existir estrechamiento en el origen de las arterias coronarias debido a la cicatrización de la subíntima, con la consiguiente isquemia miocárdica. Las características morfológicas y clínicas de la aortitis sifilítica se estudian con más detalle en la sección dedicada a las enfermedades de los vasos sanguíneos (v. capítulo 11).

La **neurosífilis** puede adoptar varias formas, denominadas sífilis meningovascular, tabes dorsal y paresia general (v. capítulo 28).

Los **gomas sifilíticos** son de color blanco grisáceo y de consistencia gomosa, aparecen solos o en grupos, y su tamaño oscila entre lesiones microscópicas parecidas a tubérculos hasta grandes masas de aspecto tumoral. Pueden afectar a cualquier órgano, pero son más frecuentes en la piel, tejido subcutáneo, huesos y articulaciones. En el hígado, la formación de tejido cicatricial como consecuencia de gomas puede causar una lesión hepática característica, denominada hígado lobulado (fig. 8-36). Histológicamente, los gomas presentan material necrótico coagulado en su centro, mientras que los márgenes están compuestos de una barrera de fibroblastos y macrófagos hinchados rodeada por gran cantidad de leucocitos mononucleares, principalmente células plasmáticas. Los gomas contienen pocos treponemas y es difícil visualizarlos.

El exantema de la **sífilis congénita** es más grave que el de la sífilis secundaria de los adultos. Se trata de una erupción bullosa en las palmas de las manos y las plantas de los pies asociada a desprendimiento epidérmico. La **osteocondritis** y la **periostitis sifilítica** afectan a todos los huesos, pero son características las lesiones de la nariz y de la parte inferior de las piernas. La destrucción del vómer trae como consecuencia el colapso del puente nasal y, más tarde, la típica deformación de la nariz en silla de montar. La periostitis de la tibia induce un crecimiento excesivo de hueso nuevo en las superficies anteriores, con el consiguiente arqueo o tibia en sable. También existen importantes alteraciones de la osificación endocondral. Las epífisis se ensanchan debido al crecimiento excesivo del cartílago, y se encuentran islas de cartílago desplazadas en el interior de la metáfisis.

En algunos casos de sífilis congénita, el **hígado** se encuentra muy afectado. Los lóbulos resultan afectados por una fibrosis difusa que deja a las células hepáticas aisladas en pequeños nidos, todo ello acompañado del característico infiltrado linfoplasmocítico y de alteraciones vasculares. En algunas ocasiones se encuentran gomas en el hígado, incluso en casos no muy avanzados. Los **pulmones** pueden verse afectados por una fibrosis intersticial difusa. En el mortinato sifilítico, los pulmones aparecen pálidos y sin aire (neumonía alba). La invasión sanguínea por parte de las espiroquetas puede dar lugar a reacciones inflamatorias intersticiales difusas prácticamente en cualquier otro órgano (p. ej., páncreas, riñones, corazón, bazo, timo, glándulas endocrinas y SNC).

Las manifestaciones tardías de la sífilis congénita comprenden una típica **tríada de queratitis intersticial, dientes de Hutchinson y sordera asociada al octavo par.** Además de la queratitis intersticial, las alteraciones oculares incluyen coroiditis y pigmentación retiniana anómala. Los dientes de Hutchinson son unos pequeños incisivos con forma de destornillador o pala, que con frecuencia presentan mellas en el esmalte. La sordera asociada al octavo par y la atrofia del nervio óptico son secundarias a la sífilis meningovascular.

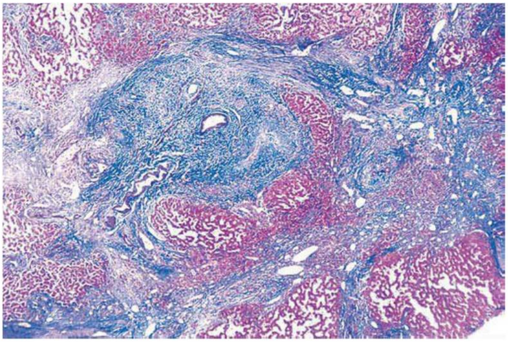


Figura 8-36 Tinción tricrómica del hígado en que se observa un goma (cicatriz) teñido de color azul y debido a la sífilis terciaria (la lesión hepática se denomina también hígado lobulado).

Enfermedad de Lyme

La enfermedad de Lyme es un trastorno frecuente transmitido por artrópodos y causado por una espiroqueta, *Borrelia burgdorferi,* que puede ser localizado o diseminado, en cuyo caso tiende a provocar una artritis crónica persistente. La enfermedad recibe su nombre en recuerdo de una ciudad de Connecticut en la que a mediados de la década de los setenta se declaró una epidemia de artritis asociada a eritema cutáneo. Está causada por varias subespecies de la espiroqueta *Borrelia burgdorferi,* que se transmite de los roedores a los seres humanos mediante las garrapatas de los ciervos del género *Ixodes.* La enfermedad de Lyme es endémica en EE. UU., Europa y Japón. En EE. UU. hubo aproximadamente 33.000 casos en 2011, incluyendo los casos probables y los confirmados. La mayoría de los casos se concentraron en los estados del noreste y en la zona norte del Medio Oeste. En las zonas endémicas, más del 50% de las garrapatas se encuentran infectadas por *B. burgdorferi,* y también pueden ser portadoras de especies de los géneros *Ehrlichia* y *Babesia.* El diagnóstico se realiza mediante técnicas serológicas, si bien también se puede practicar la PCR sobre tejidos infectados.

La enfermedad de Lyme afecta a múltiples órganos y su curso se divide en tres fases (fig. 8-37):

- En la *fase 1 (infección localizada)* las espiroquetas se multiplican e invaden la dermis desde el punto de mordedura de la garrapata, originando una zona enrojecida que se va expandiendo y cuyo centro suele ser blanquecino. Esta lesión se denomina *eritema migratorio,* y puede ir acompañado de fiebre y adenopatías. El eritema desaparece espontáneamente entre 4 y 12 semanas después de la infección.

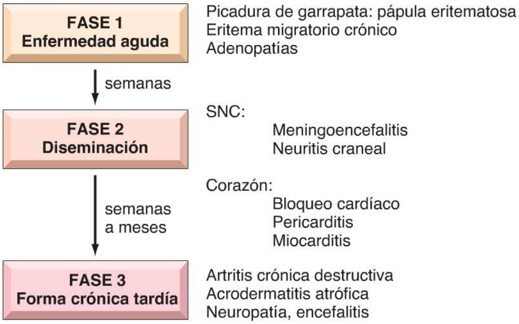


Figura 8-37 Fases clínicas de la enfermedad de Lyme.

- En la *fase 2 (infección diseminada)* las espiroquetas se diseminan por vía sanguínea por todo el organismo, causando lesiones cutáneas secundarias, adenopatías, dolores migratorios articulares y musculares, arritmias cardíacas y meningitis, asociada habitualmente a anomalías de los nervios craneales.
- La *fase 3 (infección persistente)* se manifiesta muchos meses después de la mordedura de la garrapata. *B. burgdorferi* suele causar artritis crónica, produciendo en algunos casos graves lesiones en las articulaciones mayores. Menos frecuentes son la polineuropatía y la encefalitis, que pueden ser desde leves a debilitantes.

Patogenia. *B. burgdorferi* no produce LPS ni exotoxinas capaces de dañar al anfitrión. **Se cree que muchas de las consecuencias patológicas de la infección por *B. burgdorferi* son debidas a la respuesta inmunitaria frente a las bacterias y a los consiguientes fenómenos inflamatorios.** La respuesta inmunitaria se inicia tras la unión de lipoproteínas bacterianas al receptor TLR2 de los macrófagos. Estas células responden liberando citocinas proinflamatorias (IL-6 y TNF) y generando compuestos reactivos nitrogenados con propiedades bactericidas, con lo que la infección se ve atenuada, pero no suele ser controlada totalmente.

Las lesiones de origen inflamatorio son desencadenadas probablemente por los linfocitos T y las citocinas. Entre 2 y 4 semanas después de la infección aparecen anticuerpos específicos de *B. burgdorferi,* que inducen la fagocitosis y la destrucción de las bacterias por parte del sistema del complemento; sin embargo, *B. burgdorferi* es capaz de burlar este mecanismo de defensa mediante un sistema de variación antigénica. Al igual que *Borrelia hermsii,* agente causante de una fiebre recidivante endémica, *B. burgdorferi* tiene un plásmido con un solo promotor, pero varias secuencias codificadoras de una proteína antigénica de membrana denominada VlsE; cada una de estas secuencias se puede desplazar a la posición contigua al promotor y ser expresada. En consecuencia, cuando se instaura una respuesta inmunitaria frente a una proteína VlsE, aparecen bacterias que expresan otra VlsE diferente y que no son reconocidas por el sistema inmunitario. Las manifestaciones crónicas de la enfermedad de Lyme, como la artritis tardía, son debidas, probablemente, a la respuesta inmunitaria frente a las bacterias persistentes.

MORFOLOGÍA

Las lesiones cutáneas causadas por *B. burgdorferi* se caracterizan por la presencia de edema y de un infiltrado de linfocitos y células plasmáticas. En las fases tempranas de la enfermedad de Lyme, la sinovial se asemeja a la de la artritis reumatoide, con hipertrofia vellosa, hiperplasia de las células de revestimiento y abundancia de linfocitos y células plasmáticas a nivel subsinovial. Una característica específica de la artritis debida a la enfermedad de Lyme es la arteritis, que da lugar a lesiones cutáneas en piel de cebolla parecidas a las del lupus (v. capítulo 6). En fases avanzadas de la enfermedad de Lyme se puede observar una intensa erosión del cartílago de las grandes articulaciones. En la meningitis de la enfermedad de Lyme, el LCR es hipercelular, debido a una acusada infiltración linfoplasmocítica, y contiene anticuerpos IgG frente a las espiroquetas.

Bacterias anaerobias

Muchas bacterias anaerobias forman parte de la flora normal en localizaciones corporales en que la concentración de oxígeno es baja. La flora anaerobia provoca enfermedades (abscesos o peritonitis) cuando penetra en zonas habitualmente estériles o cuando el equilibrio de los microorganismos se ve alterado y se produce un sobrecrecimiento de anaerobios patógenos (p. ej., colitis por *Clostridium difficile* tras un tratamiento antibiótico). Los anaerobios presentes en el medio ambiente también provocan enfermedades (tétanos, botulismo y gangrena gaseosa).

Abscesos debidos a anaerobios

Los abscesos suelen ser causados por bacterias comensales presentes en las proximidades del sitio de infección (orofaringe, intestino, aparato genital femenino), por lo que las especies que se aíslan en el absceso suelen reflejar la flora normal en dicho sitio. Los abscesos suelen ser causados por flora mixta anaerobia y aerobia facultativa. Como la mayoría de los anaerobios que producen abscesos forman parte de la flora normal, no es sorprendente que estos organismos no produzcan toxinas importantes.

Las bacterias que se encuentran en los abscesos de cabeza y cuello son un reflejo de la flora oral y faríngea. Entre los anaerobios habituales en este entorno se encuentran bacilos gramnegativos de los géneros *Prevotella* y *Porphyromonas,* muchas veces mezclados con los organismos facultativos *S. aureus* y *S. pyogenes. Fusobacterium necrophorum,* un comensal oral, es el agente causal del síndrome de Lemierre, que se caracteriza por la infección del espacio faríngeo lateral y por trombosis séptica de la vena yugular. Los abscesos abdominales son causados por microorganismos anaerobios del aparato digestivo, entre los que se encuentran especies grampositivas de los géneros *Peptostreptococcus* y *Clostridium,* así como gramnegativos, como *Bacteroides fragilis* y *E. coli.* Las infecciones del tracto genital femenino (p. ej., abscesos de Bartholin o tuboováricos) son debidas a bacilos anaerobios gramnegativos, como especies de *Prevotella*, en muchas ocasiones mezclados con *E. coli* o *Streptococcus agalactiae.*

MORFOLOGÍA

Los abscesos producidos por anaerobios contienen pus de color pardo-amarillento y de mal olor, que normalmente se encuentra mal tabicado. Por lo demás, estas lesiones son muy parecidas a las de las infecciones piógenas habituales. La tinción de Gram pone de manifiesto la naturaleza mixta de la infección, con presencia de cocos y bacilos grampositivos, bacilos gramnegativos y neutrófilos.

Infecciones por clostridios

Las especies de *Clostridium* son bacilos grampositivos que crecen en condiciones anaerobias y producen esporas que pueden encontrarse en el suelo. Los clostridios causan cuatro tipos de infección:

- *C. perfringens, C. septicum* y otras especies provocan celulitis y mionecrosis de heridas quirúrgicas o debidas a traumatismos *(gangrena gaseosa),* mionecrosis uterina asociada frecuentemente a abortos ilegales, intoxicaciones alimentarias leves e infecciones del intestino delgado asociadas a isquemia o neutropenia, que a menudo conducen a sepsis grave.
- *C. tetani,* la causa del tétanos, prolifera en heridas punzantes y en el muñón umbilical de los recién nacidos, y produce una potente toxina que aumenta el tono muscular y da lugar a espasmos generalizados de la musculatura esquelética (mandíbula trabada). El toxoide tetánico (toxina del tétanos fijada con formol) forma parte de la vacuna DTP (difteria, tétanos, tosferina), cuya utilización ha reducido de forma muy importante la incidencia del tétanos en todo el mundo.
- *C. botulinum* provoca el *botulismo;* crece en alimentos mal cocinados y libera una potente neurotoxina que bloquea la liberación de acetilcolina en las sinapsis, dando lugar a parálisis flácida de los músculos respiratorios y esqueléticos.
- *C. difficile* prolifera excesivamente con respecto al resto de la flora intestinal en pacientes tratados con antibióticos, libera toxinas y provoca la *colitis seudomembranosa* (v. capítulo 17).

Las infecciones por clostridios se pueden diagnosticar mediante cultivo (celulitis, mionecrosis), detección de toxina (colitis seudomembranosa) o de ambas maneras (botulismo).

Patogenia. *Clostridium perfringens* no crece en presencia de oxígeno, por lo que para que el microorganismo crezca en el anfitrión es esencial la muerte tisular. **Estas bacterias liberan colagenasa y hialuronidasa, que degradan las proteínas de la matriz extracelular y facilitan la invasión bacteriana, pero su principal factor de virulencia son las múltiples toxinas que produce.** *C. perfringens* secreta 14 toxinas, siendo la denominada toxina α la más importante. Esta toxina produce múltiples efectos. Es una fosfolipasa C que degrada la lecitina, un componente mayoritario de las membranas celulares, por lo que destruye eritrocitos, plaquetas y células musculares, dando lugar a mionecrosis. También presenta actividad esfingomielinasa, que provoca lesiones de las vainas de las fibras nerviosas.

La ingesta de alimentos contaminados con *C. perfringens* origina una diarrea de corta duración. Las esporas suelen proceder de carne contaminada, sobreviven al cocinado, y el organismo se reproduce en el alimento según se va enfriando. La enterotoxina de *C. perfringens* da lugar a lisos por la formación de poros en la membrana de las células epiteliales, así como a la rotura de las uniones estrechas entre estas mismas células.

Las neurotoxinas producidas por *C. botulinum* y *C. tetani* inhiben la liberación de neurotransmisores, dando lugar a parálisis. La toxina botulínica, ya sea ingerida en alimentos contaminados o procedente de heridas infectadas por *C. botulinum,* se une a gangliósidos de las neuronas motoras y es transportada al interior de la célula. En el citoplasma, el fragmento A de la toxina botulínica escinde una proteína denominada sinaptobrevina, que interviene en el proceso de fusión de las vesículas que contienen los neurotransmisores con la membrana neuronal. Al quedar bloqueada la fusión de las vesículas, la toxina botulínica impide que se libere acetilcolina en la placa neuromuscular, dando lugar a parálisis flácida. Si se ven afectados los músculos respiratorios, el botulismo puede provocar la muerte. La utilización de la toxina botulínica como agente cosmético se basa en su capacidad de paralizar músculos faciales estratégicamente elegidos. La toxina tetánica provoca una parálisis espástica violenta mediante el bloqueo de la liberación de ácido γ-aminobutírico, un neurotransmisor que inhibe las neuronas motoras.

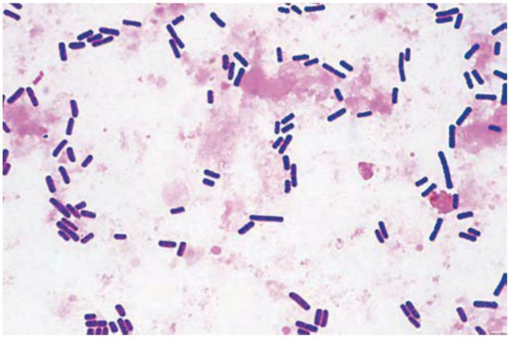


Figura 8-38 *Clostridium perfringens,* bacilos grampositivos con forma de furgón entremezclados con restos necróticos en tejido gangrenoso.

C. difficile produce toxina A, una enterotoxina que estimula la producción de quimiocinas y atrae, por tanto, a los leucocitos, y toxina B, una citotoxina que provoca efectos citopáticos característicos en cultivos celulares. Ambas toxinas son glucosilo transferasas y forman parte de una isla de patogenicidad ausente en los cromosomas de cepas no patógenas de *C. difficile.*

MORFOLOGÍA

Las lesiones más importantes son las causadas por *C. perfringens;* se describen a continuación. La **celulitis por clostridios,** que se origina en heridas, se puede diferenciar de las infecciones causadas por cocos piógenos por su mal olor, el aspecto del exudado, y la relativamente rápida y extensa destrucción tisular. Microscópicamente, la cantidad de tejido necrótico es desproporcionada con respecto al número de neutrófilos y bacterias grampositivas presentes (fig. 8-38). La celulitis por clostridios suele presentar tejido de granulación en sus márgenes y es tratable mediante desbridamiento y tratamiento antibiótico.

Por el contrario, la **gangrena gaseosa por clostridios** es un trastorno potencialmente letal, que se caracteriza por un acusado edema y por la necrosis enzimática de las células musculares afectadas entre 1 y 3 días después de sufrir la herida. La región afectada y la piel que la recubre aparecen hinchadas debido a la presencia de abundante exudado líquido, carente de células inflamatorias; en la piel se forman grandes vesículas bullosas que posteriormente se rompen. La fermentación bacteriana da lugar a la formación de burbujas de gas en el seno de los tejidos gangrenosos. Al ir progresando la infección, los músculos afectados se tornan blandos, friables, de color negro azulado y semifluidos, como consecuencia de la extraordinaria actividad proteolítica de las enzimas bacterianas liberadas. Al microscopio se observa una intensa **mionecrosis,** alto grado de hemólisis y profundas lesiones vasculares, con trombosis. *C. perfringens* también provoca infartos intestinales de color oscuro y en forma de cuña, especialmente en pacientes neutropénicos. Independientemente de la puerta de entrada, cuando *C. perfringens* se disemina por vía sanguínea se producen burbujas de gas en múltiples zonas del organismo.

Pese a los graves daños neurológicos que provocan las toxinas botulínica y tetánica, las alteraciones neuropatológicas son sutiles e inespecíficas.

Bacterias intracelulares obligadas

Las bacterias intracelulares obligadas proliferan solamente en el interior de las células del anfitrión, aunque algunas de ellas pueden sobrevivir fuera de las células. Estos organismos están bien adaptados al entorno intracelular, y tienen bombas de membra-

na que les permiten captar aminoácidos y ATP como fuente de energía. Algunos son totalmente incapaces de sintetizar ATP (p. ej., especies de *Chlamydia*), mientras que otros sintetizan, al menos, parte del que utilizan (p. ej., especies de *Rickettsia*).

Infecciones por especies de Chlamydia

C. trachomatis es una pequeña bacteria gramnegativa; es un parásito intracelular obligado. Durante su peculiar ciclo vital existe en dos formas. La forma infecciosa se denomina *cuerpo elemental,* y se trata de una estructura parecida a una espora y metabólicamente inactiva. Las células del anfitrión capturan los cuerpos elementales mediante endocitosis mediada por receptores. Las bacterias impiden que se fusionen el fagosoma y el lisosoma mediante algún mecanismo todavía desconocido. En el interior del endosoma, el cuerpo elemental se diferencia en la forma metabólicamente activa, denominada *cuerpo reticular.* Este último utiliza ATP y aminoácidos de las células anfitrión para replicarse y formar nuevos cuerpos elementales con capacidad infecciosa.

Las enfermedades causadas por *C. trachomatis* están asociadas a diferentes serotipos bacterianos: infecciones urogenitales y conjuntivitis de inclusión (serotipos D a K), linfogranuloma venéreo (serotipos L1, L2 y L3) y una infección ocular infantil, el tracoma (serotipos A, B y C). A continuación se describen las enfermedades de transmisión sexual que causa *C. trachomatis.*

La infección genital por *C. trachomatis* es la infección de transmisión sexual más frecuente en el mundo. En 2010 se notificaron a los CDC aproximadamente 1,3 millones de casos de infección genital por clamidias. Antes de la identificación de *C. trachomatis,* el diagnóstico que se asignaba a los individuos infectados con este organismo era el de uretritis no gonocócica.

Las infecciones genitales por *C. trachomatis* (con la excepción del linfogranuloma venéreo, que se trata a continuación) presentan características clínicas parecidas a las de la infección por *N. gonorrhoeae.* Los pacientes pueden desarrollar epididimitis, prostatitis, enfermedad pélvica inflamatoria, faringitis, conjuntivitis, inflamación perihepática y proctitis. Al contrario que la uretritis por *N. gonorrhoeae,* la causada por *C. trachomatis* en los hombres puede ser asintomática, por lo que puede no ser tratada adecuadamente. En las mujeres, tanto *N. gonorrhoeae* como *C. trachomatis* suelen causar infecciones asintomáticas. La uretritis por *C. trachomatis* se puede diagnosticar mediante el cultivo de la bacteria en ciertas líneas celulares de origen humano, pero este método se ha visto reemplazado por las pruebas de amplificación de ácidos nucleicos en escobillones genitales o muestras de orina, que han resultado ser más sensibles.

La infección genital con los serotipos L de *C. trachomatis* causa el *linfogranuloma venéreo,* una enfermedad ulcerativa crónica. En EE. UU. y en Europa solo se detectan casos esporádicos de linfogranuloma venéreo, pero la enfermedad es endémica en regiones de Asia, África, el Caribe y Sudamérica. La infección se manifiesta inicialmente en forma de una pequeña pápula en la mucosa genital o en la piel próxima, que en muchas ocasiones pasa desapercibida. Entre 2 y 6 semanas más tarde, el crecimiento del organismo y la respuesta del anfitrión en los ganglios linfáticos regionales dan lugar a adenopatías, pudiendo producirse la coalescencia de varios de estos ganglios y su rotura al exterior. Si no se trata, la infección puede conducir a fibrosis y estenosis del tracto anogenital. Los estrechamientos rectales son particularmente frecuentes en las mujeres.

MORFOLOGÍA

Las características de la **uretritis** por *C. trachomatis* son prácticamente idénticas a las de la gonorrea. La infección primaria se caracteriza por una secreción mucopurulenta en la que predominan los neutrófilos. Los microorganismos no son visibles en extensiones ni en cortes histológicos teñidos mediante el método de Gram.

Las lesiones del **linfogranuloma venéreo** consisten en una respuesta inflamatoria mixta granulomatosa y neutrófila. En el citoplasma de las células epiteliales o inflamatorias se observan cantidades variables de inclusiones de clamidias. Las adenopatías regionales son frecuentes y suelen aparecer alrededor de 30 días después de la infección. Las alteraciones de los ganglios linfáticos consisten en una reacción inflamatoria granulomatosa asociada a focos de necrosis de forma irregular que contienen neutrófilos (abscesos estrellados). Con el transcurso del tiempo, la reacción inflamatoria pasa a estar dominada por infiltrados crónicos inespecíficos y abundante fibrosis. Esta última puede causar, a su vez, obstrucción linfática a nivel local, linfedema y estenosis. El diagnóstico del linfogranuloma venéreo se puede hacer en las lesiones activas mediante la observación del microorganismo en cortes de biopsias o extensiones de exudado. En los casos más crónicos, el diagnóstico se basa en la detección de anticuerpos frente a serotipos específicos de clamidia en el suero del paciente.

Infecciones por rickettsias

Los miembros del orden *Rickettsiales* son bacterias intracelulares obligadas transmitidas por vectores y que causan el tifus epidémico y la fiebre de *tsutsugamushi,* las fiebres exantemáticas (*Rickettsia rickettsii* y otras), la erliquiosis y la anaplasmosis. Estos organismos tienen la estructura de bacilos gramnegativos, si bien no se tiñen bien con el método de Gram.

- El *tifus epidémico* (causado por *Rickettsia prowazekii*) se transmite de persona a persona a través de piojos. Se asocia a las guerras y a la pobreza, situaciones en que los individuos conviven hacinados en malas condiciones higiénicas. Entre sus manifestaciones se encuentra un exantema que es inicialmente macular, y que después progresa hacia una forma maculopapular, con petequias y que afecta a todo el cuerpo excepto a la cara, palmas de las manos y plantas de los pies.
- La *fiebre de* tsutsugamushi es causada por *Orientia tsutsugamushi* y transmitida por ácaros. Es endémica en zonas de Asia, Australia y algunas islas del océano Índico y del oeste del océano Pacífico. Los síntomas son fiebre, cefalea, mialgias y tos, acompañados en algunas ocasiones por una escara característica y adenopatías debido a la mordedura del ácaro.
- La *fiebre exantemática de las Montañas Rocosas* (causada por *Rickettsia rickettsii*) es transmitida a los seres humanos por las garrapatas de los perros. Es especialmente común en el sudeste y en el sur central de EE. UU. Los síntomas iniciales son importantes e inespecíficos, y consisten en fiebre, mialgias y distrés gastrointestinal, apareciendo más tarde un exantema macular que evoluciona a petequias y que puede afectar a las palmas de las manos y las plantas de los pies.
- La *erliquiosis* (causada por *Ehrlichia chaffeensis*) y la anaplasmosis *(Anaplasma phagocytophilum)* son enfermedades transmitidas por garrapatas. La bacteria infecta predominantemente a los monocitos *(Ehrlichia chaffeensis)* o a los neutrófilos *(Anaplasma phagocytophilum).* En los leucocitos se observan inclusiones citoplásmicas características (mórulas) compuestas de masas bacterianas que, en ocasiones, adoptan la forma de moras (fig. 8-39). La erliquiosis y la anaplasmosis se caracterizan por la aparición brusca de fiebre, cefalea y malestar, y pueden derivar a insuficiencia respiratoria y renal, y shock. Aproximadamente el 40% de los pacientes con infecciones por *E. chaffeensis* desarrollan un exantema.

Las enfermedades causadas por rickettsias se suelen diagnosticar clínicamente y el diagnóstico se puede confirmar

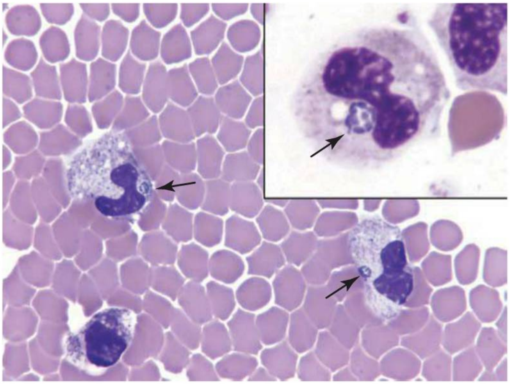


Figura 8-39 Granulocitos en sangre periférica (neutrófilos en banda) con inclusiones de *Anaplasma (flechas).* (Por cortesía del Dr. Tad Weiczorek, Faulkner Hospital, Boston, Mass.)

mediante pruebas serológicas o tinción de los organismos con anticuerpos específicos.

Patogenia. **Las graves manifestaciones de las infecciones por rickettsias se deben, fundamentalmente, a la infección de las células endoteliales y a las consiguientes alteraciones y lesiones del endotelio.** Las rickettsias causantes de tifus y fiebres exantemáticas infectan preferentemente las células endoteliales vasculares, especialmente las presentes en los pulmones y el cerebro. Las bacterias penetran en las células endoteliales mediante endocitosis y escapan del endosoma hacia el citoplasma. Los organismos se reproducen en el citoplasma de las células endoteliales y, a continuación, provocan la lisis celular (grupo del tifus) o se diseminan hacia otras células (grupo de las fiebres exantemáticas). Las importantes alteraciones endoteliales pueden conducir a shock, edema periférico y pulmonar, y coagulación intravascular diseminada, así como a insuficiencia renal y a diversas manifestaciones relacionadas con el SNC, entre las que se puede encontrar el coma.

La respuesta inmunitaria innata frente a las infecciones por rickettsias depende de las células NK, que producen IFN-γ y frenan la proliferación bacteriana. Las respuestas subsiguientes por parte de los linfocitos T citotóxicos son esenciales para la eliminación de las infecciones por rickettsias. El IFN-γ y el TNF que producen las células NK y T activadas estimulan la producción de derivados del óxido nítrico con actividad bactericida. Los linfocitos T citotóxicos lisan las células infectadas, con lo que se reduce la proliferación bacteriana.

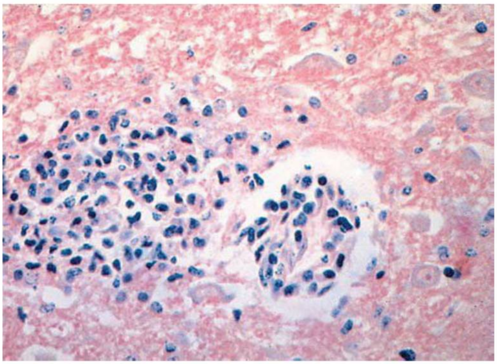


Figura 8-40 Nódulo tífico cerebral.

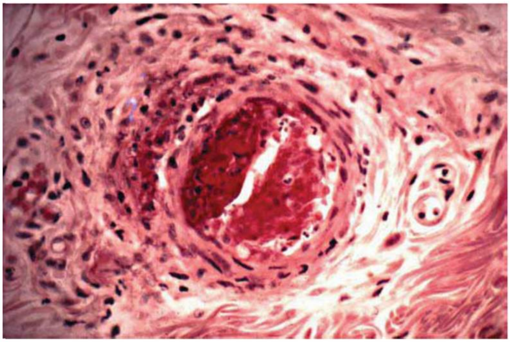


Figura 8-41 Fiebre exantemática de las Montañas Rocosas con trombosis vascular y vasculitis.

MORFOLOGÍA

Tifus. En los casos más leves, los cambios principales consisten en la aparición de un exantema y pequeñas hemorragias debidas a lesiones vasculares. Cuando los casos son más graves, se puede producir necrosis cutánea y gangrena en las puntas de los dedos, la nariz, los pabellones auditivos, el escroto, el pene y la vulva. En estos casos pueden aparecer también hemorragias equimóticas irregulares internas, especialmente en el cerebro, músculo cardíaco, testículos, serosas, pulmones y riñones.

Las características microscópicas más destacables son las pequeñas lesiones vasculares y zonas focales de hemorragia e inflamación en diversos órganos y tejidos. La inflamación del endotelio de capilares, arteriolas y vénulas puede reducir el diámetro de estos vasos. El vaso afectado suele estar rodeado por un anillo de células inflamatorias mononucleares. La luz vascular se encuentra algunas veces obstruida por trombos. En el tifus, al contrario que en la fiebre exantemática de las Montañas Rocosas, no es frecuente la necrosis de la pared vascular. En una minoría de los casos, la trombosis vascular conduce a necrosis gangrenosa de la piel y de otras estructuras. En el cerebro se observan nódulos tifoideos característicos formados por proliferación focal de la microglía en presencia de un infiltrado mixto de linfocitos T y macrófagos (fig. 8-40).

La **fiebre de *tsutsugamushi*,** o infección transmitida por ácaros, suele manifestarse como una versión atenuada del tifus. El exantema suele ser efímero o puede no aparecer en absoluto. La necrosis vascular y la trombosis son poco frecuentes, pero sí que pueden aparecer adenopatías prominentes de origen inflamatorio.

Fiebre exantemática de las Montañas Rocosas. El sello distintivo de la fiebre exantemática de las Montañas Rocosas es un exantema hemorrágico que se extiende por todo el cuerpo, incluidas palmas de las manos y plantas de los pies. En la fiebre exantemática de las Montañas Rocosas no es frecuente que aparezca una escara en el punto de la mordedura de la garrapata, que sí que suele desarrollarse en la infección por *R. akari, R. africae* y *R. conorii.* Las lesiones vasculares que originan el exantema suelen conducir a necrosis aguda, extravasación de fibrina y, en algunas ocasiones, a trombosis de los pequeños vasos, arteriolas incluidas (fig. 8-41). En los casos más graves de fiebre exantemática de las Montañas Rocosas aparecen focos de necrosis cutánea, especialmente en los dedos de pies y manos, codos, pabellones auriculares y escroto. La respuesta inflamatoria

perivascular es parecida a la del tifus, y afecta al cerebro, músculo esquelético, pulmones, riñones, testículos y músculo cardíaco. En las lesiones vasculares cerebrales se pueden ver involucrados vasos de mayor tamaño, con aparición de microinfartos. La principal causa de muerte en pacientes con fiebre exantemática de las Montañas Rocosas es un edema pulmonar no cardiogénico que da lugar a un síndrome de distrés respiratorio del adulto.

Infecciones fúngicas

Los hongos son organismos eucariotas con pared celular que crecen en forma de filamentos pluricelulares (mohos) o como células individuales que pueden encontrarse aisladas o en forma de cadenas (levaduras). Las paredes celulares confieren su forma a los hongos. Las levaduras son redondas u ovaladas, y se reproducen principalmente por gemación. Algunas levaduras, como *Candida albicans,* producen yemas que no terminan de desprenderse, adoptan forma alargada y se disponen en cadenas denominadas *seudohifas.* Los mohos tienen forma de filamentos (hifas) que crecen y se dividen por sus extremos. Pueden producir unas células redondeadas denominadas *conidios,* que se dispersan con facilidad por vía aérea, con lo que se produce la diseminación del hongo. Muchos hongos con importancia médica son dimorfos, pudiendo existir en forma de levadura o de moho según las condiciones ambientales (forma de levadura a la temperatura del cuerpo humano y forma de moho a temperatura ambiente). Las infecciones fúngicas se pueden diagnosticar mediante examen histológico, aunque, en el caso de ciertas especies, el diagnóstico definitivo requiere su aislamiento en cultivo.

Existen cuatro tipos principales de infecciones fúngicas, también llamadas *micosis:*

- Las *micosis superficiales y cutáneas* son frecuentes y afectan solamente a las capas más superficiales o queratinizadas de la piel, el cabello y las uñas.
- Las *micosis subcutáneas* afectan a la piel, a los tejidos subcutáneos y al sistema linfático, y raramente experimentan una diseminación sistémica.
- Las *micosis endémicas* son causadas por hongos dimorfos que pueden producir enfermedades sistémicas graves en individuos sanos.
- Las *micosis oportunistas* pueden causar enfermedades sistémicas potencialmente fatales en individuos inmunodeprimidos o en portadores de dispositivos protésicos o catéteres vasculares. A continuación se analizan algunos de los hongos que causan micosis oportunistas; los que afectan a órganos concretos son estudiados en otros capítulos.

Levaduras

Candidiasis

La mayoría de las infecciones por *Candida* se originan cuando la flora comensal se abre paso a través de las barreras cutáneas o mucosas. *Candida* spp. se encuentran habitualmente en la piel, boca, aparato digestivo y vagina, en donde se comportan como comensales benignos que raras veces producen enfermedades en personas sanas. Las distintas especies del género *Candida,* y muy especialmente *C. albicans,* son la causa más frecuente de infección fúngica en los seres humanos. Estas infecciones pueden estar limitadas a la piel o a las mucosas o, por el contrario, diseminarse muy extensamente. En individuos sanos, las especies de *Candida* causan vaginitis y dermatitis del pañal. Los pacientes diabéticos o con quemaduras son especialmente susceptibles a la candidiasis superficial. En los individuos con catéteres u otros dispositivos intravenosos, o sometidos a diálisis peritoneal, las levaduras se pueden diseminar a través de la sangre. La candidiasis diseminada grave afecta principalmente a pacientes neutropénicos, debido a leucemia, quimioterapia o trasplante de células madre hematopoyéticas, y puede dar lugar a shock y a coagulación intravascular diseminada.

Patogenia. Una misma cepa de *Candida* puede actuar como patógeno o como comensal. *Candida* puede manifestar diferentes fenotipos. Esta alternancia fenotípica implica la regulación coordinada de genes específicos de fase, y confiere a la levadura la capacidad para adaptarse a cambios en el entorno del anfitrión (debidos a tratamientos antibióticos, a la respuesta inmunitaria o a alteraciones fisiológicas del anfitrión). Cada una de estas variantes puede mostrar una morfología de colonia, forma celular, antigenicidad y virulencia propias.

Candida produce una gran cantidad de adhesinas funcionalmente distintas que facilitan la unión a las células del anfitrión y contribuyen a su virulencia. Entre estas adhesinas se encuentran: 1) una proteína de tipo integrina, que se une al fibrinógeno, la fibronectina y la laminina; 2) una proteína que se une a las células epiteliales, y 3) varias aglutininas que se unen a las células endoteliales o a la fibronectina. La adhesión es un factor de virulencia importante, ya que las cepas que *in vitro* se unen con menor intensidad a las células carecen de virulencia en modelos experimentales *in vivo.* La levadura y las formas filamentosas expresan diferentes adhesinas, lo que hace que los receptores que reconocen unas y otras en las células del anfitrión sean distintos.

Las levaduras *Candida* producen una serie de enzimas que contribuyen a su poder invasivo, entre las que se encuentran al menos siete aspartilo proteinasas que pueden promover la invasión tisular mediante la degradación de proteínas de la matriz extracelular, así como catalasas capaces de proteger al microorganismo frente al ataque oxidativo de los fagocitos.

La capacidad de *C. albicans* de formar biopelículas también contribuye a su potencial patógeno. Estas biopelículas son comunidades microbianas constituidas por una mezcla de levaduras, formas filamentosas y una matriz extracelular producida por el propio hongo. *C. albicans* puede formar biopelículas sobre dispositivos médicos implantados, lo que disminuye la sensibilidad del microorganismo frente a las respuestas inmunitarias y los tratamientos antifúngicos.

Los neutrófilos, los macrófagos y los linfocitos T_H17 desempeñan funciones importantes en la protección frente a las infecciones por *Candida.*

- Los neutrófilos y los macrófagos fagocitan el hongo, siendo el ataque oxidativo por parte de estos fagocitos la primera línea de defensa del anfitrión. La importancia de los neutrófilos y macrófagos queda ilustrada por el hecho de que los individuos con neutropenia o con defectos de la NADPH oxidasa o de la mieloperoxidasa presentan mayor riesgo de padecer infecciones por *Candida.* La forma filamentosa puede escapar de los fagosomas al citoplasma y reproducirse en este último, aunque no la forma de levadura.
- Las levaduras *Candida* activan las células dendríticas mediante mecanismos diversos, más intensamente que la forma filamentosa del hongo. Por ejemplo, el β-1,3-glucano que expresa la levadura actúa sobre la dectina de las células dendríticas e induce la producción de IL-6 e IL-23, que promueve las respuestas T_H17. Como consecuencia de estas respuestas, son atraídos al lugar de la infección neutrófilos y monocitos (v. capítulo 6). Todos estos procesos son esenciales para la protección frente a las infecciones por *Candida*, como demuestra la candidiasis mucocutánea recurrente

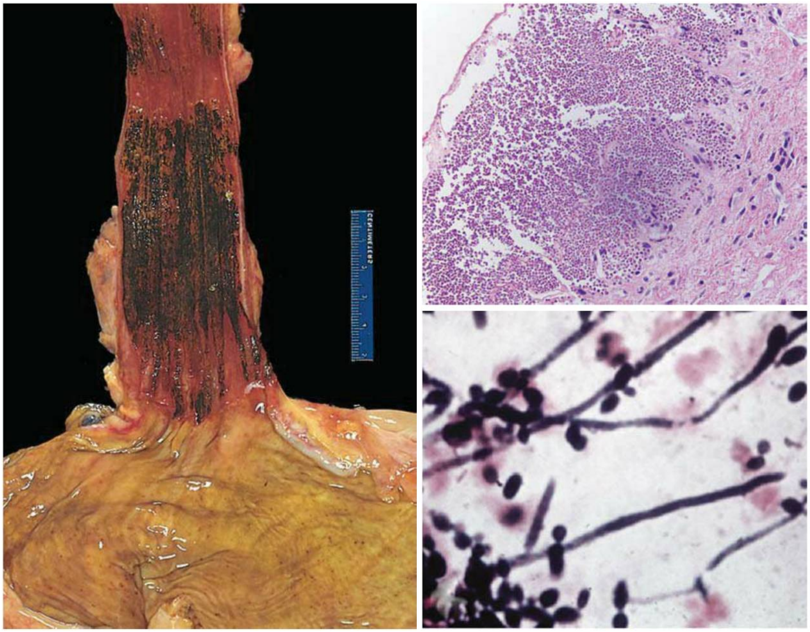


Figura 8-42 Morfología de las infecciones por *Candida*. **A.** Candidiasis intensa en el esófago distal. **B.** Mediante la tinción con hematoxilina y eosina de la candidiasis esofágica se visualiza una densa maraña de microorganismos *Candida*. **C.** Seudohifas y levaduras en gemación características de *Candida*. (**C,** por cortesía del Dr. Dominick Cuvuoti, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, Texas.)

que padecen los individuos infectados con el VIH con recuentos bajos de linfocitos T, así como aquellos en que existen defectos en el desarrollo de los linfocitos T_H17.

MORFOLOGÍA

En los cortes histológicos, *C. albicans* aparece en forma de levadura, de seudohifas y, con menor frecuencia, de hifa verdadera, es decir, con presencia de septos (fig. 8-42). Las seudohifas constituyen una importante pista para el diagnóstico, y consisten en una cadena de células de levadura en gemación con sus extremos unidos en unas regiones con estrangulamientos. Todas las formas pueden aparecer en un mismo tejido. Los organismos se pueden visualizar mediante la técnica rutinaria de la hematoxilina y la eosina, pero existen técnicas especiales de tinción de hongos con las que se visualizan mejor (platametenamina de Gomori, ácido peryódico de Schiff).

Una de las presentaciones más comunes de la candidiasis es la de una infección superficial de las mucosas de la cavidad oral **(muguet).** La libre proliferación del hongo da lugar a unas seudomembranas blanco-grisáceas, de aspecto sucio, formadas por una maraña de microorganismos y restos de material inflamatorio. En planos profundos se aprecia hiperemia e inflamación de la mucosa. Esta forma de candidiasis afecta a recién nacidos, personas debilitadas, niños asmáticos tratados con esteroides y personas que han recibido tratamientos con antibióticos de amplio espectro capaces de destruir la flora habitual que compite con las levaduras. Otro importante grupo de riesgo son los pacientes infectados por el VIH; cualquier persona que presente candidiasis oral sin motivo aparente debe ser sometida a un estudio para descartar la existencia de infección por el VIH.

La **esofagitis por *Candida*** es frecuente en pacientes con sida y con enfermedades hematolinfáticas malignas. Estos pacientes presentan disfagia (dolor al tragar) y dolor retroesternal; en la endoscopia se aprecian en la mucosa esofágica placas blancas y seudomembranas parecidas a las de la candidiasis oral (v. fig. 8-42).

La **candidiasis vaginal** es frecuente, sobre todo en mujeres diabéticas, embarazadas, o tratadas con anticonceptivos por vía oral. Suele ir asociada a intensos picores y a una secreción espesa, con aspecto de requesón.

La **candidiasis cutánea** se puede presentar de muchas maneras diferentes, entre las que se encuentran la infección de las uñas (onicomicosis), de la región periungueal (paroniquia), de los folículos pilosos (foliculitis), de la piel húmeda de las zonas intertriginosas, como las axilas o los pliegues interdigitales (intertrigo), y de la piel del pene (balanitis). La dermatitis del pañal es una candidiasis que afecta al perineo de los lactantes, la región que se encuentra en contacto con los pañales húmedos.

La **candidiasis invasiva** se debe a la diseminación de los organismos a diversos tejidos y órganos a través de la sangre. Son frecuentes: 1) los abscesos renales; 2) los abscesos miocárdicos y la endocarditis; 3) los microabscesos cerebrales y la meningitis; 4) la endoftalmitis (prácticamente puede verse afectada cualquier estructura ocular), y 5) los abscesos hepáticos. En cualquiera de estas localizaciones, y dependiendo de la situación inmunitaria de la persona infectada, el hongo puede provocar una reacción inflamatoria leve, dar lugar a la respuesta supurativa habitual u, ocasionalmente, llegar a causar la formación de granulomas. Las personas con algún tipo de leucemia aguda que se encuentran profundamente neutropénicas después de la quimioterapia son particularmente susceptibles al desarrollo de candidiasis sistémica. La endocarditis por *Candida* es la endocarditis fúngica más frecuente, y suele afectar a pacientes con prótesis valvulares cardíacas o a adictos al consumo de drogas por vía parenteral. En este último grupo, la válvula afectada suele ser la tricúspide.

Criptococosis

Se conocen dos especies de criptococo que provocan enfermedades en los seres humanos, *C. neoformans* y *C. gattii;* ambos crecen en forma de levaduras encapsuladas. Se sabe hace tiempo que, aunque *C. neoformans* puede causar meningoencefalitis en pacientes previamente sanos, infecta con más frecuencia de forma oportunista a pacientes con sida, leucemia, linfoma, lupus eritematoso sistémico o sarcoidosis, así como a receptores de trasplantes tratados con inmunodeprimidos. Muchos de estos pacientes son tratados con altas dosis de corticoesteroides, un importante factor de riesgo de la infección con este hongo. *Cryptococcus neoformans* se encuentra en el suelo y en los excrementos de las aves (especialmente de las palomas), e infecta a los seres humanos mediante su inhalación.

Hasta 1999, cuando se identificó como agente causal de un brote de enfermedad criptocócica declarado en el noroeste del Pacífico y en Columbia Británica, no se sabía mucho acerca de las características infecciosas de *C. gattii.* Desde entonces se ha asociado a infecciones criptocócicas en todo el mundo. Como la mayoría de las pruebas disponibles para el diagnóstico de la infección criptocócica (que se describen más adelante) no permiten diferenciar entre *C. gattii* y *C. neoformans,* no se conoce con certeza cuál es la verdadera incidencia de cada una de estas dos entidades. Según datos obtenidos en regiones en las que ya se llevan a cabo pruebas específicas para *C. gattii,* parece que este último infecta con más facilidad que *C. neoformans* a individuos inmunológicamente normales, y tiende a producir lesiones de mayor tamaño y con apariencia de masas, que pueden ser, por tanto, confundidas radiológicamente con una neoplasia. *C. gattii* se ha relacionado con determinados árboles, se encuentra también en el suelo y, como *C. neoformans,* infecta a las personas mediante inhalación.

Patogenia. **Los criptococos tienen varios factores de virulencia que les permiten eludir los mecanismos de defensa del anfitrión,** entre los que se encuentran:

- *Cápsula de polisacáridos.* El glucuronoxilomanano inhibe la fagocitosis por parte de los macrófagos alveolares, la migración leucocítica y la incorporación a la zona de la infección de células inflamatorias. *C. neoformans* es capaz de experimentar cambios fenotípicos que dan lugar a modificaciones de la estructura y tamaño del polisacárido capsular, lo que constituye un mecanismo más para escapar de la respuesta inmunitaria.
- *Producción de melanina.* La lacasa de la levadura cataliza la formación de melanina, que: 1) tiene propiedades antioxidantes; 2) reduce la fagocitosis mediada por anticuerpos; 3) contrarresta los efectos de los medicamentos antifúngicos; 4) capta hierro, y 5) proporciona solidez a la pared celular.
- *Enzimas.* La serina proteinasa escinde la fibronectina y otras proteínas de la membrana basal, lo que puede favorecer la invasión de los tejidos. La manitol deshidrogenasa produce manitol, que ocasiona edema osmótico e inhibe la destrucción de la levadura por parte de los neutrófilos y las especies reactivas del oxígeno.



Figura 8-43 Tinción con mucicarmín de criptococos (color rojo) en un espacio perivascular de Virchow-Robin del cerebro (lesión en pompa de jabón).

MORFOLOGÍA

Los criptococos adoptan solo forma de levadura, nunca de hifa o seudohifa. **Las levaduras criptocócicas miden entre 5 y 10 μm y presentan una gruesa cápsula gelatinosa muy característica; esta cápsula contiene un polisacárido que en los cortes histológicos toma un color rojo intenso con la tinción del ácido peryódico de Schiff o con mucicarmín** (fig. 8-43), y que también puede ser detectado mediante una prueba de aglutinación en que se utilizan microesferas recubiertas con anticuerpos específicos. La observación mediante la técnica de la tinta china proporciona una imagen en negativo, observándose la gruesa cápsula como un halo luminoso sobre un fondo oscuro. Aunque el principal lugar de infección es el pulmón, este órgano se ve poco afectado y no presenta síntoma alguno, incluso cuando el hongo se está ya diseminando al SNC. Parece que *C. gattii* tiende a formar un granuloma pulmonar solitario parecido a las lesiones localizadas (monedas) de la histoplasmosis.

Las lesiones más importantes que causan los criptococos se producen en el SNC y afectan a las meninges, a la sustancia gris cortical y a los núcleos basales. La respuesta del anfitrión a los criptococos es muy variable. En individuos inmunodeprimidos, los organismos pueden no desencadenar respuesta inflamatoria alguna, de tal forma que el hongo crece en las meninges formando masas gelatinosas, o se extiende hasta los espacios perivasculares de Virchow-Robin en el seno de la sustancia gris, produciendo las denominadas lesiones en pompa de jabón (v. fig. 8-43). Cuando la inmunodepresión es extrema, *C. neoformans* se puede diseminar ampliamente a la piel, hígado, bazo, cápsulas suprarrenales y huesos. En individuos inmunocompetentes o en aquellos en que la enfermedad se cronifica, el hongo induce una reacción granulomatosa crónica en que intervienen macrófagos, linfocitos y células gigantes de tipo cuerpo extraño. También se puede producir supuración, así como una rara arteritis granulomatosa del polígono de Willis.

Mohos

Aspergilosis

***Aspergillus* es un moho de distribución ubicua que provoca alergia (aspergilosis broncopulmonar alérgica) en personas previamente sanas y sinusitis grave, neumonía y enfermedad invasiva en individuos inmunodeprimidos.** Los factores de riesgo más importantes para la aspergilosis son la neutropenia y el uso de corticoesteroides. La especie patógena más importante de este género de hongos es *Aspergillus fumigatus.*

Patogenia. Las especies de *Aspergillus* se transmiten por vía aérea en forma de conidios, siendo el pulmón la principal vía de entrada. El pequeño tamaño de las esporas de *A. fumigatus,* comprendido entre 2 y 3 μm, les permite alcanzar los alvéolos. Los macrófagos alveolares reconocen el hongo mediante TLR2 y la lectina dectina 1, que reconoce el β-1,3-glucano que queda expuesto tras el hinchamiento de los conidios. Estos receptores activan los fagocitos para que ingieran y destruyan los conidios. Cuando el paciente está inmunodeprimido, los conidios pueden germinar y dar lugar a hifas que invaden

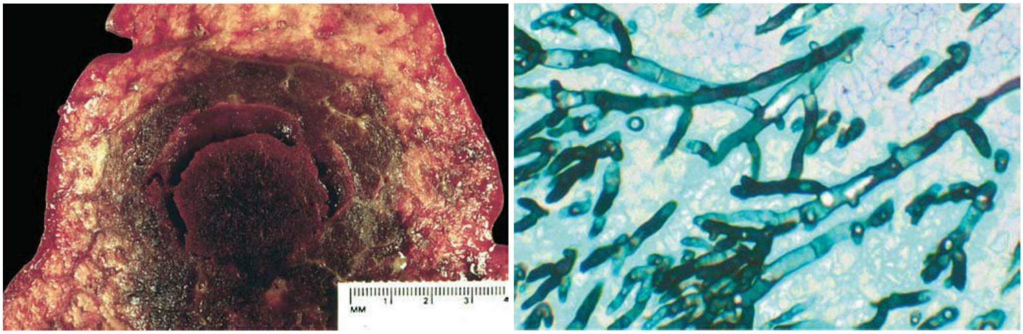


Figura 8-44 Infección por *Aspergillus.* **A.** Aspergilosis pulmonar invasiva en un paciente trasplantado de médula ósea. **B.** La tinción de metenamina-plata de Gomori (GMS) pone de manifiesto hifas con septos y ramificaciones en ángulo agudo, compatibles con *Aspergillus.*

los tejidos. Los TLR reconocen algunos compuestos presentes en las hifas, y desencadenan una respuesta en que se liberan mediadores proinflamatorios, como TNF-α, IL-β y quimiocinas. Los neutrófilos producen compuestos reactivos derivados del oxígeno que matan las hifas. La aspergilosis invasiva está estrechamente relacionada con la neutropenia y con cualquier otra alteración de los neutrófilos.

***Aspergillus* produce diversos factores de virulencia, entre los que se encuentran adhesinas, antioxidantes, enzimas y toxinas.** Las paredes celulares de los conidios están formadas por β-1,3-glucano y galactomanano, pudiéndose analizar ambas moléculas en suero como marcadores de capacidad invasiva. Estos conidios se pueden unir a fibrinógeno, laminina, complemento, fibronectina, colágeno, albúmina y proteínas surfactantes, pero no se conocen detalladamente las interacciones entre receptores y ligandos. *Aspergillus* produce diversas sustancias que le protegen del ataque oxidativo, como pigmento de melanina, manitol, catalasas y superóxido dismutasas. El hongo produce también fosfolipasas, proteasas y toxinas, pero no se sabe exactamente qué aportan al potencial patógeno del organismo. Hay especies de *Aspergillus* que crecen en la superficie de los cacahuetes y producen aflatoxina, un compuesto cancerígeno que puede ser causa de cáncer de hígado en África. La sensibilización a las esporas de *Aspergillus* produce alveolitis alérgica (v. capítulo 15). La aspergilosis broncopulmonar alérgica asociada a hipersensibilidad originada por la colonización superficial de la mucosa bronquial es frecuente en pacientes con asma.

MORFOLOGÍA

La **aspergilosis colonizadora (aspergiloma)** consiste en el crecimiento del hongo en las cavidades pulmonares con una invasión tisular mínima o inexistente (frecuentemente la nariz también se encuentra colonizada). Las cavidades suelen ser consecuencia de tuberculosis previa, bronquiectasias, infartos anteriores o abscesos. Las hifas crecen en estas cavidades y dan lugar a masas de color marrón denominadas «bolas de hongo». La reacción inflamatoria a su alrededor puede ser débil, o de naturaleza crónica con fibrosis asociada. Las personas con aspergilomas suelen presentar hemoptisis recurrente.

La **aspergilosis invasiva** es una infección oportunista que afecta solamente a anfitriones inmunodeprimidos. Las lesiones primarias suelen ser pulmonares, pero es frecuente la diseminación hematógena por todo el organismo, con afectación de las válvulas cardíacas y el cerebro. Las lesiones pulmonares consisten en una neumonía necrosante con focos de color grisáceo, redondos, bien delimitados y con bordes hemorrágicos; se suelen denominar lesiones en diana (fig. 8-44*A*). **Las especies de *Aspergillus* forman cuerpos fructificantes (generalmente en las cavidades pulmonares) y filamentos con septos, de un grosor de entre 5 y 10 μm y que se ramifican en ángulos agudos (40°)** (fig. 8-44*B*). Las hifas de las especies de *Aspergillus* son morfológicamente indistinguibles de las de *Pseudallescheria boydii* y de las especies de *Fusarium.* Las especies de *Aspergillus* muestran tendencia a invadir los vasos sanguíneos, por lo que a la reacción inflamatoria necrosante tisular se suelen sumar fenómenos hemorrágicos e infartos. La infección rinocerebral por especies de *Aspergillus* en pacientes inmunodeprimidos se parece a la que se produce en las mucormicosis (p. ej., especies de *Mucor* y *Rhizopus*).

Cigomicosis (mucormicosis)

Los hongos de la subdivisión *Mucormycotina* abundan en la naturaleza y no causan daño alguno a individuos inmunocompetentes, pero sí que son capaces de infectar a personas inmunodeprimidas, causando mucormicosis. Esta enfermedad (denominada anteriormente cigomicosis) es una infección oportunista causada por los mohos del pan, entre los que se encuentran los géneros *Mucor, Rhizopus, Lichtheimia (anteriormente Absidia)* y *Cunninghamella,* que pertenece a la familia *Mucormycetes.* Los principales factores de riesgo son la neutropenia, el uso de corticoesteroides, la diabetes mellitus, la sobrecarga de hierro y la rotura de la barrera cutánea (p. ej., como consecuencia de quemaduras, heridas quirúrgicas o traumatismos).

Patogenia. Las respuestas inmunitarias frente a *Mucormycotina* son diferentes de las que se producen frente a otros hongos, y la resistencia natural de los organismos es variable. Al igual que las especies de *Aspergillus, Mucormycotina* se transmiten por vía aérea mediante esporas asexuales. Las esporas inhaladas infectan los senos nasales y los pulmones, pero la exposición percutánea o la ingestión también pueden iniciar la infección. La primera línea de defensa está formada por los macrófagos, que destruyen mediante mecanismos no oxidativos y fagocitan las esporangiosporas en germinación. Los componentes de las hifas de *Mucormycotina* son reconocidos por TLR2, lo que desencadena una cascada de citocinas proinflamatorias, entre las que se encuentran la IL-6 y el TNF-α. Una vez germinadas, los neutrófilos también intervienen en la destrucción de las hifas, dañando directamente sus paredes celulares. Si, por cualquier motivo, la cantidad o la calidad de los macrófagos o de los neutrófilos es inadecuada, la probabilidad de que la infección prospere y llegue a ser invasiva

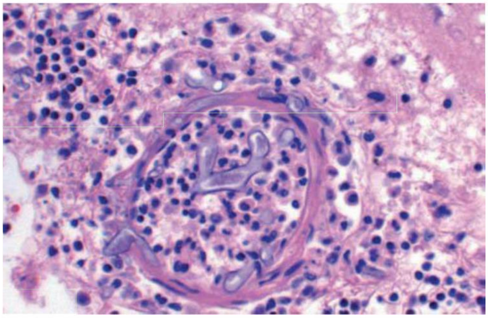


Figura 8-45 Vasos sanguíneos meníngeos con especies de *Mucor* angioinvasivas. Obsérvese la anchura irregular de las hifas y sus ramificaciones, que forman ángulos prácticamente rectos. Compárese con *Aspergillus* (fig. 8-44).

aumenta considerablemente. Existe variabilidad biológica en cuanto a la resistencia que presentan las diferentes especies de *Mucormycotina* a la fagocitosis de las esporas y a la acción de los neutrófilos sobre las hifas; así, algunas infecciones parecen más agresivas que otras, aunque las condiciones en el anfitrión sean parecidas. Finalmente, la disponibilidad de hierro libre (que promueve el crecimiento de *Mucormycotina*) aumenta la probabilidad de infección, como ocurre en pacientes diabéticos (aumento del hierro libre debido a la cetoacidosis y/o a la baja afinidad por el hierro como consecuencia de la glucosilación) y en los sometidos a tratamientos crónicos con agentes quelantes del hierro (en los que la desferroxamina actúa como sideróforo en el hongo).

MORFOLOGÍA

Los organismos *Mucormycetes* forman hifas sin septos y de anchura variable (6-50 μm), con abundantes ramificaciones en forma de ángulo recto, fácilmente distinguibles de las de las especies de *Aspergillus*, y que se visualizan bien con la tinción de hematoxilina y eosina o con alguna de las tinciones específicas para hongos (fig. 8-45). Las tres localizaciones en que se produce la invasión primaria son los senos nasales, los pulmones y el aparato digestivo, dependiendo de si las esporas (abundantes en el polvo y en el aire) son inhaladas o ingeridas. En los pacientes diabéticos, el hongo se puede diseminar desde los senos nasales a las órbitas oculares y al cerebro, dando lugar a **mucormicosis rinocerebral.** Los hongos *Mucormycotina* provocan necrosis tisular a nivel local, invaden las paredes arteriales y penetran en los tejidos periorbitales y en la cavidad craneal. Todo ello desemboca en una meningoencefalitis, complicada a veces con infartos cerebrales si el hongo invade las arterias y provoca trombosis.

La **afectación pulmonar** por *Mucormycotina* puede ser secundaria a la enfermedad rinocerebral o primaria en personas gravemente inmunodeprimidas. En las lesiones pulmonares se aprecian zonas de neumonía hemorrágica, junto con trombosis vascular e infartos distales.

Hongos dimorfos

Los hongos dimorfos con importancia clínica se estudian en el capítulo 15; se trata de organismos pertenecientes a los géneros *Blastomyces, Histoplasma* y *Coccidioides.* Baste aquí comentar que **crecen en forma de levaduras en los tejidos humanos, pero como mohos hialinos en determinadas condiciones de laboratorio, típicamente a temperatura ambiente.** Histológicamente se observan estructuras con la forma característica de las levaduras, pero, si hay pocos microorganismos, la diferenciación de especies puede ser difícil. La respuesta inmunitaria puede ir desde supurativa hasta granulomatosa, dependiendo del organismo y la fase de la enfermedad. El crecimiento de un moho hialino en los cultivos de una determinada muestra indica la presencia de un hongo dimorfo, por lo que se puede instaurar un tratamiento específico.

Infecciones parasitarias

Protozoos

Los protozoos son organismos eucariotas unicelulares. Los protozoos parásitos son transmitidos por insectos o por vía fecal-oral y, en los seres humanos, se alojan fundamentalmente en la sangre o en el intestino (tabla 8-8). La mayoría de las infecciones por protozoos se diagnostican mediante el examen microscópico de extensiones sanguíneas o de las propias lesiones.

Paludismo

El paludismo, causado por parásitos intracelulares del género *Plasmodium,* afecta a más de 160 millones de personas en el mundo y provoca unas 500.000 muertes anuales. Según la OMS, el 90% de los fallecimientos por paludismo se producen en el África subsahariana, en donde el paludismo es la principal causa de muerte en niños menores de 5 años. *Plasmodium falciparum* (agente causal del grave paludismo cerebral) y las otras cuatro especies de parásitos palúdicos que afectan a los seres humanos *(P. vivax, P. ovale, P. knowlesi, P. malariae)* son transmitidos por las hembras de mosquitos del género *Anopheles,* que se encuentran ampliamente distribuidos en África, Asia y Latinoamérica. La inmensa mayoría de los aproximadamente 1.500 nuevos casos de paludismo que se notifican anualmente en EE. UU. afectan a viajeros o a inmigrantes. La fumigación masiva para eliminar los mosquitos vectores fue un éxito inicialmente, pero fracasó cuando el DDT se retiró del mercado debido a problemas medioambientales. Los esfuerzos de los servicios de salud pública a nivel mundial para controlar el paludismo se enfrentan a los retos de los mosquitos resistentes a los insecticidas y de los parásitos resistentes a los fármacos. En la actualidad, se cree que la única forma de reducir la incidencia de la enfermedad pasa por el control de los mosquitos unido a la utilización de tratamientos antipalúdicos.

Tabla 8-8 Algunas enfermedades humanas causadas por protozoos

Localización	Especie	Enfermedad
Luminal o epitelial	*Entamoeba histolytica*	Disentería amebiana; absceso hepático
	Balantidium coli	Colitis
	Giardia lamblia	Diarrea, malabsorción
	Isospora belli, Cryptosporidium spp.	Enterocolitis crónica, malabsorción o ambas
	Trichomonas vaginalis	Uretritis, vaginitis
Sistema nervioso central	*Naegleria fowleri*	Meningoencefalitis
	Acanthamoeba spp.	Meningoencefalitis u oftalmitis
Sangre	*Plasmodium* spp.	Paludismo
	Babesia microti, B. bovis	Babesiosis
	Trypanosoma spp.	Enfermedad del sueño africana
Intracelular	*Trypanosoma cruzi*	Enfermedad de Chagas
	Leishmania donovani	Kala-azar
	Leishmania spp.	Leishmaniosis cutánea y mucocutánea
	Toxoplasma gondii	Toxoplasmosis

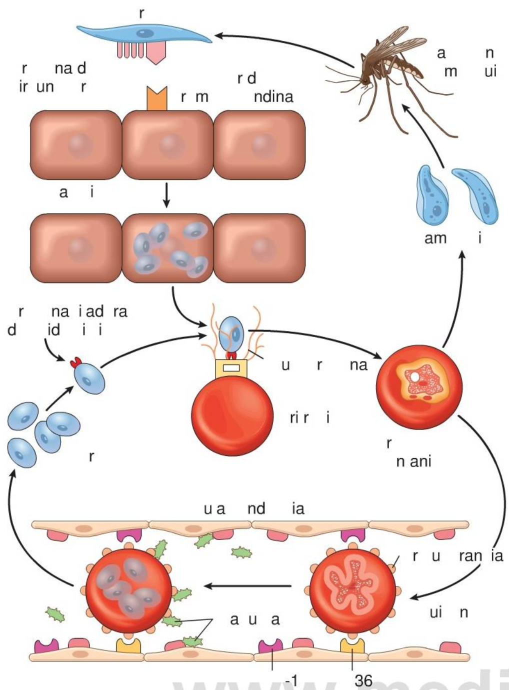


Figura 8-46 Ciclo vital de *Plasmodium falciparum.* Se representan tanto la fase exoeritrocítica como la eritrocítica. ICAM-1, molécula de adhesión intracelular 1. (Dibujado por el Dr. Jeffrey Joseph, Beth Israel-Deaconess Hospital, Boston, MA.)

Ciclo vital y patogenia. Los ciclos vitales de todas las especies del género *Plasmodium* son parecidos, aunque *P. falciparum* presenta algunas diferencias que le confieren mayor virulencia. *P. vivax, P. ovale, P. knowlesi* y *P. malariae* dan lugar a parasitemias no excesivamente intensas, a una leve anemia y, en muy raras ocasiones, a rotura del bazo y síndrome nefrótico. Por el contrario, **la infección por *P. falciparum* cursa con intensa parasitemia, y puede conducir a anemia grave, síntomas cerebrales, insuficiencia renal, edema pulmonar y muerte, dependiendo de la susceptibilidad de cada anfitrión.**

El ciclo vital de las especies de *Plasmodium* es sencillo, ya que solamente se ven implicados mosquitos y seres humanos; sin embargo, el desarrollo del parásito es complejo y se suceden varias formas morfológicamente diferentes. La fase infecciosa del parásito se denomina *esporozoíto,* y se aloja en las glándulas salivales de las hembras del mosquito. Cuando el mosquito se alimenta con sangre de un ser humano, los esporozoítos son liberados en la sangre de este último. En breves minutos se unen a las células hepáticas a través del receptor de las proteínas séricas trombospondina y properdina, y a continuación las invaden (fig. 8-46). Una vez dentro del hepatocito, los parásitos palúdicos se reproducen, liberando hasta 30.000 *merozoítos* (formas haploides y asexuadas) al romperse cada célula hepática infectada. En la infección por *P. falciparum,* esta rotura se suele producir entre 8 y 12 semanas después de la infección. Por el contrario, *P. vivax* y *P. ovale* forman *hipnozoítos* latentes en los hepatocitos, que dan lugar a recidivas palúdicas semanas o meses después de la infección inicial.

La infección del hígado y el desarrollo de los merozoítos es lo que se conoce como fase *exoeritrocítica.* Durante este tiempo, el paciente permanece asintomático. Una vez que salen del hígado, los merozoítos se sirven de una molécula de tipo lectina para fijarse a sustituyentes de ácido siálico presentes en las moléculas de glucoforina de la superficie de los eritrocitos y penetran en ellos de forma activa. Durante esta fase, denominada fase *eritrocítica,* los parásitos crecen en el seno de una vacuola digestiva unida a la membrana y secretan enzimas que hidrolizan la hemoglobina. La forma inicial del parásito en el seno de los eritrocitos se denomina *trofozoíto,* y se caracteriza por la presencia de una única masa de cromatina. A continuación se forma el *esquizonte,* que presenta múltiples masas de cromatina; cada una de ellas da origen a un merozoíto. Cuando el eritrocito se lisa, los nuevos merozoítos infectan nuevos eritrocitos. Durante la liberación de los merozoítos a la sangre aparecen la fiebre paroxística, los escalofríos y los temblores característicos del paludismo. Como se verá más adelante, la liberación de los merozoítos induce la producción de citocinas pirógenas, como el TNF, por parte de las células del anfitrión. La periodicidad de estos paroxismos (cada 48-72 h) es distinta para cada especie concreta de parásito palúdico. Aunque la mayoría de los organismos que penetran en los eritrocitos se convierten en merozoítos, en determinadas condiciones algunos de ellos dan lugar a formas sexuadas denominadas *gametocitos,* que son las que infectan al mosquito mientras se alimenta.

P. falciparum causa una enfermedad más grave que otras especies de *Plasmodium.* La mayor patogenicidad de esta especie se debe a varios factores:

- *P. falciparum* es capaz de infectar eritrocitos de cualquier edad, mientras que otras especies infectan solo eritrocitos jóvenes o viejos, que constituyen un porcentaje menor de la población eritrocítica total.
- *P. falciparum* induce la aglutinación de los eritrocitos infectados (rosetas) y su adhesión a las células endoteliales que recubren los vasos sanguíneos de menor calibre (marginación), con lo que el flujo sanguíneo queda bloqueado. Hay varias proteínas, entre las que se encuentra la proteína de membrana eritrocítica de *P. falciparum* 1 (PfEMP1), que se asocian y forman protuberancias sobre la superficie de los eritrocitos (v. fig. 8-46). PfEMP1 se une a moléculas de las células endoteliales, como CD36, trombospondina, VCAM-1, ICAM-1 y selectina E. La marginación de los eritrocitos reduce la perfusión tisular y produce isquemia, que da lugar a las manifestaciones del paludismo cerebral; esta es la causa principal de muerte en niños con paludismo.
- En la infección con *P. falciparum* se liberan desde los eritrocitos infectados proteínas asociadas a GPI, entre ellas algunos antígenos de superficie de los merozoítos, que inducen la producción de citocinas por parte de las células del anfitrión. Estas citocinas, entre las que se encuentran TNF, IFN-γ e IL-1, inhiben la producción de eritrocitos, elevan la fiebre, estimulan la síntesis de compuestos nitrogenados reactivos (que ocasionan daño tisular) e inducen la expresión de receptores endoteliales de PfEMP1 (lo que favorece la marginación).

La resistencia del anfitrión frente a las especies de *Plasmodium* puede ser intrínseca o adquirida. La resistencia intrínseca es debida a alteraciones hereditarias que reducen la susceptibilidad de los eritrocitos frente a las infecciones productivas por especies de *Plasmodium.* La resistencia también puede ser adquirida tras una exposición repetida o prolongada a espe-

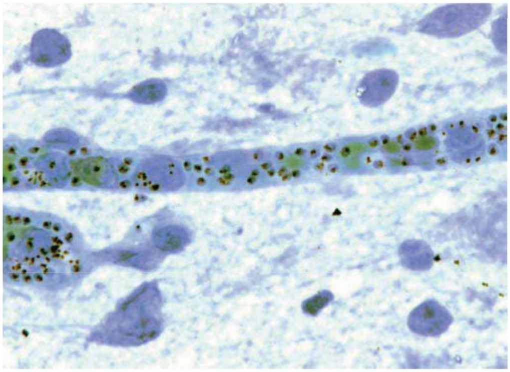


Figura 8-47 Tinción de Field de eritrocitos infectados por *Plasmodium falciparum* aislados en un capilar en un caso de paludismo cerebral.

cies de *Plasmodium*, que induce una respuesta inmunitaria que protege parcialmente al individuo.

Existen varias mutaciones que afectan a los eritrocitos y que son muy prevalentes en las regiones del mundo en que el paludismo es endémico, mientras que no se detectan en otros lugares. Muchas de estas mutaciones son nocivas para los individuos homocigóticos, lo que sugiere que se conservan porque suponen una ventaja selectiva frente al paludismo para los individuos heterocigóticos. Las mutaciones se pueden clasificar en cuatro grandes grupos.

- Mutaciones puntuales en los genes de la globina: anemia falciforme (HbS), enfermedad por HbC (hemoglobinopatías).
- Mutaciones que dan lugar a defectos de la globina: talasemias α y β.
- Mutaciones que afectan a enzimas de los eritrocitos: deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD).
- Mutaciones que dan lugar a defectos en la membrana de los eritrocitos: ausencia de DARC (sistema de grupo sanguíneo Duffy), banda 3, espectrina.

P. vivax penetra en los eritrocitos uniéndose al antígeno del sistema de grupo sanguíneo Duffy, por lo que la inmensa mayoría de la población de África occidental no es susceptible a la infección por *P. vivax,* porque carece del antígeno Duffy. Los mecanismos subyacentes a los efectos protectores de los otros tres tipos de mutaciones no se conocen tan detalladamente, pero parece que influyen positivamente en el equilibrio entre el crecimiento intraeritrocítico de los parásitos y su destrucción por parte de los fagocitos del anfitrión.

Los individuos que viven en regiones en que *Plasmodium* es endémico suelen presentar una resistencia parcial de origen inmunitario frente al paludismo, como demuestra la menor incidencia de la enfermedad en estas personas pese a que la tasa de infecciones sea la normal. Los anticuerpos y los linfocitos T específicos frente a las especies de *Plasmodium* atenúan las manifestaciones de la enfermedad, aunque el parásito ha desarrollado estrategias para eludir la respuesta inmunitaria del anfitrión. *P. falciparum* utiliza la variación antigénica para evitar las respuestas de anticuerpos frente a PfEMP1. Cada genoma haploide de *P. falciparum* contiene alrededor de 50 genes *var,* cada uno de los cuales codifica una variante de PfEMP1. No se conoce el mecanismo de regulación del gen *var,* pero al menos el 2% de los parásitos modifica los genes que expresan PfEMP1 en cada generación. Es posible que los linfocitos T citotóxicos también desempeñen un papel importante en la resistencia a *P. falciparum.* Los ensayos clínicos sobre vacunas que se llevan a cabo en la actualidad indican que estas consiguen reducir el número de casos graves, pero su eficacia es muy limitada frente a la infección clínica.

MORFOLOGÍA

La prueba principal para diagnosticar el paludismo es el examen microscópico de una extensión de sangre periférica teñida con colorante de Giemsa, que permite detectar las formas asexuadas del parásito en el interior de los eritrocitos. La inserción de proteínas parasitarias en la membrana de los eritrocitos permite a los macrófagos reconocer a los que están infectados, especialmente en el bazo. La infección por *Plasmodium falciparum* provoca **esplenomegalia,** debido tanto a la congestión como a la hiperplasia de la pulpa roja; el peso del bazo puede superar los 1.000 g. En las infecciones crónicas, el bazo se va tornando fibrótico y sensible, con engrosamiento de la cápsula y aparición de trabéculas fibróticas. El parénquima adopta color gris o negro debido a que los fagocitos contienen pigmento ligeramente birrefringente y de color marrón negruzco de hemozoína en forma granular. También abundan los macrófagos con eritrocitos infectados fagocitados.

Al ir progresando la enfermedad, el hígado también aumenta de tamaño y adquiere pigmentación. Las células de Kupffer están repletas de pigmento palúdico, parásitos y restos celulares, observándose también cierta cantidad de dicho pigmento en las células parenquimatosas. En la médula ósea, los ganglios linfáticos, los tejidos subcutáneos y los pulmones se encuentran células fagocíticas pigmentadas dispersas. Los riñones suelen estar aumentados de tamaño y congestionados, con pigmentación desperdigada en los glomérulos y formación de cilindros con hemoglobina en los túbulos.

En el **paludismo cerebral** causado por *P. falciparum,* los vasos sanguíneos cerebrales están taponados con eritrocitos parasitados (fig. 8-47). Alrededor de los vasos se observan hemorragias en anillo relacionadas probablemente con la hipoxia local secundaria a la estasis vascular, así como pequeñas reacciones inflamatorias focales (denominadas **granulomas palúdicos** o **de Dürck**). Cuando el grado de hipoxia es mayor, se produce degeneración neuronal, reblandecimiento por isquemia focal y, ocasionalmente, aparición de infiltrados inflamatorios dispersos en las meninges.

En pacientes con infección crónica, la anemia progresiva y la estasis circulatoria pueden inducir lesiones focales inespecíficas debidas a la hipoxia en el corazón. En algunos se aprecian infiltrados intersticiales focales. Finalmente, los pacientes no inmunizados pueden fallecer debido a edema pulmonar o shock con coagulación intravascular diseminada, algunas veces sin que se observe ninguna otra lesión característica.

Babesiosis

Babesia microti y *Babesia divergens* son protozoos parecidos a los que causan el paludismo que son transmitidos por las mismas garrapatas de los ciervos que transmiten la enfermedad de Lyme y la erliquiosis granulocítica. El reservorio de *B. microti* es el ratón de patas blancas; en algunas regiones prácticamente todos los ratones presentan una parasitemia de bajo grado. *B. microti* sobrevive bien en sangre refrigerada, y se han comunicado varios casos de babesiosis adquirida a través de transfusiones. Los microorganismos *Babesia* parasitan los eritrocitos y provocan fiebre y anemia hemolítica. Los síntomas son leves, con la excepción de los pacientes debilitados o que carecen de bazo, en los que se pueden producir graves parasitemias, potencialmente letales.

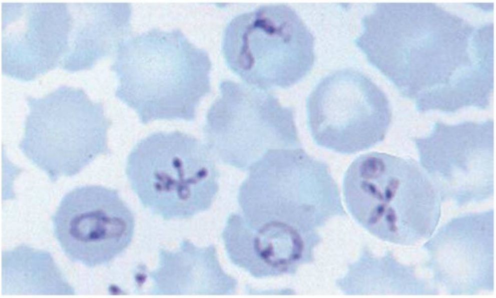


Figura 8-48 Eritrocitos con *Babesia* en los que se aprecia la forma típica de cruz de Malta. (Por cortesía de Lynne Garcia, LSG and Associates, Santa Monica, Calif.)

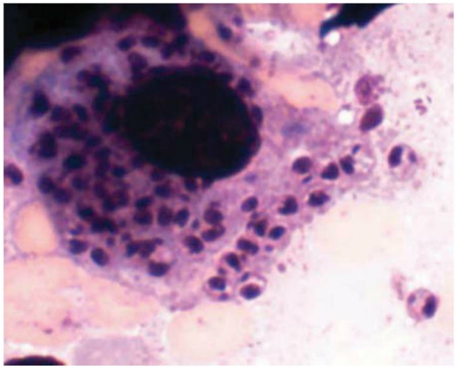


Figura 8-49 Tinción de Giemsa de un macrófago tisular infectado por *Leishmania donovani.*

MORFOLOGÍA

En extensiones de sangre, los microorganismos *Babesia* se parecen superficialmente a las fases en anillo de *P. falciparum*, pero carecen de pigmento de hemozoína, son más pleomorfas y se agrupan en tétradas características (cruces de Malta) que, cuando existen, confirman el diagnóstico (fig. 8-48). El grado de parasitemia por *B. microti* es un buen indicador de la gravedad de la infección (alrededor del 1% en los casos más leves y hasta del 30% en pacientes esplenectomizados). En los casos fatales, los hallazgos anatómicos son los propios de shock e hipoxia, e incluyen ictericia, necrosis hepática, necrosis tubular renal aguda, síndrome de distrés respiratorio del adulto, eritrofagocitosis y hemorragias viscerales.

Leishmaniosis

La leishmaniosis es una enfermedad inflamatoria crónica de la piel, las mucosas o las vísceras, causada por protozoos parásitos intracelulares obligados, que tienen cinetoplastos, y que se transmiten por la picadura de mosquitos flebótomos. La leishmaniosis es endémica en Oriente Medio, el sur de Asia, África y Latinoamérica. También puede aparecer en forma epidémica, como ha ocurrido desgraciadamente en Sudán, India, Bangladesh y Brasil, en donde han muerto debido a la leishmaniosis visceral decenas de miles de personas. La infección por leishmania, al igual que otras infecciones causadas por microorganismos intracelulares (micobacterias, *Histoplasma* spp., *Toxoplasma* spp., tripanosomas), se ve exacerbada en situaciones en que, por uno u otro motivo, el funcionamiento de los linfocitos T no es el correcto, como es el caso de los pacientes con sida. La infección se diagnostica mediante cultivo o examen histológico.

Patogenia. **El ciclo vital de las especies de *Leishmania* comprende dos fases: la fase promastigoto, que se desarrolla y vive extracelularmente en el flebótomo vector, y la amastigoto, que se multiplica intracelularmente en los macrófagos del anfitrión.** El reservorio de *Leishmania* son mamíferos como los roedores, los perros y los zorros. Cuando los flebótomos pican a seres humanos o animales infectados, ingieren macrófagos infectados. Los amastigotos dan lugar a promastigotos, que se multiplican en el tracto digestivo del mosquito y migran a su glándula salival, donde se encuentran en disposición de ser transmitidos en una próxima picadura. Cuando el flebótomo infectado pica a una persona, los delgados y flagelados promastigotos infecciosos son liberados en la dermis junto con la saliva del mosquito, que potencia la infectividad del parásito. Los promastigotos son fagocitados por los macrófagos y el entorno ácido del fagolisosoma induce su transformación en amastigotos redondeados y sin flagelo, pero con una única mitocondria cuyo ADN se encuentra agregado formando un orgánulo muy característico, el cinetoplasto. Los amastigotos proliferan en el seno de los macrófagos y estos últimos, al morir, liberan una nueva generación de amastigotos que pueden, a su vez, infectar a nuevos macrófagos.

El grado de diseminación corporal de los amastigotos depende de la especie concreta de *Leishmania* y del anfitrión, y es lo que marca la gravedad de la enfermedad. Hay diferentes formas de enfermedad causadas por distintas especies de *Leishmania.*

- Enfermedad cutánea:
  - Del Viejo Mundo: *Leishmania major* y *Leishmania tropica.*
  - Del Nuevo Mundo: *Leishmania mexicana* y *Leishmania braziliensis.*
- Enfermedad mucocutánea (denominada también *espundia*):
  - Del Nuevo Mundo: *Leishmania braziliensis.*
- Enfermedad visceral, con afectación del hígado, el bazo y la médula ósea:
  - Del Viejo Mundo: *Leishmania donovani* y *Leishmania infantum.*
  - Del Nuevo Mundo: *Leishmania chagasi.*

El tropismo de las especies de *Leishmania* parece estar parcialmente relacionado con su temperatura óptima de crecimiento. Los parásitos que causan enfermedad visceral crecen mejor a 37 °C, mientras que los parásitos que causan enfermedad mucocutánea prefieren temperaturas más bajas. Sin embargo, las especies de *Leishmania* que causan enfermedad cutánea también invaden las vísceras de pacientes infectados por el VIH.

Leishmania manipula los mecanismos innatos de defensa del anfitrión para penetrar y sobrevivir en los macrófagos. Los promastigotos producen abundantes cantidades de dos glucoconjugados que les confieren virulencia.

- El lipofosfoglucano forma un denso glucocáliz que activa el complemento (con depósito de C3b sobre la superficie del parásito) e inhibe su acción (impidiendo la inserción del complejo de ataque a la membrana en la membrana del parásito). Por tanto, el parásito queda recubierto con C3b, pero no es destruido por el complejo de ataque a la membrana, sino que aprovecha el C3b de su superficie para unirse a Mac-1 y CR1 de los macrófagos y ser así fagocitado.

- Gp63 es una proteinasa dependiente de cinc que escinde el complemento y algunas enzimas antimicrobianas de los lisosomas. Además, Gp63 se une a los receptores de fibronectina de los macrófagos y promueve la adhesión de los promastigotos a estos últimos.

Los amastigotos de *Leishmania* también producen moléculas que facilitan su supervivencia y multiplicación en el interior de los macrófagos. Los amastigotos se reproducen en el seno del fagolisosoma, en donde el pH suele ser de alrededor de 4,5. Para protegerse en este entorno hostil, los amastigotos expresan una ATPasa transportadora de protones, que mantiene un valor del pH en el fagolisosoma de 6,5.

Los mecanismos primarios de susceptibilidad y de resistencia frente a *Leishmania* se basan en las respuestas de los linfocitos T_H1 y T_H2. Para controlar *Leishmania,* tanto los seres humanos como los ratones requieren linfocitos T_H1 CD4+ específicos frente al parásito. Estos últimos eluden los mecanismos inmunitarios de defensa del anfitrión bloqueando el inicio de la respuesta T_H1. En animales de experimentación se ha observado que los ratones resistentes a la infección por *Leishmania* presentan altas concentraciones de IFN-γ, que es producido por los linfocitos T_H1 y que activa los macrófagos para que destruyan el parásito mediante especies reactivas del oxígeno. Por el contrario, los ratones pertenecientes a cepas sensibles a la leishmaniosis presentan una respuesta predominantemente de tipo T_H2. En ella se producen citocinas como IL-4, IL-13 e IL-10, que impiden la destrucción efectiva de *Leishmania* al inhibir la actividad microbicida de los macrófagos.

MORFOLOGÍA

Las diferentes especies de *Leishmania* producen cuatro tipos diferentes de lesiones en los seres humanos: visceral, cutánea, mucocutánea y cutánea difusa. En la **leishmaniosis visceral,** los parásitos invaden macrófagos de todo el sistema fagocítico mononuclear (fig. 8-49), dando lugar a una grave enfermedad sistémica que se caracteriza por esplenomegalia, adenopatías, pancitopenia, fiebre y pérdida de peso. El bazo puede llegar a pesar 3 kg. Las células fagocíticas se encuentran agrandadas y llenas de *Leishmania,* se observan muchas células plasmáticas y la estructura normal del bazo se encuentra alterada. En las fases más tardías se va desarrollando fibrosis hepática. La médula ósea se encuentra repleta de células fagocíticas, que también están presentes en los pulmones, el aparato digestivo, los riñones, el páncreas y los testículos. Los individuos de origen sudasiático suelen presentar hiperpigmentación cutánea; de este hecho deriva el nombre de *kala-azar* (*fiebre negra* en hindú) con que también se conoce la enfermedad. En los riñones puede existir glomerulonefritis mesangioproliferativa mediada por complejos inmunitarios, y en casos avanzados depósitos de amiloide. Los individuos con leishmaniosis avanzada pueden desarrollar infecciones bacterianas secundarias de extrema gravedad, como neumonías, sepsis o tuberculosis. Las hemorragias debidas a la trombocitopenia también pueden ser fatales.

La **leishmaniosis cutánea** es una enfermedad localizada y leve que consiste en la aparición de úlceras en la piel afectada. La lesión se inicia en forma de pápula rodeada de una zona de induración, se transforma en una úlcera poco profunda que se va expandiendo paulatinamente, y suele desaparecer por involución trascurridos entre 6 y 18 meses sin aplicar tratamiento alguno. En el examen microscópico se observa inflamación granulomatosa, generalmente con abundantes células gigantes y pocos parásitos.

La **leishmaniosis mucocutánea** solo afecta al Nuevo Mundo. Se caracteriza por la aparición de lesiones húmedas, ulcerosas o no ulcerosas en la zona nasofaríngea, que cuando progresan pueden ser muy destructivas y desfigurar mucho al paciente. En el examen microscópico se observa un infiltrado inflamatorio mixto compuesto de macrófagos con parásitos en su interior, linfocitos y células plasmáticas. Más adelante, la respuesta inflamatoria tisular se torna granulomatosa y el número de parásitos se reduce. Finalmente, las lesiones remiten y cicatrizan, aunque mucho tiempo después se pueden producir reactivaciones mediante mecanismos que a día de hoy no se conocen bien.

La **leishmaniosis cutánea difusa** es una forma poco frecuente de infección dérmica que se da en Etiopía y otros países vecinos de África Oriental, y en América Central y del Sur. La leishmaniosis cutánea difusa se inicia como un nódulo cutáneo solitario que se extiende hasta que todo el cuerpo queda cubierto de lesiones nodulares. Al microscopio se observan agregados de macrófagos espumosos rellenos de *Leishmania*.

Tripanosomiasis africana

Los tripanosomas africanos son parásitos con cinetoplasto que se reproducen extracelularmente en la sangre y provocan fiebres continuas o intermitentes, adenopatías, esplenomegalia, alteraciones cerebrales progresivas (enfermedad del sueño), caquexia y muerte. La mejor forma de combatir la infección por *Trypanosoma brucei rhodesiense,* una zoonosis propia de África Oriental que suele ser aguda y virulenta, consiste en reducir la población de moscas infectadas. La infección por *Trypanosoma brucei gambiense* afecta al África Occidental, tiende a transmitirse de persona a persona a través de mordeduras de mosca, y requiere programas de detección activa y tratamiento de casos. Los tripanosomas africanos se transmiten a las personas a través de la mosca tse-tsé (género *Glossina*), bien desde un reservorio constituido por animales salvajes y domésticos (*T. brucei rhodesiense*), bien desde otros seres humanos *(T. brucei gambiense)*. Los parásitos se multiplican primero en el estómago de la mosca, y después en sus glándulas salivales, dando lugar a tripomastigotes que ya no se pueden dividir y que son transmitidos a personas y animales en posteriores picaduras de la mosca.

Patogenia. Los tripanosomas africanos están recubiertos por una única proteína unida a glucolípidos denominada *glucoproteína variable de superficie (VSG)*. Cuando los parásitos se reproducen en el torrente circulatorio del anfitrión, este produce anticuerpos frente a VSG, que, en colaboración con los fagocitos, destruyen la mayoría de los organismos e inducen un pico de fiebre. Sin embargo, una pequeña proporción de los parásitos experimenta una reorganización genética que da lugar a la producción de una VSG diferente, con lo que consiguen eludir la respuesta inmunitaria. Estos tripanosomas se reproducen hasta que el anfitrión consigue establecer una nueva respuesta inmunitaria, que de nuevo mata a la mayoría de los parásitos, pero de nuevo vuelve a surgir un clon con otra VSG diferente que toma el relevo del anterior. De esta manera, los tripanosomas africanos van causando oleadas sucesivas de fiebre, hasta que se produce la invasión del SNC. Los tripanosomas tienen muchos genes VSG, pero en cada momento concreto solamente se expresa uno de ellos. El parásito se sirve de un elegante mecanismo para expresar uno u otro gen VSG. Aunque estos genes están dispersos en el genoma del tripanosoma, solo son transcritos aquellos que se encuentran situados dentro de los *sitios de expresión de la VSG,* próximos a los extremos cromosómicos (telómeros). Periódicamente se trasladan a estos sitios de expresión de la VSG nuevos genes VSG, fundamentalmente mediante recombinación homóloga. Una ARN polimerasa especial que transcribe genes VSG se asocia con un único sitio de expresión de la VSG, con lo que, en un momento dado, se expresa exclusivamente un solo gen VSG.

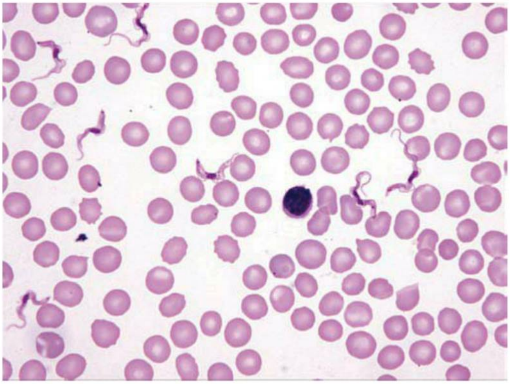


Figura 8-50 Parásitos delgados de la tripanosomiasis africana en sangre.

MORFOLOGÍA

En el punto de la mordedura del insecto se forma un gran chancro rojo y de consistencia gomosa, que contiene numerosos parásitos rodeados por un denso infiltrado inflamatorio predominantemente mononuclear. Al irse cronificando la enfermedad, los ganglios linfáticos y el bazo aumentan de tamaño debido a la infiltración por linfocitos, células plasmáticas y macrófagos, que se encuentran repletos de parásitos muertos. Los tripanosomas, pequeños y difíciles de visualizar (fig. 8-50), se concentran en los bucles capilares, como los del plexo coroideo y los glomérulos. Cuando los parásitos franquean la barrera hematoencefálica e invaden el SNC, se desarrolla una leptomeningitis que se extiende a los espacios perivasculares de Virchow-Robin, conduciendo, finalmente, a una panencefalitis desmielinizante. Se observan abundantes células plasmáticas con glóbulos citoplásmicos repletos de inmunoglobulinas, denominadas **células de Mott.** La enfermedad crónica da lugar a una caquexia progresiva; los pacientes, privados de energía y de raciocinio, se consumen literalmente.

Enfermedad de Chagas

***Trypanosoma cruzi* es un protozoo parásito intracelular con cinetoplasto que provoca la tripanosomiasis americana (enfermedad de Chagas).** La enfermedad de Chagas es poco frecuente en EE. UU. y en México, registrándose más casos en Sudamérica, especialmente en Brasil. *T. cruzi* infecta a muchos animales, entre los que se encuentran gatos, perros y roedores. Los parásitos se transmiten entre los animales y a los seres humanos a través de insectos triatominos (también denominados chinches besuconas o redúvidos), que se refugian en grietas de edificios mal construidos, se alimentan de la sangre de los individuos que duermen en ellas y expulsan los parásitos en las heces; las formas infecciosas de los parásitos penetran en el anfitrión a través de lesiones cutáneas o de las mucosas. En el punto de entrada puede aparecer de forma transitoria un nódulo eritematoso. Otra vía importante de infección es la ingestión por vía oral de los parásitos contenidos en alimentos contaminados con chinches o con sus heces. Una vez dentro del anfitrión, *T. cruzi* invade las células humanas mediante la interacción con diversas moléculas, como TLR, quininas, y receptores de TGF, EGF, tirosina cinasas y LDL.

Patogenia. Mientras que la mayoría de los patógenos intracelulares evitan de alguna forma el contacto con el contenido tóxico de los lisosomas, *T. cruzi* necesita una breve exposición al contenido ácido del fagolisosoma para el desarrollo de los amastigotos, la forma intracelular del parásito. Para garantizar esta exposición, los tripomastigotes de *T. cruzi* elevan la concentración citoplásmica de calcio en las células del anfitrión, ya que esto promueve la fusión del fagosoma y el lisosoma. Además de favorecer el desarrollo de los amastigotos, el bajo pH del lisosoma activa proteínas formadoras de poros que destruyen la membrana lisosómica y liberan al parásito hacia el citoplasma. Los parásitos se multiplican en forma de amastigotos redondeados en el citoplasma de la célula del anfitrión, y después desarrollan flagelos, provocan la lisis de la célula del anfitrión y penetran en el torrente circulatorio, alojándose en los músculos liso, esquelético y cardíaco.

La enfermedad de Chagas afecta fundamentalmente al corazón y, en regiones en que es endémica, es una causa importante de muerte súbita debido a arritmia cardíaca. En la forma aguda de la enfermedad de Chagas, que es de carácter leve en la mayoría de personas afectadas, las lesiones cardíacas se producen como consecuencia de la invasión directa de las células del miocardio por parte de los organismos y la consiguiente inflamación. En raras ocasiones, la enfermedad de Chagas se presenta con intensa parasitemia, fiebre, o dilatación e insuficiencia cardíaca progresiva, frecuentemente con adenopatías generalizadas o esplenomegalia. En la forma crónica de la enfermedad de Chagas, que afecta al 20% de los pacientes entre 5 y 15 años después de la infección inicial, las lesiones cardíacas se producen mediante dos mecanismos diferentes.

- La presencia persistente de parásitos induce una respuesta inmunitaria continua que provoca una notable infiltración inflamatoria del miocardio, aunque puede que solo se hallen presentes escasos organismos.
- El parásito también puede inducir respuestas autoinmunitarias, de tal forma que anticuerpos y linfocitos T que reconozcan proteínas del parásito presenten reactividad cruzada con células del miocardio, de los nervios, o de la matriz extracelular del anfitrión, como la laminina. Por ejemplo, los anticuerpos que presentan reactividad cruzada pueden inducir anomalías electrofisiológicas del corazón.

Las lesiones de las células miocárdicas y las anomalías de la conducción dan lugar a una miocardiopatía dilatada y a arritmias cardíacas. Además, las lesiones del plexo mientérico originan dilatación del colon (megacolon) y del esófago. Esto es especialmente común en las regiones endémicas de Brasil, en las que hasta el 50% de los pacientes con carditis letal presentan alteraciones en el colon y esófago.

MORFOLOGÍA

En la **miocarditis aguda** letal se observan alteraciones distribuidas de manera difusa por todo el corazón. Las fibras miocárdicas individuales están hinchadas por la presencia de acúmulos de amastigotos, dando lugar a la formación de seudoquistes intracelulares. Se aprecia necrosis focal de células miocárdicas acompañada de una densa infiltración inflamatoria intersticial aguda en todo el miocardio, frecuentemente asociada a dilatación cardíaca de las cuatro cámaras (v. capítulo 12).

En la **enfermedad de Chagas crónica,** el corazón se encuentra típicamente dilatado, redondeado, y es de tamaño y peso superior al normal. Es frecuente la existencia de trombos murales que, en aproximadamente la mitad de las autopsias, son causa de émbolos o infartos pulmonares o sistémicos. Histológicamente se observan infiltrados inflamatorios intersticiales y perivasculares compuestos de linfocitos, células plasmáticas y monocitos. Se observan también

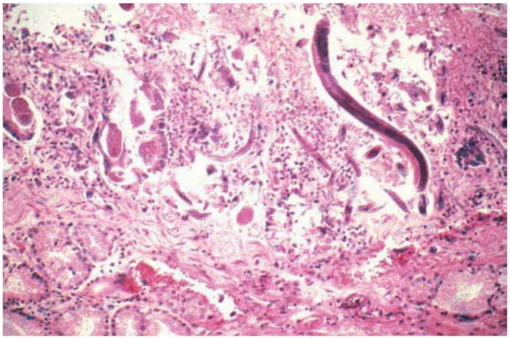


Figura 8-51 Hiperinfección por *Strongyloides* en un paciente tratado con dosis elevadas de cortisona. En las criptas duodenales se observan una hembra, sus huevos y larvas rabditoides; las larvas filariformes están penetrando en los vasos sanguíneos y en la lámina muscular de la mucosa. (Por cortesía del Dr. Franz C. Von Lichtenberg, Brigham and Women's Hospital, Boston, Mass.)

focos dispersos de necrosis miocárdica y fibrosis intersticial, especialmente alrededor del ápice del ventrículo izquierdo, que puede presentar dilatación aneurismática y adelgazamiento. Incluso aunque exista dilatación del esófago y del colon, no es posible encontrar parásitos en los ganglios del plexo mientérico. La miocardiopatía crónica de Chagas suele ser tratada mediante trasplante de corazón.

Metazoos

Los metazoos son organismos eucariotas pluricelulares. Los metazoos parásitos se adquieren al ingerir el parásito, frecuentemente en la carne poco cocinada, o mediante invasión directa del anfitrión a través de la piel o de picaduras de insectos. Los metazoos habitan en diversas partes del organismo, como intestino, piel, pulmones, hígado, músculos, y vasos sanguíneos o linfáticos. Las infecciones se diagnostican mediante la identificación microscópica de las larvas o de los huevos en excreciones o tejidos, o mediante serología.

Estrongiloidosis

Strongyloides stercoralis infecta a decenas de millones de individuos en todo el mundo, y es endémico en el sudeste de EE. UU., en Sudamérica, en el África subsahariana y en el Sudeste asiático. **El gusano vive en el suelo e infecta a los seres humanos cuando sus larvas penetran en la piel, son transportadas por vía sanguínea hasta los pulmones y, a continuación, ascienden por la tráquea y son ingeridas.** Los gusanos hembra se alojan en la mucosa del intestino delgado, en donde producen huevos mediante reproducción asexual (partenogenia). La mayoría de las larvas son eliminadas en las heces y contaminan el suelo, lo que perpetúa el ciclo infectivo.

En pacientes inmunocompetentes *S. stercoralis* puede provocar diarrea, meteorismo y, en algunas ocasiones, malabsorción. Al contrario que otros gusanos parásitos, tras la eclosión de los huevos en el intestino, las larvas de *S. stercoralis* pueden invadir la mucosa intestinal y reiniciar el ciclo infectivo (autoinfección). En los anfitriones inmunodeprimidos, especialmente en los tratados con corticoesteroides durante períodos prolongados de tiempo, la cantidad de parásitos puede ser muy grande (hiperinfección) debido a una autoinfección descontrolada, lo que puede conducir, finalmente, a la muerte. Los corticoesteroides inhiben el funcionamiento de los eosinófilos que se acumulan en los tejidos como respuesta a la infección, inducen la apoptosis de las células inmunitarias y estimulan la producción de larvas infecciosas por parte de los gusanos hembra. Además, otras enfermedades que alteran los mecanismos de control inmunitario (p. ej., trasplante de órganos, linfomas, VIH/sida, HTLV-1) también aumentan el riesgo. La hiperinfección se puede ver complicada con sepsis debida a bacterias intestinales, que pueden penetrar en la sangre a través de las lesiones de la pared intestinal producidas por las larvas invasoras.

MORFOLOGÍA

En la estrongiloidosis leve se encuentran gusanos, principalmente larvas, en las criptas duodenales, pero no en los tejidos subyacentes. Se observa un infiltrado rico en eosinófilos en la lámina propia, con edema de la mucosa. La hiperinfección con *S. stercoralis* da lugar a una invasión por parte de las larvas de la submucosa del colon y de los vasos sanguíneos y linfáticos, junto con un infiltrado mononuclear. En las criptas de duodeno e íleon se observan abundantes gusanos adultos, larvas y huevos (fig. 8-51). En otros órganos, como piel y pulmones, se pueden encontrar gusanos en cualquier fase de desarrollo; estos pueden aparecer incluso en esputo.

Tenias (cestodos): cisticercosis e hidatidosis

Taenia solium y *Echinococcus granulosus* son parásitos cestodos (tenias o gusanos cinta) que provocan la cisticercosis y la hidatidosis, respectivamente. Ambas enfermedades son causadas por larvas que se desarrollan tras la ingestión de huevos de la tenia. Estas tenias presentan ciclos vitales complejos, en los que intervienen al menos dos anfitriones mamíferos: un anfitrión definitivo, en el que el parásito alcanza su madurez sexual, y un anfitrión intermediario, en el que no lo hace.

Los gusanos de *Taenia solium* están formados por una cabeza (escólex) con ventosas y ganchos para agarrarse a las paredes intestinales, un cuello y muchos segmentos planos denominados *proglótides,* que contienen los órganos reproductores masculino y femenino. A continuación del escólex se van formando nuevas proglótides. Las proglótides más distales son las más maduras, contienen muchos huevos y pueden desprenderse y salir al exterior con las heces. *T. solium* puede ser transmitida a los seres humanos de dos maneras, por ingestión de las larvas enquistadas o de los huevos, siendo las consecuencias clínicas distintas en cada caso.

- Los quistes que contienen las larvas se denominan cisticercos y se ingieren al comer carne de cerdo poco cocinada; a continuación, se fijan a la pared intestinal, en donde pueden convertirse tenias adultas maduras. Pueden alcanzar muchos metros de longitud y producir síntomas abdominales leves. Esta modalidad de infección completa el ciclo vital del parásito, y no se desarrolla la cisticercosis.
- Cuando los anfitriones intermediarios (cerdos o seres humanos) ingieren huevos en los alimentos o en agua contaminados con heces humanas, los huevos eclosionan, las larvas penetran en la pared intestinal, se diseminan por vía hematógena y se enquistan en diversos órganos, dando lugar a los síntomas clínicos de la cisticercosis. Las manifestaciones más graves se producen cuando los quistes se forman en el cerebro (neurocisticercosis). Pueden aparecer convulsiones, aumento de la presión intracraneal y otras alteraciones neurológicas. En este tipo de infección no se producen tenias adultas, ya que las larvas enquistadas y alojadas en los tejidos no pueden convertirse en gusanos adultos. Los quistes viables de *T. solium* no suelen producir síntomas y eluden las defensas inmunitarias del anfitrión mediante la producción

de teniaestatina y paramiosina, que parece que inhiben la activación del complemento. Cuando los cisticercos mueren y degeneran sí que se produce una respuesta inflamatoria.

Taenia saginata, la tenia del ganado vacuno, y *Diphyllobothrium latum,* la tenia de los peces, se transmiten al ingerir carne o pescado poco cocinados. En los seres humanos estos parásitos se alojan exclusivamente en el intestino, y no forman cisticercos.

La hidatidosis se adquiere al ingerir huevos de alguna especie de equinococo. El anfitrión definitivo de *Echinococcus granulosus* es el perro, y el anfitrión intermediario habitual la oveja. En el caso de *Echinococcus multilocularis,* el anfitrión definitivo más importante es el zorro, y el intermediario diversos roedores. Los seres humanos son anfitriones intermediarios accidentales, y se infectan al ingerir alimentos contaminados con huevos procedentes de perros o zorros. Los huevos eclosionan en el duodeno e invaden el hígado, los pulmones o los huesos.

MORFOLOGÍA

Se pueden encontrar cisticercos en cualquier órgano, pero las localizaciones más comunes son el cerebro, los músculos, la piel y el corazón. Los síntomas cerebrales dependen de la localización exacta de los quistes, que pueden ser intraparenquimatosos, estar fijados a la aracnoides o flotar libremente en el sistema ventricular. Los quistes son de forma ovoidea, blancos u opalescentes, del tamaño de un grano de uva, y contienen un escólex invaginado con ganchos que flota en un líquido claro (fig. 8-52). La pared del quiste presenta un grosor superior a 100 μm, es rica en glucoproteínas y, si está intacta, apenas induce una respuesta inmunitaria por parte del anfitrión. Sin embargo, cuando los quistes degeneran, se produce inflamación, a la que siguen cicatrización local y calcificaciones, que pueden llegar a ser visibles radiológicamente.

Aproximadamente dos terceras partes de los quistes de *E. granulosus* se encuentran en el hígado, de un 5 a un 15% en los pulmones, y el resto en los huesos, cerebro y otros órganos. En todos estos órganos, las larvas se alojan inicialmente en los capilares e inducen una respuesta inflamatoria en la que intervienen principalmente leucocitos mononucleares y eosinófilos. Muchas de las larvas son destruidas, pero otras se enquistan. Los quistes son al principio microscópicos, pero van aumentando de tamaño de tal manera que en 5 o más años pueden llegar a medir más de 10 cm de diámetro. Presentan una capa externa, opaca y no nucleada, y una germinativa interna, nucleada, cuyo interior contiene un líquido opalescente. La capa no nucleada externa es muy característica y consta de innumerables láminas de estructura muy delicada. En el exterior de esta capa se observa la reacción inflamatoria del anfitrión, consistente en una zona de fibroblastos, células gigantes, mononucleares y eosinófilos. Con el tiempo se acaba formando una densa cápsula fibrosa. El quiste inicial suele dar lugar a la formación en su interior de una segunda generación de quistes. Estos nuevos quistes aparecen inicialmente como unas diminutas proyecciones de la capa germinativa que después desarrollan vesículas centrales y se convierten, por tanto, en pequeñas cápsulas de segunda generación. Cuando los escólex del gusano degeneran, dan lugar a un sedimento fino, con aspecto arenoso, en el interior del quiste (arena hidatídica).



Figura 8-52 Porción de un cisticerco enquistado en la piel.

Triquinosis

Trichinella es una especie de parásito nematodo que se transmite al ingerir sus larvas en carne poco cocinada procedente de animales infectados (generalmente cerdos, jabalíes o caballos); estos adquieren la infección, a su vez, al comer ratas u otros productos cárnicos que contienen *T. spiralis, T. nativa* o *T. britovi.* En EE. UU., el número de cerdos infectados con *T. spiralis* se ha reducido mucho con la promulgación de leyes que obligan a que la carne que consumen estos animales se cocine adecuadamente; el número de infecciones humanas declaradas anualmente en EE. UU. es inferior a 20 casos. Aun así, la triquinosis sigue siendo muy prevalente en otras partes del mundo en donde es frecuente el consumo de carne poco cocinada, incluida carne adquirida por cauces no comerciales o procedente de la caza (p. ej., oso).

El ciclo vital de *T. spiralis* comienza en el intestino humano, pero acaba en el músculo, al constituir los seres humanos una vía muerta para el parásito. Las larvas de *T. spiralis* se convierten en el intestino humano en gusanos adultos, que copulan y generan nuevas larvas que penetran en los tejidos. Las larvas se diseminan por vía hematógena y penetran en las células musculares, dando lugar a fiebre, mialgias, intensa eosinofilia y edema periorbital. Con menor frecuencia, se alojan en el corazón, los pulmones y el cerebro, y pueden aparecer disnea, encefalitis e insuficiencia cardíaca. En la musculatura estriada, las larvas de *T. spiralis* se transforman en parásitos intracelulares, aumentan espectacularmente de tamaño y modifican la célula muscular del anfitrión (formando las denominadas *células nodriza*), que pierde la estriación, se recubre con una cápsula de colágeno y desarrolla un plexo de nuevos vasos sanguíneos a su alrededor. El complejo célula nodriza-parásito no produce síntomas, y el gusano puede persistir durante años hasta que muere y se calcifica. Los anticuerpos frente a los antígenos de las larvas, entre los que se encuentra un epítopo glucídico inmunodominante denominado *tivelosa,* pueden reducir las reinfecciones y son útiles para el diagnóstico serológico de la enfermedad

***Trichinella spiralis* y otros nematodos invasivos dan lugar a respuestas de tipo T_H2,** con producción de IL-4, IL-5, IL-10 e IL-13. Las citocinas producidas por los linfocitos T_H2 activan a los eosinófilos y a los mastocitos, ambos asociados con la respuesta inflamatoria frente a estos parásitos. En animales de experimentación infectados con *T. spiralis,* la respuesta T_H2 va asociada a un aumento de la contractibilidad del intestino, lo que favorece la expulsión de gusanos adultos y, en consecuencia, reduce el número de larvas en los músculos. Mientras que la respuesta T_H2 reduce indirectamente el número de larvas en los músculos al eliminar formas adultas del intestino, no se sabe con certeza si la respuesta inmunitaria intramuscular que ejercen células mononucleares y eosinófilos es eficaz o no frente a las larvas.

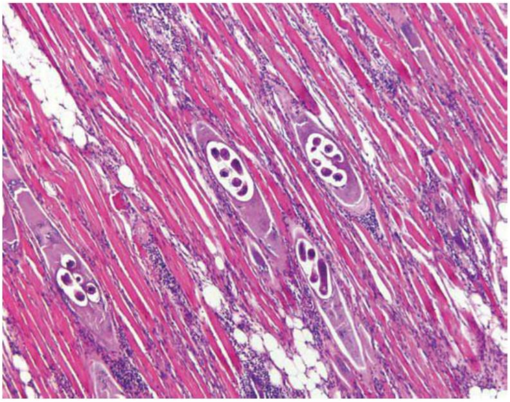


Figura 8-53 Múltiples larvas helicoidales de *Trichinella spiralis* en el interior de células de músculo esquelético.

MORFOLOGÍA

Durante la fase invasiva de la triquinosis, si la infección es intensa, la destrucción muscular puede ser masiva y conducir a la muerte. En el corazón se observa una miocarditis intersticial con patrón parcheado, que se caracteriza por la abundancia de eosinófilos y de células gigantes dispersas. La miocarditis puede dar lugar a la formación de tejido cicatricial. En el corazón, las larvas no forman quistes y son difíciles de detectar, ya que mueren y desaparecen. En los pulmones, las larvas que quedan atrapadas provocan edema y hemorragias focales, algunas veces dando lugar a un infiltrado eosinófilo de tipo alérgico. En el SNC, las larvas originan un infiltrado difuso linfocítico y eosinófilo, con gliosis focal en los pequeños capilares cerebrales y a su alrededor.

Trichinella spiralis tiende a enquistarse en la musculatura estriada en que el aporte de sangre es mayor, como, por ejemplo, en el diafragma o en los músculos extraoculares, laríngeos, deltoides, gastrocnemios o intercostales (fig. 8-53). La larva enrollada mide aproximadamente 1 mm y está rodeada de vacuolas fijadas a la membrana en el interior de la célula enfermera, esta última rodeada, a su vez, por nuevos vasos sanguíneos y un infiltrado mononuclear con abundantes eosinófilos. Este infiltrado es especialmente abundante alrededor de los parásitos moribundos, que terminan calcificándose y dejando cicatrices lo suficientemente características como para sugerir el diagnóstico de triquinosis.

Esquistosomiasis

La esquistosomiasis afecta aproximadamente a 230 millones de personas, dando lugar a más de 200.000 muertes cada año. Los órganos afectados y, por tanto, el alcance de la enfermedad dependen de la especie de esquistosoma. *Schistosoma mansoni* y *S. japonicum* infectan principalmente el hígado y el intestino. La mayoría de fallecimientos se producen por cirrosis hepática, siendo el agente causal *S. mansoni* en Latinoamérica, África y Oriente Medio, y *S. japonicum* y *S. mekongi* en el este de Asia. *S. haematobium,* propio de África, provoca una inflamación granulomatosa crónica de la vejiga urinaria que puede dar lugar a hematuria, uropatía obstructiva y carcinoma. Las duelas de los esquistosomas, como todos los trematodos, tienen que alojarse temporalmente en los caracoles de agua dulce que habitan en las aguas de movimiento lento de ríos, lagos y conducciones de riego en los países tropicales; irónicamente, esto implica que el desarrollo agrícola favorece la diseminación de la enfermedad. La esquistosomiasis aguda humana suele manifestarse en forma de una grave enfermedad febril que alcanza su máxima intensidad alrededor de 2 meses después de la infección. Una de las manifestaciones más graves de la esquistosomiasis crónica es la fibrosis hepática (v. más adelante).

Patogenia. **Muchos de los rasgos patológicos de la esquistosomiasis son debidos a las reacciones inflamatorias del anfitrión frente a las sucesivas fases vitales del parásito.** El ciclo vital de los esquistosomas requiere la infección sucesiva de varios tejidos humanos, en cada uno de los cuales se produce una respuesta inflamatoria del anfitrión. Una vez que salen de los caracoles, las larvas ciliadas o miracidios maduran y dan lugar a larvas de esquistosoma infectivas (cercarias), que nadan en el agua dulce y penetran a través de la piel humana mediante unas potentes enzimas proteolíticas que degradan la capa queratinizada. Apenas se produce reacción cutánea. Los esquistosomas migran a través de la piel hasta los vasos periféricos y linfáticos, se desplazan a continuación hasta los pulmones y el corazón, y desde allí se diseminan por todo el organismo recorriendo las vías circulatorias mesentérica, esplácnica y portal, y alcanzando finalmente los vasos hepáticos, en donde maduran (*S. mansoni* y *S. japonicum*). A continuación, los esquistosomas vuelven a migrar en parejas macho-hembra hasta el sistema venoso (generalmente hasta la vena porta o la pélvica). Las hembras producen cientos o miles de huevos diariamente, que secretan proteasas y dan lugar a reacciones inflamatorias locales. Esta respuesta inflamatoria frente a la migración de los huevos es necesaria para que estos atraviesen las paredes intestinales y, en el caso de *S. haematobium,* las paredes de la vejiga, de forma que puedan ser excretados en sangre o en orina, respectivamente. La infección de los caracoles de agua dulce completa el ciclo.

Los huevos transportados por la circulación portal hasta el parénquima hepático pueden causar una grave inflamación hepática crónica. Esta respuesta inmunitaria frente a los huevos de *S. mansoni* y *S. japonicum* es la causa de la complicación más importante de la esquistosomiasis, la fibrosis hepática. En la respuesta inicial de los linfocitos T colaboradores predominan los linfocitos T_H1 productores de IFN-γ, que estimulan a los macrófagos para que secreten grandes cantidades de citocinas piréticas TNF, IL-1 e IL-6. La esquistosomiasis crónica está asociada a una respuesta predominantemente T_H2, asociada a la presencia de macrófagos activados de otra manera. Ambos tipos de linfocitos T colaboradores contribuyen a la formación de granulomas alrededor de los huevos en el hígado. La fibrosis hepática es una grave manifestación de la esquistosomiasis crónica en que los linfocitos T_H2 y los macrófagos activados por vías alternativas desempeñan un importante papel.

MORFOLOGÍA

En las infecciones tempranas por *S. mansoni* o *S. japonicum* en el intestino y en el hígado se observan granulomas blancos dispersos, del tamaño de una cabeza de alfiler. En el centro del granuloma se encuentra el huevo del esquistosoma, que contiene un miracidio; con el tiempo, este degenera y se calcifica. Los granulomas están compuestos de macrófagos, linfocitos, neutrófilos y eosinófilos, que son característicos de las infecciones por helmintos (fig. 8-54). El hígado aparece oscurecido por pigmentos derivados del grupo hemo regurgitados desde el intestino del esquistosoma, que, al igual que los pigmentos del paludismo, no contienen hierro y se acumulan en las células de Kupffer y en los macrófagos esplénicos.

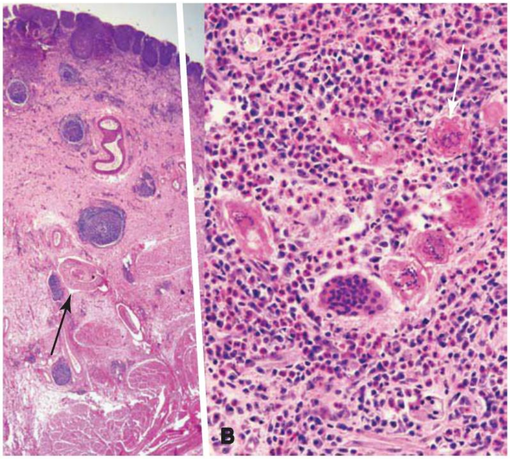


Figura 8-54 Infección de la vejiga urinaria por *Schistosoma haematobium* (izquierda) en la que se aprecian una intensa fibrosis, granulomas dispersos y una sección transversal de gusanos adultos en el interior de un vaso *(flecha).* En una imagen a mayor aumento (derecha) se observan huevos con miracidios en su interior *(flecha)* y abundantes eosinófilos, histiocitos y células gigantes.

En las infecciones avanzadas por *S. mansoni* o *S. japonicum* pueden aparecer zonas de inflamación o seudopólipos en el colon. La superficie hepática presenta abultamientos, y en los cortes se aprecian granulomas, fibrosis extensa y agrandamiento portal, sin nódulos regenerativos interpuestos. Como estas tríadas fibrosas se asemejan a una cañería, la lesión se denomina **fibrosis en cañería** (fig. 8-55). Con frecuencia, la fibrosis tapona las venas portales, dando lugar a hipertensión portal, intensa esplenomegalia congestiva, varices esofágicas y ascitis. Los huevos de esquistosoma se desvían hacia los pulmones a través de vías colaterales y pueden producir arteritis pulmonar granulomatosa con hiperplasia de la íntima, obstrucción arterial progresiva y, finalmente, insuficiencia cardíaca *(cor pulmonale).* En el examen histológico, las arterias de los pulmones muestran alteraciones de la capa elástica debidas a granulomas y a cicatrices, trombos intraluminales organizados y lesiones angiomatoides parecidas a las de la hipertensión pulmonar idiopática (v. capítulo 15). Los pacientes con esquistosomiasis hepatoesplénica también presentan con mayor frecuencia glomerulopatías mesangioproliferativas o membranosas (v. capítulo 20), en las que el glomérulo contiene depósitos de inmunoglobulinas y complemento, pero raramente antígeno del esquistosoma.



Figura 8-55 Fibrosis hepática en cañería debida a una infección por *Schistosoma japonicum.*

En la infección por *S. haematobium*, la cistitis inflamatoria debida a los depósitos masivos de huevos y los granulomas aparece de forma precoz, dando lugar a erosiones de la mucosa y a hematuria. Más tarde, los granulomas se calcifican y adoptan un aspecto arenoso; en los casos más graves, estas calcificaciones pueden recubrir totalmente la pared de la vejiga y aparecer como un denso reborde concéntrico (vejiga calcificada) en las imágenes radiológicas. La complicación más frecuente de la infección por *S. haematobium* es la inflamación y la fibrosis de las paredes de los uréteres, que conduce a su obstrucción, a hidronefrosis y a pielonefritis crónica. También existe una asociación entre los esquistosomas urinarios y el carcinoma de células escamosas de la vejiga (v. capítulo 21).

Filariasis linfática

La filariasis linfática es transmitida por mosquitos y sus agentes causales son varios nematodos estrechamente relacionados, *Wuchereria bancrofti* y especies de *Brugia* (*B. malayi* o *B. timori*), responsables del 90 y del 10%, respectivamente, de los 90 millones de infecciones existentes a nivel mundial. La filariasis causa diversas enfermedades en las regiones en que es endémica, que incluyen Latinoamérica, el África subsahariana y el Sudeste asiático:

- Microfilaremia asintomática.
- Linfadenitis recidivante.
- Linfadenitis crónica con engrosamiento de la extremidad declive o del escroto (elefantiasis).
- Eosinofilia pulmonar tropical.

Como en el caso de la lepra y de las infecciones por *Leishmania,* la diversidad de las manifestaciones clínicas de la filariasis linfática se debe a variaciones en las respuestas de linfocitos T frente a los parásitos.

Patogenia. Las larvas infectivas son liberadas por los mosquitos en los tejidos al alimentarse, y se desarrollan en las vías linfáticas, dando lugar a machos y hembras adultos. Estos copulan y generan microfilarias que penetran en el torrente circulatorio. Los mosquitos que pican a individuos infectados adquieren estas microfilarias y se convierten en transmisores de la enfermedad. El Proyecto Genoma de las filarias ha permitido la identificación de una serie de moléculas que permiten a las filarias eludir o inhibir los mecanismos de defensa del anfitrión. *Brugia malayi* produce:

- Varias glucoproteínas de superficie con propiedades antioxidantes, que pueden proteger frente al anión superóxido y a los radicales libres del oxígeno.
- Homólogos de cistatinas, inhibidores de la cisteína proteasa, que pueden bloquear la vía de procesamiento de antígenos del CPH de clase II.
- Serpinas, inhibidores de la serina proteasa, capaces de inhibir determinadas proteasas de los neutrófilos, mediadores esenciales en la respuesta inflamatoria.
- Homólogos del TGF-β, que se une a los receptores del TGF-β de los mamíferos y atenúa las respuestas inflamatorias.

Además, las filarias pueden estar infectadas por bacterias del género *Wolbachia,* con las que establecen una relación simbiótica y que desempeñan ciertas funciones en la patogenia de la enfermedad. Las especies de *Wolbachia* son necesarias para el desarrollo y la reproducción del nematodo, por lo que



Figura 8-56 Edema masivo y elefantiasis debidos a filariasis en la pierna. (Por cortesía del Dr. Willy Piessens, Harvard School of Public Health, Boston, Mass.)

los antibióticos que las erradican reducen la supervivencia y la fertilidad del nematodo. Se ha propuesto que el LPS de *Wolbachia* estimula las respuestas inflamatorias.

Las respuestas inmunitarias frente a las filarias dañan al anfitrión humano. En la filariasis linfática crónica, las lesiones de los vasos linfáticos son causadas directamente por los parásitos adultos y por una respuesta inmunitaria de tipo T_H1, que induce la formación de granulomas alrededor de los parásitos adultos. En la *eosinofilia pulmonar tropical* puede producirse también una respuesta de *hipersensibilidad mediada por IgE* frente a las microfilarias. Los eosinófilos y la producción de IgE se pueden ver estimulados por IL-4 e IL-5, respectivamente, secretadas por los linfocitos T colaboradores T_H2 específicos frente a las filarias. La eosinofilia pulmonar tropical afecta principalmente a individuos originarios del sur de Asia o del norte de Latinoamérica, lo que sugiere que pueden existir factores del anfitrión que predispongan a la enfermedad (v. capítulo 15).

MORFOLOGÍA

La filariasis crónica se caracteriza por **linfedema persistente** en las extremidades, el escroto, el pene o la vulva (fig. 8-56). Frecuentemente se observa hidrocele y aumento de tamaño de los ganglios linfáticos. En las infecciones graves y de larga duración se puede producir escape de líquido quiloso desde el escroto hipertrófico, o en una pierna hinchada se puede desarrollar fibrosis cutánea extrema e hiperqueratosis epitelial, a lo que se denomina **elefantiasis.** La piel elefantiásica muestra dilatación de los vasos linfáticos de la dermis, numerosos infiltrados linfocíticos y depósitos focales de colesterol; la epidermis se encuentra engrosada e hiperqueratósica. En los vasos linfáticos de drenaje o en los ganglios se encuentran gusanos adultos vivos, muertos o calcificados, rodeados de: 1) inflamación leve o ausente; 2) intensa eosinofilia con hemorragia y fibrina (funiculoepididimitis recurrente por filarias), o 3) granulomas. Con el tiempo, en los vasos linfáticos dilatados aparecen invaginaciones polipoideas. En los testículos, el líquido del hidrocele, que suele contener cristales de colesterol, eritrocitos y hemosiderina, induce el engrosamiento y la calcificación de la túnica vaginal.

La afectación pulmonar por las microfilarias se caracteriza por eosinofilia debida a la respuesta T_H2 y a la producción de citocinas (eosinofilia tropical), o por microfilarias muertas rodeadas de precipitados eosinófilos hialinos, estrellados, alojados en pequeños granulomas epitelioides (cuerpos de Meyers-Kouwenaar). Estos pacientes no suelen presentar ninguna otra manifestación de la enfermedad.

Oncocercosis

Onchocerca volvulus es un nematodo de tipo filaria que **es la causa principal de ceguera prevenible en el África subsahariana.** Es transmitida por la mosca negra y afecta a 18 millones de personas en África, Sudamérica y Yemen. La incidencia de la oncocercosis se ha reducido espectacularmente en África Occidental tras una agresiva campaña de tratamiento con ivermectina. Como el hábitat favorito del vector es en las proximidades de agua en movimiento rápido, la incidencia de la enfermedad en los seres humanos es mayor cerca de los ríos, por lo que la enfermedad se ha denominado en algunas ocasiones *ceguera de los ríos*. Se calcula que hay unas 270.000 personas que han perdido la vista como consecuencia de la oncocercosis.

Las manifestaciones de la oncocercosis son debidas principalmente a la inflamación inducida por las microfilarias. Los parásitos adultos de *O. volvulus* copulan en la dermis, en donde se encuentran rodeados por un infiltrado mixto de células del anfitrión que produce un nódulo subcutáneo característico (oncocercoma). Las hembras fecundadas producen microfilarias, que se acumulan en la piel y se diseminan hacia las cámaras oculares. La ivermectina mata exclusivamente a los gusanos inmaduros, no a los adultos, por lo que, transcurridos unos meses después del tratamiento, los parásitos vuelven a reproducirse. El tratamiento con doxiciclina impide la reproducción de *O. volvulus* hasta 24 meses, ya que destruye a las bacterias simbióticas de la especie *Wolbachia,* que, como se ha mencionado anteriormente, son necesarias para que las filarias sean fértiles.

MORFOLOGÍA

Onchocerca volvulus causa una dermatitis pruriginosa crónica, con oscurecimiento focal o pérdida de pigmento y descamación, que se denomina *piel de leopardo, de lagarto* o *de elefante.* Puede existir alternancia de focos de atrofia epidérmica y destrucción de las fibras elásticas con zonas de hiperqueratosis, hiperpigmentación con incontinencia pigmentaria, atrofia dérmica y fibrosis. El oncocercoma subcutáneo está compuesto de una cápsula fibrosa que rodea a los gusanos adultos y un infiltrado inflamatorio crónico de carácter mixto formado por fibrina, neutrófilos, eosinófilos, linfocitos y células gigantes (fig. 8-57). Las lesiones oculares progresivas se inician con una queratitis punteada junto con pequeñas opacidades algodonosas de la córnea debidas a la degeneración de las microfilarias, que originan un infiltrado eosinófilo. A esto sigue una queratitis esclerosante que torna la córnea opaca, y que comienza en el limbo esclerocorneal. La queratitis se ve en ocasiones agravada por los tratamientos contra las filarias (reacción de Mazzotti). En la cámara anterior, las microfilarias causan iridociclitis y glaucoma, mientras que la afectación de la coroides y la retina da lugar a atrofia y pérdida de la visión.

Enfermedades infecciosas emergentes

El rápido incremento de la población humana, junto con una serie de problemas medioambientales, está dando lugar hoy en día a la emergencia de nuevos patógenos, así como a la reaparición de otros que habían caído en el olvido. Aun-



Figura 8-57 Hembra grávida de *Onchocerca volvulus* en un nódulo fibroso subcutáneo.

que enfermedades como la lepra se conocen desde los tiempos bíblicos, y se han detectado esquistosomas parásitos y micobacterias en momias egipcias, todavía se sigue descubriendo una cantidad sorprendente de nuevos agentes infecciosos (tabla 8-9). Hasta hace relativamente poco tiempo no se conocía la naturaleza infecciosa de ciertas enfermedades con importante morbimortalidad, debido, principalmente, a la dificultad para cultivar los agentes causales; algunos ejemplos son la gastritis por *Helicobacter pylori,* los VHB y VHC, y *Legionella pneumophila.* Algunos agentes infecciosos son totalmente nuevos para los seres humanos, como, por ejemplo, el VIH, que causa el sida, y *B. burgdorferi,* responsable de la enfermedad de Lyme. Otras infecciones se han vuelto mucho más comunes como consecuencia de la inmunodepresión que causan el sida o los tratamientos para evitar el rechazo de trasplantes o para ciertos tipos de cáncer (p. ej., CMV, virus del herpes del sarcoma de Kaposi, *Pneumocystis jiroveci, Mycobacterium avium-intracellulare, Cryptosporidium parvum*). Finalmente, enfermedades infecciosas que son frecuentes en una región se pueden desplazar a otra. Por ejemplo, el virus del Nilo occidental ha provocado infecciones en Europa, Asia y África desde hace mucho tiempo, pero no fue detectado en EE. UU. hasta 1999.

Tabla 8-9 Algunos agentes infecciosos identificados recientemente y sus manifestaciones clínicas

Fecha de identificación	Agente infeccioso	Manifestaciones
1977	Virus del Ébola	Fiebre hemorrágica epidémica del Ébola
	Virus Hantaan	Fiebre hemorrágica con síndrome renal
	Legionella pneumophila	Enfermedad del legionario
	Campylobacter jejuni	Enteritis
1980	HTLV-I	Linfoma o leucemia de linfocitos T, mielopatía asociada al HTLV
1981	*Staphylococcus aureus*	Síndrome del shock tóxico
1982	*Escherichia coli* 0157:H7	Colitis hemorrágica, síndrome hemolítico urémico
	Borrelia burgdorferi	Enfermedad de Lyme
1983	VIH	Sida
	Helicobacter pylori	Úlcera gástrica
1988	Hepatitis E	Hepatitis transmitida por vía entérica
1989	Hepatitis C	Hepatitis C
1992	*Vibrio cholerae* 0139	Nueva cepa de cólera epidémico
	Bartonella henselae	Enfermedad por arañazo de gato
1995	VHSK (VHH-8)	Sarcoma de Kaposi en pacientes con sida
1999	Virus del Nilo occidental	Fiebre del Nilo occidental, enfermedad neuroinvasiva
2003	Coronavirus SRAG	Síndrome respiratorio agudo grave

La demografía y el comportamiento humano son factores que condicionan de forma importante la aparición de enfermedades infecciosas. El sida se consideró inicialmente en EE. UU. una enfermedad que afectaba principalmente a homosexuales y a adictos a drogas por vía parenteral, pero en la actualidad la transmisión heterosexual es muy frecuente. En el África subsahariana, que es la región del mundo con más casos de sida, se trata fundamentalmente de una enfermedad heterosexual. En algunas ocasiones, los cambios medioambientales modifican la distribución de las enfermedades infecciosas. La reforestación de la región este de EE. UU. ha provocado un incremento masivo de la población de ciervos y ratones, portadores de las garrapatas que transmiten la enfermedad de Lyme, la babesiosis y la erliquiosis. El fracaso de la utilización del DDT para controlar los mosquitos que transmiten el paludismo, así como la aparición de parásitos resistentes a los fármacos antipalúdicos, ha originado un espectacular aumento de la morbimortalidad de la infección por *Plasmodium falciparum* en Asia, África y Latinoamérica. La adaptación microbiana ante la utilización indiscriminada de antibióticos ha dado lugar al desarrollo de resistencias en muchas especies, como *M. tuberculosis, N. gonorrhoeae, S. aureus* y *E. faecium.* Dado el uso tan extendido de antibióticos, las infecciones por bacterias resistentes a los antibióticos constituyen un grave problema (p. ej., SARM y las especies de *Enterococcus* resistentes a vancomicina). Las grandes concentraciones de animales domésticos en las explotaciones industriales (p. ej., cerdos, pollos), junto con la destrucción del hábitat natural de otras especies que actúan como reservorios de patógenos (p. ej., murciélagos, aves salvajes), pueden dar lugar a la aparición de características especiales en patógenos comunes, como el virus de la gripe, o a la irrupción de virus como el del síndrome respiratorio agudo grave (SRAG) o el del Nilo occidental. Como estos patógenos son nuevos, los seres humanos carecen de inmunidad frente a ellos y las infecciones se pueden diseminar rápidamente entre la población, dando lugar a pandemias, como ocurrió en 2009 con la cepa H1N1 del virus de la gripe A.

Bioterrorismo. Desgraciadamente, los ataques con esporas de carbunco en EE. UU. en 2001 hicieron realidad la amenaza del bioterrorismo. Los CDC han evaluado los microorganismos que constituyen un mayor peligro de utilización como armas por parte de los terroristas, basándose en la eficacia con que se puede transmitir la enfermedad, la dificultad para producir y distribuir los microorganismos, las posibilidades de defensa y el grado en que pueden producir alarma social e infundir terror en la población.

- Los agentes de clase A son los más peligrosos, se pueden diseminar o transmitir rápidamente de persona a persona, pueden provocar una mortalidad elevada y un impacto grave en la salud pública, podrían originar pánico y fracturas sociales, y requieren acciones especiales para que los servicios de salud pública estén preparados para reaccionar ante ellos. Por ejemplo, el virus de la viruela es un agente de clase A debido a la facilidad con que se transmite en cualquier clima o estación, por su

mortalidad, igual o superior al 30%, y por la inexistencia de un tratamiento antivírico eficaz. Este microorganismo se puede diseminar con facilidad debido a su estabilidad en forma de aerosol y al pequeño inóculo necesario para provocar la infección. La viruela se transmite de persona a persona principalmente por contacto directo con el virus presente en las lesiones cutáneas o en ropa contaminada. Los síntomas aparecen entre 7 y 17 días después de la infección. Consisten, en principio, en fiebre alta, cefalea y lumbalgia, a lo que sigue la aparición de un exantema en la mucosa de la boca y faringe, la cara y los antebrazos, que posteriormente se extiende al tronco y las piernas, se torna vesiculoso y, finalmente, pustuloso. Como un individuo puede transmitir la enfermedad durante el período de incubación, este virus se extiende con facilidad entre una población desprotegida. Además, la población general es muy susceptible a la viruela, ya que la vacunación se interrumpió en EE. UU. en 1972 y la inmunidad de los que habían sido vacunados con anterioridad se encuentra ya muy debilitada. La preocupación con que la viruela pueda ser utilizada con fines bioterroristas ha hecho que se vuelva a vacunar a grupos seleccionados en EE. UU. e Israel.

- Los agentes de clase B son relativamente fáciles de diseminar, producen una moderada morbilidad, pero baja mortalidad, y requieren la aplicación de medidas diagnósticas y de seguimiento de la enfermedad. Muchos de estos agentes son transmitidos por los alimentos o el agua. Entre ellos se encuentran las especies de *Brucella, Vibrio cholerae* y una toxina denominada ricina, que se extrae de las semillas de la planta del ricino.
- Los agentes de clase C son patógenos emergentes que se pueden manipular para ser diseminados de forma masiva debido a su disponibilidad, facilidad de producción y diseminación, elevada morbimortalidad e importante impacto en la salud. Ejemplos de esta clase son los hantavirus y el virus Nipah.

LECTURAS RECOMENDADAS

Principios generales de patogenia microbiana

Casanova JL, Abel L, Quintana-Murci L: Human TLRs and IL-1Rs in host defense: natural insights from evolutionary, epidemiological, and clinical genetics. *Annu Rev Immunol* 29:447–91, 2011.

Honda K, Littman DR: The microbiome in infectious disease and inflammation. *Annu Rev Immunol* 30:759–95, 2012.

Mims C, Nash A, Stephen J: *Mims' Pathogenesis of Infectious Disease*, ed 5, London; San Diego, 2000, Academic Press.

Noriega V, Redmann V, Gardner T, et al: Diverse immune evasion strategies by human cytomegalovirus. *Immunol Res* 54:140–51, 2012.

Relman DA: Microbial genomics and infectious diseases. *N Engl J Med* 365:347–57, 2011.

Virología

Balfour HH Jr, Odumade OA, Schmeling DO, et al: Behavioral, Virologic, and Immunologic Factors Associated With Acquisition and Severity of Primary Epstein-Barr Virus Infection in University Students. *J Infect Dis* 2012.

Griffin DE, Lin WH, Pan CH: Measles virus, immune control, and persistence. *FEMS Microbiol Rev* 36:649–62, 2012.

Kew O: Reaching the last one per cent: progress and challenges in global polio eradication. *Curr Opin Virol* 2:188–98, 2012.

Koelle DM, Corey L: Herpes simplex: insights on pathogenesis and possible vaccines. *Annu Rev Med* 59:381–95, 2008.

Lim JK, McDermott DH, Lisco A, et al: CCR5 deficiency is a risk factor for early clinical manifestations of West Nile virus infection but not for viral transmission. *J Infect Dis* 201:178–85, 2010.

Mulholland EK, Griffiths UK, Biellik R: Measles in the 21st century. *N Engl J Med* 366:1755–7,1 2012.

Paessler S, Walker DH: Pathogenesis of the Viral Hemorrhagic Fevers. *Annu Rev Pathol* 2012.

Rickinson AB, Fox CP: Epstein-Barr Virus and Infectious Mononucleosis: What Students Can Teach Us. *J Infect Dis* 2012.

Schmidt AC: Response to dengue fever—the good, the bad, and the ugly? *N Engl J Med* 363:484–7, 2010.

Simmons CP, Farrar JJ, Nguyen v V, et al: Dengue. *N Engl J Med* 366:1423–32, 2012.

Speck SH, Ganem D: Viral latency and its regulation: lessons from the gamma-herpesviruses. *Cell Host Microbe* 8:100–15, 2010.

Bacteriología

Barrios-Payan J, Saqui-Salces M, Jeyanathan M, et al: Extrapulmonary locations of mycobacterium tuberculosis DNA during latent infection, *J Infect Dis* 206:1194–205, 2012.

Botelho-Nevers E, Raoult D: Host, pathogen and treatment-related prognostic factors in rickettsioses. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 30:1139–50, 2011.

Cherry JD: Epidemic pertussis in 2012—the resurgence of a vaccine-preventable disease. *N Engl J Med* 367:785–7, 2012.

Ho EL, Lukehart SA: Syphilis: using modern approaches to understand an old disease. *J Clin Invest* 121:4584–92, 2011.

Mann EE, Wozniak DJ: Pseudomonas biofilm matrix composition and niche biology. *FEMS Microbiol Rev* 36:893–916, 2012.

Mediavilla JR, Chen L, Mathema B, et al: Global epidemiology of community-associated methicillin resistant Staphylococcus aureus (CA-MRSA). *Curr Opin Microbiol* 15:588–95, 2012.

Melican K, Dumenil G: Vascular colonization by Neisseria meningitidis. *Curr Opin Microbiol* 15:50–6, 2012.

Singh B, Fleury C, Jalalvand F, et al: Human pathogens utilize host extracellular matrix proteins laminin and collagen for adhesion and invasion of the host. *FEMS Microbiol Rev* 36:1122–80, 2012.

Wessels MR: Clinical practice. Streptococcal pharyngitis. *N Engl J Med* 364:648–55, 2011.

Zumla A, Raviglione M, Hafner R, et al: Tuberculosis. *N Engl J Med* 368:745–55, 2013.

Hongos

Dagenais TR, Keller NP: Pathogenesis of Aspergillus fumigatus in Invasive Aspergillosis. *Clin Microbiol Rev* 22:447–65, 2009.

Gamaletsou MN, Sipsas NV, Roilides E, et al: Rhino-orbital-cerebral mucormycosis. *Curr Infect Dis Rep* 14:423–34, 2012.

Karkowska-Kuleta J, Rapala-Kozik M, Kozik A: Fungi pathogenic to humans: molecular bases of virulence of Candida albicans, Cryptococcus neoformans and Aspergillus fumigatus. *Acta Biochim Pol* 56:211–24, 2009.

Netea MG, Marodi L: Innate immune mechanisms for recognition and uptake of Candida species. *Trends Immunol* 31:346–53, 2010.

Puel A, Cypowyj S, Marodi L, et al: Inborn errors of human IL-17 immunity underlie chronic mucocutaneous candidiasis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 12:616–22, 2012.

Wuthrich M, Deepe GS Jr, Klein B: Adaptive immunity to fungi. *Annu Rev Immunol* 30:115–48, 2012.

Parasitología

Barron L, Wynn TA: Macrophage activation governs schistosomiasis-induced inflammation and fibrosis. *Eur J Immunol* 41:2509–14, 2011.

Duffield JS, Lupher M, Thannickal VJ, et al: Host responses in tissue repair and fibrosis. *Annu Rev Pathol* 8:241–76, 2013.

Larkin BM, Smith PM, Ponichtera HE, et al: Induction and regulation of pathogenic Th17 cell responses in schistosomiasis. *Semin Immunopathol* 34:873–88, 2012.

Lescure FX, Le Loup G, Freilij H, et al: Chagas disease: changes in knowledge and management. *Lancet Infect Dis* 10:556–70, 2010.

Machado FS, Dutra WO, Esper L, et al: Current understanding of immunity to Trypanosoma cruzi infection and pathogenesis of Chagas disease. *Semin Immunopathol* 34:753–70, 2012.

Marcos LA, Terashima A, Dupont HL, et al: Strongyloides hyperinfection syndrome: an emerging global infectious disease. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 102:314–8, 2008.

Teixeirs AR, Hecht MM, Guimaro MC, et al: Pathogenesis of Chagas disease: parasite persistence and autoimmunity. *Clin Microbiol Rev* 24:592–630, 2011.

Véase *TARGETED THERAPY* (TRATAMIENTO DIRIGIDO), disponible *online* en **www.studentconsult.com**

CAPÍTULO

9 Enfermedades ambientales y nutricionales

ÍNDICE DEL CAPÍTULO

Muchas enfermedades son causadas o se ven influidas por factores ambientales. En sentido amplio, el término *medio ambiente* está constituido por los diversos entornos internos, externos y ocupacionales en los que los seres humanos viven y trabajan. En cada uno de ellos, el aire que respiran, los alimentos y el agua que toman, y los elementos tóxicos a los que están expuestos son determinantes esenciales para la salud. Los factores ambientales que influyen en nuestra salud dependen de nuestro comportamiento individual («entorno personal»), y comprenden el consumo de tabaco, alcohol y otras drogas, la dieta y elementos asociados, y el medio externo (medio ambiente y entorno de trabajo). En general, en los países desarrollados, el comportamiento personal tiene una mayor influencia sobre la salud que los factores ambientales, si bien nuevas amenazas relacionadas con el calentamiento global (descrito más adelante) pueden hacer que esa situación cambie.

El término *enfermedad ambiental* hace referencia a los trastornos causados por exposición a agentes químicos y físicos presentes en el ambiente, el lugar de trabajo y el entorno personal, incluyendo patologías de origen nutricional. Las enfermedades relacionadas con exposiciones medioambientales atraen la atención de la opinión pública cuando se producen catástrofes como la contaminación por metilmercurio de la bahía de Minamata, en Japón, en la década de los sesenta, la fuga de dioxina en Seveso, Italia, en 1976, el escape de gas isocianato de metilo en Bhopal, India, en 1984, la contaminación intencionada del metro de Tokio con el pesticida organofosforado gaseoso sarín, en 1995, o la fusión del reactor nuclear de Fukushima tras el tsunami de 2011. Afortunadamente, este tipo de catástrofes son poco frecuentes. Sin embargo, formas más sutiles de enfermedad ambiental causada por exposición crónica a niveles relativamente bajos de contaminantes, lesiones laborales o carencias nutricionales son extremadamente comunes. La Organización Internacional del Trabajo ha estimado que las lesiones y patologías laborales causan alrededor de dos millones de víctimas mortales al año en el mundo (más que las causadas conjuntamente por los accidentes de tráfico y las guerras). En EE. UU., en 2012 se registraron casi tres millones de lesiones y enfermedades asociadas al trabajo. Las enfermedades relacionadas con la malnutrición tienen una difusión aún mayor. En 2010 se estimó que 925 millones de personas en el mundo sufrían malnutrición (una de cada siete personas en todo el mundo). La desnutrición afecta con desproporcionada mayoría a los niños, causando, de hecho, más del 50% de las muertes infantiles en

el mundo. Por su parte, la estimación de la carga de enfermedad generada por exposiciones no ocupacionales a agentes tóxicos resulta complicada, debido a la diversidad de agentes y a las dificultades que entraña determinar el alcance y la duración de tales exposiciones. De todos modos, cualquiera que sea la cifra exacta, queda claro que las enfermedades ambientales son causa destacada de discapacidad y padecimiento, y que constituyen una importante carga económica, en especial en los países en desarrollo.

En este capítulo, primero consideramos dos temas clave en la salud global: la carga global de enfermedad y el problema emergente de los efectos del cambio climático sobre la salud. Después explicamos los mecanismos de toxicidad de los agentes químicos y físicos, y tratamos trastornos ambientales específicos, incluyendo los de origen nutricional.

Efectos ambientales sobre la carga de enfermedad global

Desde la década de los noventa, la Organización de Mundial de la Salud viene desarrollando el estudio sobre la carga de enfermedad global (CEG), en el que se establecen las premisas para la comunicación referida a la carga de enfermedad en el mundo. La CEG estima la carga impuesta por las enfermedades ambientales, considerando también las transmisibles y las nutricionales. Ello se hace, en parte, aplicando una pauta cuantitativa de años de vida ajustados según la discapacidad (DALY), que se define como la suma de años de vida perdidos en una población por mortalidad prematura y por discapacidad. La comunicación de los DALY aporta un alto grado de uniformidad en lo que respecta a la información recopilada sobre enfermedades agudas y crónicas en diferentes partes del mundo y en diversas localizaciones en un mismo país. En una comparación de las causas de morbimortalidad de 1990 a 2010, desarrollada en el marco del proyecto CEG, se pusieron de manifiesto las siguientes tendencias:

- **A nivel mundial, se registró un drástico incremento de la mortalidad por el VIH/sida e infecciones asociadas,** que alcanzó su máximo en 2006. Otros cambios que hay que reseñar son la disminución del 11,2% de la mortalidad general por enfermedades infecciosas y trastornos maternos, neonatales y nutricionales; un aumento del 39,2% en las muertes debidas a enfermedades no transmisibles (p. ej., cáncer, enfermedades cardiovasculares y diabetes), y un incremento del 9,2% en las muertes por lesiones (fig. 9-1). Todas estas tendencias son, en parte, atribuibles al envejecimiento de la población, cuya media de edad ha pasado de 26,1 a 29,5 años. Como consecuencia de estos cambios, la esperanza de vida saludable al nacer, una estimación de los años de vida esperados libre de discapacidad, pasó de 54,4 a 58,3 años, en hombres, y de 57,8 a 61,8, en mujeres.
- **La desnutrición es la principal causa aislada global de pérdida de salud (definida como morbilidad y muerte prematura).** Se calcula que aproximadamente un tercio de la carga de enfermedad en los países en desarrollo es debida, directa o indirectamente, a una mala nutrición general o a deficiencias en nutrientes específicos que aumentan el riesgo de infecciones.
- **La cardiopatía isquémica y la enfermedad cerebrovascular continúan siendo las principales causas de muerte en los países desarrollados.** En estos países los principales factores de riesgo asociados a la pérdida de una vida saludable son el tabaquismo, la hipertensión, la obesidad, la hipercolesterolemia y el abuso del alcohol.
- **En los países en desarrollo, las enfermedades infecciosas constituyen cinco de las 10 causas principales de muerte:** infecciones respiratorias, virus de la inmunodeficiencia

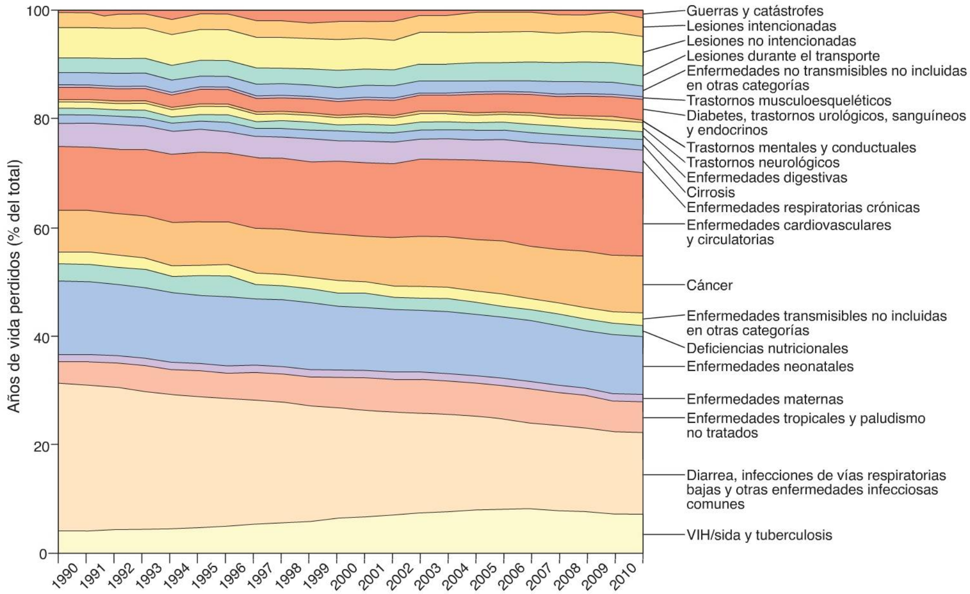


Figura 9-1 Cambio de la carga de enfermedad global, 1990-2010. Porcentaje estimado de años de vida perdidos por enfermedad, accidentes, guerras y catástrofes para este período.

humana/síndrome de inmunodeficiencia adquirida (VIH/sida), enfermedades diarreicas, tuberculosis y paludismo. En 2010, el VIH/sida y las infecciones asociadas, como la tuberculosis, fueron responsables del alrededor del 45% de años de vida perdidos en el África subsahariana y de cerca del 10% en el Sudeste asiático.

- **En el período posnatal, aproximadamente el 50% de las muertes de niños de menos de 5 años se atribuyen solo a tres patologías, todas ellas prevenibles: neumonía, enfermedades diarreicas y paludismo.** No obstante, gracias en gran medida a las medidas de mejora de la salud pública, en este aspecto se han registrado ciertos avances; a nivel mundial, las muertes de niños de menos de 5 años pasaron de alrededor de 11,5 millones en 1990 a 7 millones en 2010, considerando, por otro lado, que el número de nacidos vivos aumentó de modo sostenido en el mismo intervalo.

Las *enfermedades infecciosas emergentes* también constituyen un importante componente de la carga de enfermedad global. Dichas infecciones emergentes se definen como trastornos infecciosos cuya incidencia ha aumentado en época reciente o es razonable esperar que lo haga en un futuro próximo. La aparición de estas patologías puede ser casual, si bien a menudo tiene como desencadenante algún cambio en las condiciones ambientales o socioeconómicas. Las categorías de enfermedades infecciosas emergentes son las siguientes: 1) *enfermedades causadas por cepas u organismos de nuevo desarrollo,* como la tuberculosis resistente a múltiples fármacos, el paludismo resistente a cloroquina o las infecciones por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina; 2) *enfermedades causadas por patógenos endémicos de otras especies que recientemente han «saltado» a poblaciones humanas,* como las infecciones por el VIH, y 3) *enfermedades causadas por patógenos ya presentes en la especie humana, pero que han experimentado un reciente aumento de su incidencia.* Un ejemplo de estas últimas es el dengue, que, por la expansión del clima cálido, parece tender a extenderse al sur de EE. UU.

Efectos del cambio climático sobre la salud

Si no se actúa de inmediato, el cambio climático está llamado a constituirse en la principal causa global de enfermedades ambientales en el siglo XXI y con posterioridad. Las mediciones de temperatura muestran que la Tierra se ha calentado a una velocidad creciente a lo largo de los últimos 50 años, tal vez más deprisa que en ningún otro período en los últimos 1.000 años. Desde 1960, la temperatura media global ha aumentado aproximadamente en 0,6 °C, registrándose los mayores incrementos en áreas terrestres comprendidas entre los 40 y los 70 grados de latitud norte. Es reseñable el hecho de que 9 de los 10 años más cálidos desde que se realizan registros meteorológicos globales se concentren en el siglo XXI. Estas elevaciones de la temperatura global han ido acompañadas de una rápida pérdida de hielo glaciar y marino, hasta el punto de que se estima que las emblemáticas imágenes de los glaciares del Parque Nacional de los Glaciares, en Montana, EE. UU., o del monte Kilimanjaro, en Tanzania, pueden desaparecer hacia el año 2025, y que el océano Glaciar Ártico quedará completamente libre de hielos en verano no después de 2040.

Más allá de las evasivas de los políticos, en el ámbito científico es generalmente aceptado el hecho de que el cambio climático es, al menos en parte, obra del hombre. El principal responsable es el aumento de la emisión a la atmósfera de gases de efecto invernadero, particularmente de dióxido de carbono (CO_2) liberado en la combustión de combustibles fósiles (fig. 9-2*A*), así como de ozono (un importante contaminante del aire, tratado más adelante) y de metano. Estos gases, junto con el vapor de agua, producen el llamado efecto invernadero, generado al absorber y reemitir la energía infrarroja radiada por la superficie de la Tierra y que, en condiciones normales, se disiparía en el espacio. Según las estimaciones, el nivel medio anual de CO_2 atmosférico a finales de 2012 (unas 391 ppm) fue el mayor de los últimos 650.000 años y, si no se produce un cambio en el comportamiento humano, se prevé que aumente hasta entre 500 y 1.200 ppm hacia el final del presente siglo, una cifra no alcanzada en el planeta en decenas de millones de años. Este incremento no solo se asocia a la mayor producción de CO_2, sino también a la deforestación y a la consiguiente reducción de la fijación de carbono por parte de las plantas.

Dependiendo de qué modelo informático se utilice, se prevé que la mayor generación de gases de efecto invernadero provoque una elevación de la temperatura global de entre 2 y 5 °C en el año 2100 (v. fig. 9-2*B*). Parte de la incertidumbre referida al alcance de ese aumento de temperatura deriva de cuestiones relacionadas con el grado en el cual las asas de retroalimentación positiva pueden exacerbar los factores generadores del proceso. Ejemplos de tales ciclos de autorrefuerzo son los incrementos de la absorción de calor superficial por pérdida del efecto de reflexión del hielo y la nieve, la mayor producción de vapor de agua debida al aumento de la evaporación de los ríos, lagos y mares que se calientan, los aumentos de emisión de CO_2 y metano por parte de la materia orgánica en el *permafrost* de las tierras árticas en fase de deshielo y por parte de los hidratos de metano submarinos, y, por

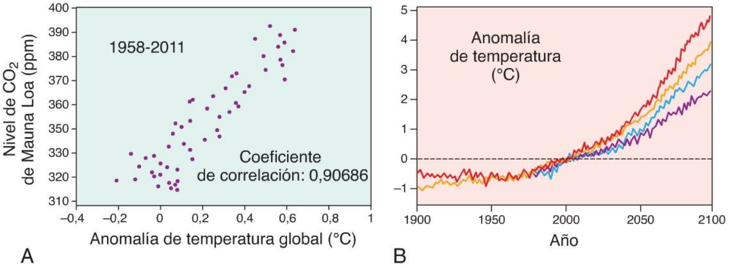


Figura 9-2 Cambio climático, pasado y futuro. **A.** Correlación de los niveles de CO_2 medidos en el observatorio de Mauna Loa, en Hawái, y tendencias de temperatura global en los últimos 50 años. La «temperatura global» para cada año dado fue deducida en el Hadley Center (Reino Unido) a partir de mediciones tomadas en más de 3.000 estaciones meteorológicas de todo el mundo. **B.** Las predicciones de temperatura aumentaron durante el siglo XXI. Diferentes gráficos informáticos predijeron elevaciones de temperatura de 2 a 5 °C para el año 2100. (**A,** por cortesía del Dr. Richard Aster, Department of Geophysics, Colorado State University, Fort Collins, Colo.)

último, el menor grado de secuestro de CO_2 en los océanos, por el menor crecimiento de organismos como las diatomeas, que actúan como sumideros de carbono. También se prevé que la mayor energía térmica en los océanos y la atmósfera incremente la variabilidad e intensidad de fenómenos meteorológicos tales como inundaciones, sequías y temporales. Otro preocupante efecto del incremento del CO_2 atmosférico es la mayor acidificación de los océanos, que puede afectar gravemente a ecosistemas marinos y pesquerías.

Las repercusiones del cambio climático sobre la salud dependerán del alcance y la rapidez de su desarrollo, la naturaleza y gravedad de sus consecuencias, y la capacidad del ser humano para mitigar los daños. No obstante, aun en el mejor de los escenarios posibles, es previsible que el fenómeno tenga importantes efectos negativos sobre la salud humana, con aumento de la incidencia de diversas patologías, como las siguientes:

- *Enfermedades cardiovasculares, cerebrovasculares y respiratorias,* todas las cuales se verán agravadas por las olas de calor y la contaminación del aire.
- *Gastroenteritis, cólera y otras enfermedades infecciosas transmitidas por alimentos y agua,* provocadas por la contaminación derivada la afectación de los suministros de agua potable y de las redes de tratamiento de aguas residuales, tras inundaciones y otras catástrofes medioambientales.
- *Enfermedades infecciosas transmitidas por vectores, como el paludismo y el dengue,* debido a los cambios en el número de vectores y en la distribución geográfica relacionada con la elevación de las temperaturas, la pérdida de cosechas y las variaciones climáticas extremas (p. ej., con mayor frecuencia e incidencia de fenómenos como El Niño).
- *Desnutrición,* causada por cambios climáticos locales que afecten a la productividad de las cosechas. Se prevé que esos cambios sean más intensos en áreas tropicales, en las que las temperaturas medias pueden hallarse ya cerca o por encima de los límites de tolerancia de los cultivos. Se ha pronosticado que, como consecuencia del cambio climático, hacia 2080 la productividad agrícola disminuirá entre un 10 y un 25% en algunos países en desarrollo.

Más allá de los efectos centrados en enfermedades específicas, se estima que el deshielo de los glaciares, particularmente en Groenlandia, combinado con la expansión térmica de los océanos en proceso de calentamiento, elevará en 2100 el nivel del mar entre 30 y 60 cm. Por otra parte, un dato ciertamente preocupante es que las temperaturas en las proximidades de la plataforma de hielo de la Antártida occidental se elevaron en 2,4 °C entre 1958 y 2010, uno de los mayores incrementos de temperatura registrados en cualquier parte del planeta durante ese período. El deshielo completo de la cubierta antártica occidental, que sin duda se producirá en siglos venideros si se mantienen las actuales tendencias, produciría una elevación adicional del nivel del mar de 5 m. Alrededor del 10% de la población mundial (unos 600 millones de personas) viven en tierras litorales bajas expuestas a riesgo de inundación, aun con los niveles más bajos de estas estimaciones. El consiguiente desplazamiento de poblaciones alterará de forma drástica la vida de las personas y la actividad comercial, generándose condiciones generadoras de inestabilidad política, guerra y pobreza, los principales «vectores» de la desnutrición, la enfermedad y la muerte.

Tanto los países en vías de desarrollo como los desarrollados sufrirán las consecuencias del cambio climático, aunque estas serán más graves en los primeros, que, hasta la fecha, han sido los que menor responsabilidad han tenido en el aumento de las emisiones de efecto invernadero. Sin embargo, esta situación está cambiando con rapidez, puesto que el crecimiento de economías como las de la India o China ha hecho que sobrepasen en este aspecto a la de EE. UU., pasando a convertirse en los principales productores mundiales de CO_2. El desafío más urgente es desarrollar recursos energéticos renovables que contengan la producción de gases de efecto invernadero.

Toxicidad de los agentes químicos y físicos

La *toxicología* se define como la ciencia de los venenos. Estudia la distribución, los efectos y los mecanismos de acción de los agentes tóxicos. Más ampliamente, incluye también el estudio de los efectos de agentes físicos como la radiación y el calor. En EE. UU. se emiten aproximadamente 4.000 millones de kg de sustancias químicas tóxicas, incluyendo 72 millones de kg de carcinógenos reconocidos. De las aproximadamente 100.000 sustancias químicas de uso comercial en EE. UU., solo se han probado experimentalmente los efectos sobre la salud de una proporción muy pequeña de ellas. Varias agencias en EE. UU. establecen los niveles permisibles de exposición a peligros ambientales conocidos (p. ej., la concentración máxima y no lesiva de monóxido de carbono en el aire o los niveles tolerables de radiación que son inocuos o «seguros»). Factores como la interacción compleja entre varios contaminantes y la edad, la predisposición genética y las diferentes sensibilidades tisulares de las personas expuestas crean variaciones amplias en la sensibilidad individual a los agentes tóxicos, limitando el valor de establecer «niveles de seguridad» rígidos para poblaciones completas. No obstante, estos niveles son útiles para estudios comparativos de los efectos de agentes perjudiciales entre poblaciones específicas y para calcular el riesgo de enfermedad en individuos expuestos en exceso.

Ahora consideramos algunos principios básicos relevantes para los efectos de las sustancias químicas y drogas tóxicas.

- La *definición de veneno* no es sencilla. Básicamente es un concepto cuantitativo estrictamente dependiente de la *dosis.* La cita de Paracelso del siglo XVI de que «todas las sustancias son venenos; la dosis exacta es la que diferencia un veneno de un remedio» es incluso más válida hoy, dada la proliferación de compuestos farmacéuticos con efectos potencialmente perjudiciales.
- *Los xenobióticos* son sustancias químicas exógenas del medio ambiente que están presentes en el aire, el agua, los alimentos y el suelo y que pueden absorberse al interior del organismo a través de inhalación, ingestión y contacto cutáneo (fig. 9-3).
- Las sustancias químicas pueden excretarse en la orina o las heces; eliminarse con el aire espirado, o pueden acumularse en el hueso, la grasa, el cerebro u otros tejidos.
- Las sustancias químicas pueden actuar en el lugar de entrada o en otras localizaciones tras su transporte a través de la sangre.
- *La mayor parte de disolventes y drogas son lipófilos,* lo que facilita su transporte en la sangre por las lipoproteínas y su penetración en las células a través de la membrana plasmática.
- La mayoría de disolventes, drogas y xenobióticos se metabolizan hasta formar productos hidrosolubles inactivos *(detoxificación), o se activan para formar metabolitos tóxicos.* Las reacciones que metabolizan los xenobióticos hasta productos no tóxicos, o que activan los xenobióticos para generar compuestos tóxicos (fig. 9-4; v. fig. 9-3) tienen lugar en dos fases. En las reacciones de *fase I,* las sustancias químicas sufren hidrólisis, oxidación o reducción. Los productos de las reacciones de fase I a menudo se metabolizan

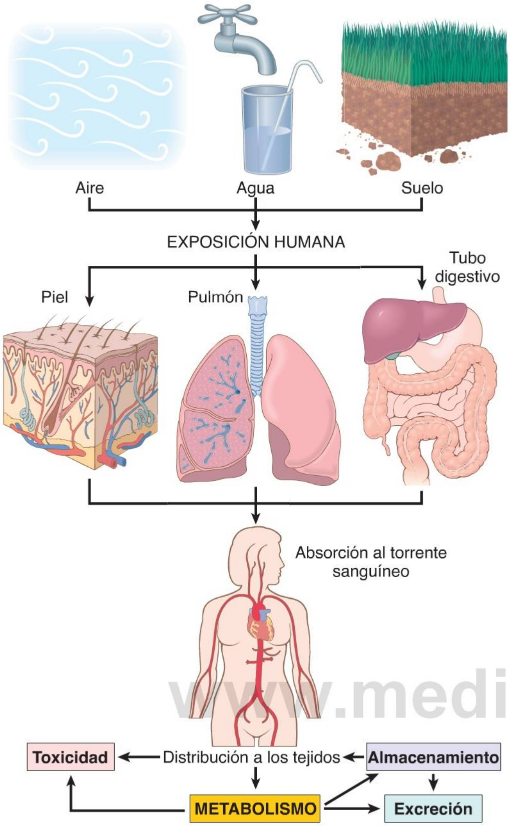


Figura 9-3 Exposición humana a contaminantes. Los contaminantes que contienen el aire, el agua y el suelo se absorben a través de los pulmones, el tubo digestivo y la piel. En el cuerpo pueden actuar en el lugar de absorción, pero generalmente son transportados a través del torrente sanguíneo a diferentes órganos, donde pueden almacenarse o metabolizarse. El metabolismo de los xenobióticos puede dar lugar a la formación de compuestos hidrosolubles que se excretan, o a la activación de la sustancia, creando un metabolito tóxico.

hasta compuestos hidrosolubles mediante las reacciones de *fase II* que incluyen glucuronidación, sulfatación, metilación y conjugación con glutatión. Los compuestos hidrosolubles se excretan fácilmente. Las enzimas que catalizan la biotransformación de los xenobióticos y las drogas se conocen como *enzimas metabolizantes de drogas*.

- El catalizador más importante de las reacciones de fase I es el *sistema enzimático del citocromo P-450 (abreviado como CYP)* localizado principalmente en el retículo endoplásmico del hígado pero presente también en la piel, los pulmones, la mucosa digestiva, y otros órganos. El CYP es una gran familia de enzimas que contienen hemo, cada una con sus correspondientes preferencias en cuanto a especificidad de sustrato. **El sistema P-450 cataliza reacciones que detoxifican los xenobióticos o, con menos frecuencia, convierte los xenobióticos en compuestos activos que causan lesión celular.** Ambos tipos de reacciones pueden producir, como subproducto, *especies reactivas del oxígeno (ERO)* que pueden causar daño celular (v. capítulo 2). Son ejemplos de activación metabólica de sustancias químicas a través de las CYP, la producción del radical libre tóxico triclorometilo a partir del tetracloruro de carbono en el hígado, y la generación de un metabolito del benzo*[a]*pireno, un carcinógeno presente en el humo de los cigarrillos, que se une al ADN. Las CYP participan en el metabolismo de un gran número de fármacos terapéuticos habituales como el paracetamol, los barbitúricos, warfarina y los anticonvulsivos, y también en el metabolismo del alcohol (que se trata más adelante).

Existe una gran variación en la actividad de las CYP entre los individuos. La variación puede ser consecuencia de polimorfismos genéticos de las CYP específicas, pero más frecuentemente se debe a la exposición a drogas o sustancias químicas que inducen o disminuyen la actividad CYP. Inductores conocidos de las CYP incluyen sustancias químicas ambientales, drogas, tabaco, alcohol y hormonas. Por el contrario, el ayuno y la inanición pueden disminuir la actividad CYP.

Los inductores CYP lo hacen mediante la unión a receptores nucleares que entonces se heterodimerizan con el receptor X de retinoico (RXR) para formar un complejo de activación transcripcional que se asocia con elementos promotores localizados en la región del extremo 5′ de los genes CYP. Los receptores nucleares que participan en las respuestas de inducción CYP incluyen el receptor de aril-hidrocarburo, los receptores activados por el proliferador de peroxisomas *(PPAR),* y dos receptores nucleares huérfanos, el receptor de androstano constitutivo (CAR) y el receptor X de pregnano (PXR).

Esta breve visión general de los mecanismos generales de toxicidad proporciona la base para tratar las enfermedades ambientales que se presentan en este capítulo.

Contaminación ambiental

Contaminación del aire

La contaminación del aire es una significativa causa de morbimortalidad en todo el mundo, particularmente en personas de riesgo con enfermedades pulmonares o cardíacas preexistentes. El aire es un bien precioso para la vida, pero también puede ser el vehículo conductor de potenciales causas de enfermedad. Los microorganismos que transporta el aire han sido mucho tiempo causas fundamentales de morbimortalidad, especialmente en los países en desarrollo. Más extensos son los contaminantes químicos y en partículas transportados por el aire, especialmente en las naciones industrializadas. Aquí consideramos estos peligros en el aire externo e interno.

Contaminación del aire externo

El aire ambiental en las naciones industrializadas está contaminado con una mezcla indeseable de contaminantes gaseosos y en partículas, más densamente en las ciudades y en la proximidad de la industria pesada. En EE. UU. la Environmental Protection Agency controla y establece las concentraciones máximas permisibles de seis contaminantes: dióxido de azufre, monóxido de carbono, ozono, dióxido de nitrógeno, plomo y materia en forma de partículas. En conjunto, estos agentes producen la bien conocida *niebla tóxica* (humo y niebla) que en ocasiones ahoga las grandes ciudades como Pekín, Los Ángeles, Houston, El Cairo, Nueva Delhi, Ciudad de México y Sao Paulo. Puede parecer que la contaminación del aire es un fenómeno moderno, pero no es así. John Evelyn escribió en 1661 que los habitantes de Londres sufrían «catarros, tisis y consunción» (bronquitis, neumonía y tuberculosis) y no respiraban «más que una neblina impura y espesa, acompañada de un vapor fuliginoso y mugriento, que los

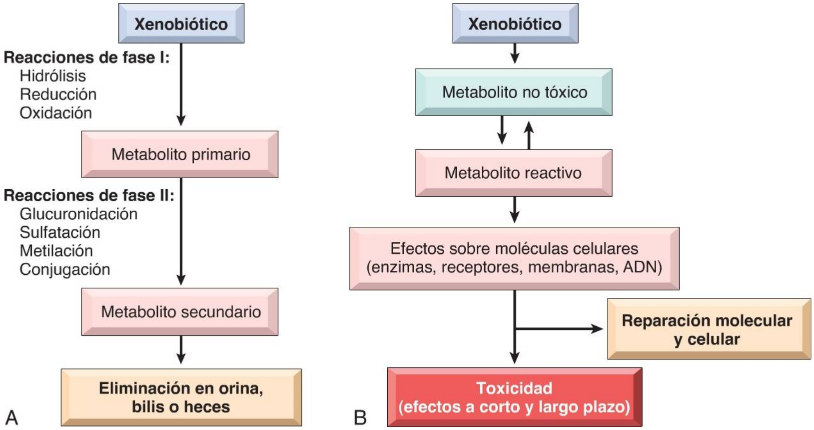


Figura 9-4 Metabolismo de los xenobióticos. **A.** Los xenobióticos pueden metabolizarse a metabolitos no tóxicos y eliminarse del cuerpo (detoxificación). **B.** El metabolismo de los xenobióticos también puede dar lugar a la formación de un metabolito reactivo que es tóxico para los componentes celulares. Si la reparación no es eficaz, se desarrollan efectos a corto y largo plazo. (Basado en Hodgson E: A Textbook of Modern Toxicology, 3rd ed. Hoboken, NJ, Wiley, 2004.)

hace propensos a mil inconvenientes detestables, corrompiendo los pulmones y trastornando todo hábito de sus cuerpos». La primera ley de control medioambiental, proclamada por Eduardo I en 1306, era sencilla en su simplicidad: «todo aquel que fuere hallado culpable de quemar carbón será decapitado». Por tanto, lo que ha cambiado en los tiempos modernos es la naturaleza y las fuentes de contaminantes del aire, y los tipos de normativas que controlan su emisión.

Aunque los pulmones se llevan la peor parte de las consecuencias adversas, los contaminantes del aire pueden afectar a muchos sistemas orgánicos. Excepto algunos comentarios sobre el tabaquismo, las enfermedades pulmonares causadas por contaminantes se tratan en el capítulo 15. Los principales efectos sobre la salud de los contaminantes externos se resumen en la tabla 9-1. Aquí tratamos el ozono, el dióxido de azufre, las partículas y el monóxido de carbono.

El *ozono* (O_3) se produce por la interacción de la radiación ultravioleta (UV) y el oxígeno (O_2) en la estratosfera y se acumula de forma natural en la llamada capa de ozono, 16 a 48 km por encima de la superficie terrestre. Esta capa protege la vida sobre la tierra al absorber la radiación UV más peligrosa emitida por el sol. En los últimos 35 años, la capa de ozono de la estratosfera ha disminuido en grosor y extensión, debido al uso generalizado de gases clorofluorocarbonados en acondicionadores de aire y refrigeradores, así como en los propelentes de los aerosoles. Cuando se liberan a la atmósfera, estos gases de dispersan hacia la estratosfera y participan en las reacciones químicas que destruyen el ozono. Debido a las corrientes de aire estratosférico predominantes, la disminución del ozono resultante ha sido mayor en las regiones polares, en especial en la Antártida, durante los meses de invierno. El reconocimiento del problema dio lugar a la firma, en 1987, del Protocolo de Montreal, un conjunto de acuerdos internacionales que aboga por la completa eliminación del uso de clorofluorocarbonos en 2020. El menor uso de estos gases en los últimos 25 años ha reducido el tamaño del «agujero» de ozono que anualmente se forma sobre la Antártida, lo que indica que este reto ambiental a escala global está siendo abordado de manera satisfactoria.

En contraste con el ozono «bueno» de la estratosfera, el ozono que se acumula en la parte baja de la atmósfera *(ozono a nivel del suelo)* es uno de los contaminantes más perniciosos del aire. El ozono a nivel del suelo es un gas que se forma por

Tabla 9-1 Efectos para la salud de los contaminantes del aire externo

Contaminante	Poblaciones de riesgo	Efectos
Ozono	Adultos y niños sanos	Disminución de la función pulmonar Aumento de reactividad de las vías respiratorias Inflamación pulmonar
	Deportistas, trabajadores al aire libre	Disminución de la capacidad de ejercicio
	Asmáticos	Aumento de hospitalizaciones
Dióxido de nitrógeno	Adultos sanos	Aumento de reactividad de las vías respiratorias
	Asmáticos	Disminución de la función pulmonar
	Niños	Aumento de infecciones respiratorias
Dióxido de azufre	Adultos sanos	Aumento de síntomas respiratorios
	Individuos con enfermedad pulmonar crónica	Aumento de mortalidad
	Asmáticos	Aumento de hospitalizaciones Disminución de la función pulmonar
Aerosoles ácidos	Adultos sanos	Alteración del aclaramiento mucociliar
	Niños	Aumento de infecciones respiratorias
	Asmáticos	Disminución de la función pulmonar Aumento de hospitalizaciones
Partículas	Niños	Aumento de infecciones respiratorias
	Individuos con enfermedad pulmonar o cardíaca crónica	Disminución de la función pulmonar
	Asmáticos	Exceso de mortalidad Aumento de ataques

Datos tomados de Bascom R, et al: Health effects of outdoor air pollution. Am J Respir Crit Care Med 153:477, 1996.

la reacción de los óxidos de nitrógeno y los compuestos orgánicos volátiles en presencia de la luz solar. Estas sustancias químicas son liberadas por las emisiones industriales y los tubos de escape de los vehículos de motor. La toxicidad del ozono está mediada en gran parte por la producción de radicales libres que lesionan las células epiteliales de las vías respiratorias y las células alveolares de tipo I, y causan la liberación de mediadores inflamatorios. Los individuos sanos expuestos al ozono experimentan inflamación de las vías respiratorias altas y síntomas leves (disminución de la función pulmonar y malestar torácico), pero la exposición es mucho más peligrosa para las personas con asma o enfisema.

Incluso unas concentraciones bajas de ozono pueden resultar perjudiciales para la función pulmonar en individuos normales cuando se mezclan con otros contaminantes del aire. Lamentablemente, los contaminantes del aire a menudo se combinan para crear un verdadero «brebaje de brujas» de ozono y otros agentes como *dióxido de azufre* y partículas. El dióxido de azufre se produce en las centrales eléctricas que queman carbón y petróleo, en la fundición del cobre y como subproducto en las fábricas de papel. Al liberarse en el aire puede convertirse en ácido sulfúrico y trióxido sulfúrico, que causan una sensación de quemazón en la nariz y la garganta, dificultad para respirar y ataques de asma en individuos susceptibles.

La materia en forma de partículas (conocida como «hollín») es una causa especialmente importante de morbimortalidad relacionada con inflamación pulmonar y efectos cardiovasculares secundarios. Según estudios realizados en grandes ciudades de EE. UU., se estima que se registra un incremento del 0,5% en la mortalidad diaria global por cada aumento de 10 mg/m^3 en las partículas de 10 µm en el aire externo, sobre todo por exacerbación de enfermedades pulmonares y cardíacas. Las partículas son emitidas por las centrales eléctricas de carbón y petróleo, por los procesos industriales que queman estos combustibles y por los tubos de escape diésel. Aunque las partículas no se han tipificado bien química ni físicamente, *las finas o ultrafinas que son menores de 10 µm de diámetro* son las más perjudiciales. Son fácilmente inhaladas hasta los alvéolos, donde son fagocitadas por macrófagos y neutrófilos, que responden liberando numerosos mediadores inflamatorios. En cambio, la exposición a partículas mayores de 10 µm de diámetro tiene menos consecuencias, porque estas partículas generalmente se eliminan en la nariz o son atrapadas por el epitelio mucociliar de las vías respiratorias.

El monóxido de carbono (CO), un asfixiante sistémico, es causa importante de muertes accidentales o por suicidio. Se trata de un gas no irritante, incoloro, insípido e inodoro producido durante cualquier proceso que dé lugar a una oxidación incompleta de hidrocarburos. Desde el punto de vista de la salud humana, la fuente ambiental más importante de CO es la combustión de materiales carbonáceos, como los de los motores de automoción, los hornos y los cigarrillos. La permanencia del CO en la atmósfera es breve, ya que es rápidamente oxidado a dióxido de carbono (CO_2). Así pues, los niveles elevados en el aire ambiental son transitorios y solo se registran en estrecha proximidad de fuentes de CO. Sin embargo, la intoxicación crónica puede ocurrir en personas que trabajan en ambientes como túneles, garajes subterráneos y peajes de carretera, con elevada exposición a emanaciones de los escapes de los automóviles. Un importante problema es su toxicidad aguda. En un garaje pequeño cerrado, la emisión promedio de un coche con el motor encendido induce coma o muerte en 5 min, y las concentraciones de CO pueden alcanzar rápidamente niveles tóxicos si se hace un uso inapropiado de generadores de gasolina (p. ej., durante los cortes de luz) o tras un incendio en una mina. El CO mata, en parte, al inducir depresión del sistema nervioso central (SNC), al parecer tan insidiosamente que las víctimas con frecuencia no son conscientes de su apremiante situación. La hemoglobina tiene una afinidad 200 veces mayor por el CO que por el oxígeno, y la carboxihemoglobina resultante no puede transportar O_2. Cuando la hemoglobina está saturada en un 20-30% por CO se desarrolla hipoxia sistémica; con una saturación del 60 al 70% son probables la pérdida de conciencia y la muerte.

MORFOLOGÍA

La intoxicación crónica por CO se desarrolla debido a que la carboxihemoglobina, una vez formada, es excepcionalmente estable. Incluso con un bajo nivel, pero persistente, de exposición a CO, la carboxihemoglobina puede aumentar hasta niveles letales en la sangre. La hipoxia de lento desarrollo puede provocar insidiosamente cambios isquémicos extensos en el sistema nervioso central; estos son particularmente marcados en los ganglios basales y los núcleos lenticulares. Al cesar la exposición al CO, el paciente generalmente se recupera, pero pueden existir secuelas neurológicas permanentes como deterioro de la memoria, la visión, la audición y el habla. El diagnóstico se hace mediante la determinación de los niveles de carboxihemoglobina en sangre.

La intoxicación aguda por CO generalmente es consecuencia de exposición accidental o intento suicida. En individuos de piel clara, **la intoxicación aguda se caracteriza por un color generalizado rojo cereza de la piel** y las mucosas resultante de los altos niveles de carboxihemoglobina. Este efecto del CO sobre el color puede hacer que no se reconozca el estado de hipoxia de la víctima (y, por otra parte, es el mismo que se aprovecha en la industria cárnica de ciertos países como EE. UU., para hacer que el aspecto de la carne parezca fresco. ¡Atención a los fraudes!). Si la muerte se produce rápidamente pueden no encontrarse cambios morfológicos; con la supervivencia más prolongada, el cerebro puede estar ligeramente edematoso, con hemorragias puntiformes y cambios neuronales inducidos por hipoxia. Los cambios morfológicos son inespecíficos y derivan de la hipoxia sistémica.

Contaminación del aire interno

A medida que «blindamos» nuestros hogares para excluir el medio ambiente, aumenta el potencial de contaminación del aire en el interior. El contaminante más frecuente es el *humo del tabaco* (comentado más tarde), pero son culpables adicionales el CO, el dióxido de nitrógeno (ambos mencionados ya como contaminantes externos) y el amianto (v. capítulo 15). Las sustancias volátiles que contienen hidrocarburos aromáticos policíclicos generados por cocinar con combustibles del petróleo y el carbón son contaminantes internos importantes en algunas regiones de China. Aquí solo se harán unos pocos comentarios acerca de otros agentes.

- El *humo de la madera,* que contiene varios óxidos de nitrógeno y partículas de carbono, es un irritante que puede predisponer a infecciones pulmonares y puede contener hidrocarburos policíclicos, que son carcinógenos importantes.
- Los *bioaerosoles* varían desde agentes microbiológicos capaces de causar enfermedades infecciosas como enfermedad del legionario, neumonía vírica y resfriado común hasta alérgenos menos amenazantes pero no obstante preocupantes derivados de caspa de mascotas, ácaros del polvo y hongos y mohos responsables de rinitis, irritación ocular y asma.
- El *radón,* un gas radiactivo derivado del uranio y ampliamente presente en el suelo y en los hogares, puede causar cáncer de pulmón en los mineros del uranio. Sin embargo, no parece que la exposición crónica a niveles bajos en el hogar aumente el riesgo de cáncer de pulmón, al menos en no fumadores.

- La exposición al *formaldehído,* utilizado en la fabricación de materiales de construcción (p. ej., armarios, muebles, adhesivos) puede ser un problema de salud en los refugiados de catástrofes medioambientales que viven en remolques poco ventilados. A concentraciones de 0,1 ppm o mayores causa dificultades respiratorias y una sensación de quemazón en los ojos y la garganta, y puede desencadenar ataques de asma. El formaldehído está clasificado como carcinógeno en el hombre y los animales.
- El llamado *síndrome del edificio enfermo* sigue siendo un problema esquivo, ya que puede ser consecuencia de la exposición a uno o más de los contaminantes internos, posiblemente debido a una mala ventilación.

CONCEPTOS CLAVE

Enfermedades ambientales y contaminación ambiental

- Las enfermedades ambientales son alteraciones causadas por exposición a agentes químicos o físicos en el medio ambiente, el lugar de trabajo o el entorno personal.
- Las sustancias químicas exógenas conocidas como *xenobióticos* penetran en el cuerpo por inhalación, ingestión o contacto con la piel, y pueden ser eliminadas o acumularse en grasa, hueso, cerebro y otros tejidos.
- Los xenobióticos se transforman en productos no tóxicos, o bien se activan para generar compuestos tóxicos, mediante una reacción en dos fases en la que participa el sistema del citocromo P-450.
- Los contaminantes del aire más frecuentes e importantes son ozono (que, en combinación con óxidos y materia en forma de partículas, constituye la llamada niebla tóxica), dióxido de azufre, aerosoles ácidos y partículas de menos de 10 µm de diámetro.
- La intoxicación por monóxido de carbono es una causa importante de muerte, accidental o por suicidio. Este gas se une a la hemoglobina con gran afinidad, induciendo asfixia sistémica y depresión del SNC.
- Diversos contaminantes, como humos, bioaerosoles, radón y formaldehído, pueden acumularse en el aire de interiores y causar la muerte.

Los metales como contaminantes medioambientales

El plomo, el mercurio, el arsénico y el cadmio son los metales pesados más frecuentemente asociados con efectos perjudiciales en el ser humano.

Plomo

El plomo es un metal fácilmente absorbible que se une a grupos sulfhidrilo en las proteínas e interfiere con el metabolismo del calcio, efectos generadores de toxicidad hematológica, esquelética, neurológica, gastrointestinal y renal. La exposición al plomo se puede producir a través del aire y de los alimentos y el agua contaminados. Durante la mayor parte del siglo XX las principales fuentes de plomo en el medio ambiente eran las pinturas caseras que contenían plomo, y la gasolina. Aunque se han establecido límites para las cantidades de plomo que contienen las pinturas domésticas y el uso de gasolina con plomo fue prohibido en EE. UU. en 1996, la contaminación por plomo sigue siendo un importante peligro para la salud, particularmente para los niños. La retirada a gran escala en 2007 de juguetes que contenían plomo alertó a la opinión pública sobre los peligros de la exposición al plomo. Hay muchas fuentes de plomo en el medio ambiente, como el de la minería, las fundiciones, las pilas y la pintura en aerosol, que constituyen peligros profesionales. Sin embargo, la *pintura descascarillada con plomo* en las casas antiguas y la contaminación del suelo representan los principales riesgos para los chiquillos. Durante los últimos 30 años la concentración media de plomo en sangre en niños preescolares en EE. UU. disminuyó desde 15 µg/dl hasta la actual de 2 µg/dl debido a las medidas de salud pública. Sin embargo, las concentraciones sanguíneas de plomo en los niños que viven en casas antiguas que contienen pintura con plomo o polvo contaminado con plomo a menudo superan los 5 µg/dl, valor a partir del cual los Centers for Disease Control and Prevention (CDC) recomiendan que se adopten medidas para limitar la exposición. Aunque actualmente el tratamiento de la intoxicación por plomo en niños es obligatorio solo cuando las concentraciones en sangre son ≥ 45 µg/dl, se cree que la *intoxicación subclínica por plomo* puede producirse en niños expuestos a concentraciones sensiblemente inferiores. Las consecuencias de la intoxicación de bajo nivel incluyen leves deficiencias intelectuales, problemas de conducta, como hiperactividad, y escasa capacidad organizativa. La intoxicación por plomo, aunque menos frecuente en adultos, ocurre principalmente como riesgo ocupacional en los que trabajan en la fabricación de pilas, pigmentos, radiadores de coche y latas. Las principales características clínicas de la intoxicación por plomo en niños y adultos se muestran en las figuras 9-5 y 9-6.

La mayor parte del plomo absorbido (80-85%) se incorpora al hueso y los dientes en desarrollo, donde compite con el calcio; su vida media en el hueso es de 20 a 30 años. Unas concentraciones elevadas de plomo causan *trastornos en el SNC* en adultos y niños, pero en adultos predomina la *neuro-*

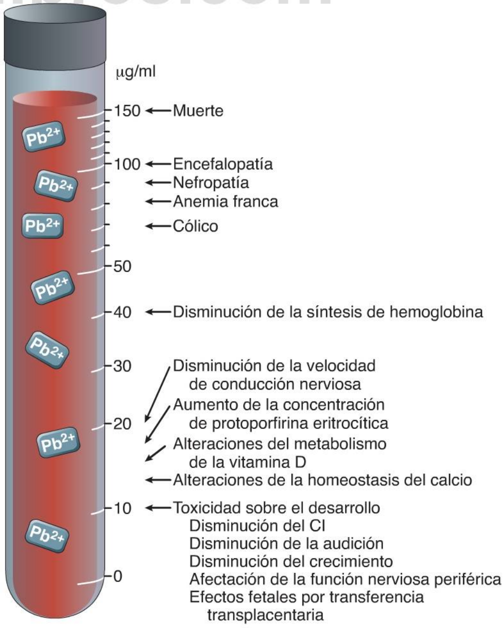


Figura 9-5 Efectos de la intoxicación por plomo en niños en relación con los parámetros sanguíneos. (Modificado de Bellinger DC, Bellinger AM: Childhood lead poisoning: the tortuous path from science to policy. J Clin Invest 116: 853; 2006.)

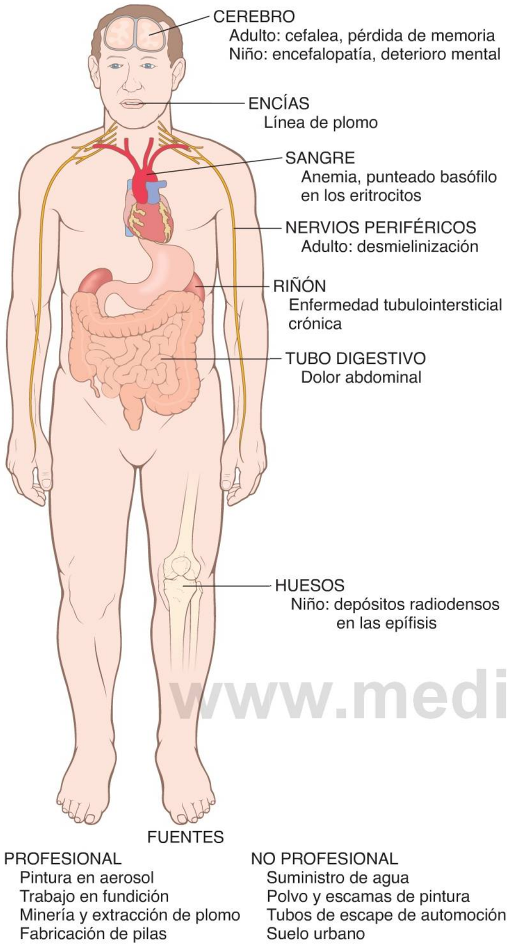


Figura 9-6 Características patológicas de la intoxicación por plomo en adultos.

patía periférica. Los niños absorben más del 50% del plomo ingerido (en comparación con ≤ 15% en adultos); la mayor absorción intestinal y la barrera hematoencefálica más permeable de los niños aumentan su susceptibilidad al daño cerebral. Los efectos neurotóxicos del plomo se atribuyen a la inhibición de neurotransmisores causada por la alteración de la homeostasia del calcio. Otros efectos de la exposición al plomo son los siguientes:

- El plomo interfiere con la remodelación normal del cartílago y las trabéculas de hueso primario en las epífisis en los niños. Esto causa un aumento de la densidad ósea que se detecta como «líneas de plomo» radiodensas (fig. 9-7; otro tipo de línea de plomo aparece en las encías como resultado de hiperpigmentación).
- El plomo inhibe la consolidación de las fracturas al incrementar la condrogenia y retrasar la mineralización del cartílago.
- El plomo inhibe la actividad de dos enzimas implicadas en la síntesis del hemo, ácido δ-aminolevulínico deshidratasa y ferroquelatasa. La ferroquelatasa cataliza la incorporación del hierro a la protoporfirina, y su inhibición produce un aumento en las concentraciones de protoporfirina. La deficiencia resultante del hemo causa varias anomalías, pero la más obvia es una *anemia microcítica hipocrómica* derivada de la supresión de la síntesis de hemoglobina.

El diagnóstico de intoxicación por plomo requiere ser consciente constantemente de su prevalencia. En los niños puede sospecharse basándose en los cambios neurológicos y conductuales, o por una anemia inexplicada con punteado basófilo en los eritrocitos. El diagnóstico definitivo requiere la detección de concentraciones sanguíneas elevadas de plomo y de protoporfirina eritrocítica libre (o unida a cinc).

MORFOLOGÍA

Las principales dianas anatómicas de la toxicidad por plomo son la médula ósea y la sangre, el sistema nervioso, el tubo digestivo y los riñones (v. fig. 9-6).

Los **cambios en la sangre y la médula ósea** aparecen de forma bastante rápida y son característicos. La inhibición de la ferroquelatasa por el plomo puede dar lugar a la aparición de algunos **sideroblastos en anillo,** precursores de los eritrocitos con mitocondrias cargadas de hierro que se detectan con una tinción de azul de Prusia. En sangre periférica el defecto en la síntesis de hemoglobina aparece como una **anemia microcítica hipocrómica** que a menudo se acompaña de **hemólisis** leve. Incluso más distintivo es el **salpicado basófilo puntiforme de los eritrocitos.**

El daño cerebral sucede con más frecuencia en los niños. Puede ser muy sutil, produciendo disfunción leve, o puede ser masivo y mortal. En los niños pequeños se ha descrito afectación sensitiva, motora, intelectual y psicológica, incluyendo disminución del CI, problemas de aprendizaje, retraso del desarrollo psicomotor, ceguera y, en casos más graves, psicosis, crisis comiciales y coma (v. fig. 9-5). La toxicidad por plomo en la madre puede afectar al desarrollo cerebral

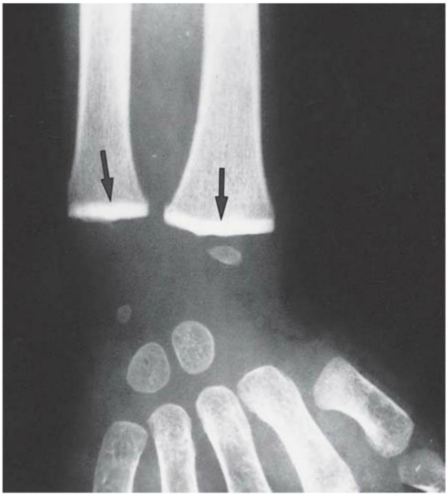


Figura 9-7 Intoxicación por plomo. La afectación de la remodelación del cartílago calcificado en las epífisis *(flechas)* de la muñeca ha causado un marcado incremento de su radiodensidad, de modo que son tan radiopacas como el hueso cortical. (Por cortesía de G. W. Dietz, Department of Radiology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, Texas.)

en el feto. Los cambios anatómicos subyacentes a las deficiencias funcionales más sutiles están mal definidos, pero existe preocupación en cuanto a que algunos de los defectos pueden ser permanentes. En el extremo más grave del espectro existe edema cerebral marcado, desmielinización de la sustancia blanca cerebral y cerebelosa y necrosis de neuronas corticales, acompañados de una proliferación astrocítica difusa. En los adultos el SNC con frecuencia está menos afectado, pero frecuentemente aparece una **neuropatía desmielinizante periférica** que típicamente afecta los nervios motores de los músculos más frecuentemente utilizados. Por ello los músculos extensores de la muñeca y los dedos a menudo son los primeros en afectarse (causando mano caída), seguidos por parálisis de los músculos peroneos (causando pie caído).

El **tubo digestivo** también es una fuente principal de manifestaciones clínicas. El «cólico» de plomo se caracteriza por dolor abdominal extremadamente severo, mal localizado.

Los **riñones** pueden desarrollar lesión de los túbulos proximales asociada a inclusiones intranucleares constituidas por agregados de proteínas. La lesión renal crónica conduce finalmente a fibrosis intersticial y posiblemente insuficiencia renal. La disminución de excreción de ácido úrico puede conducir a gota («gota saturnina»).

Mercurio

Al igual que el plomo, el mercurio se une a grupos sulfhidrilo en ciertas proteínas con elevada afinidad, induciendo lesión en el SNC y el riñón. El mercurio ha tenido muchos usos a lo largo de la historia, por ejemplo como pigmento en las pinturas rupestres, cosmético, remedio para la sífilis y como componente de los diuréticos. Los alquimistas intentaron (sin mucho éxito) producir oro a partir del mercurio. La intoxicación por inhalación de vapores de mercurio ha sido reconocida durante mucho tiempo y se asocia con temblor, gingivitis y conducta anormal, como la representada por el sombrerero loco de *Alicia en el País de las Maravillas*. Existen tres formas de mercurio: mercurio metálico (también denominado mercurio elemental), compuestos de mercurio inorgánico (sobre todo cloruro de mercurio) y mercurio orgánico (principalmente metilmercurio). Hoy día, las principales fuentes de exposición al mercurio son el pescado contaminado (metilmercurio) y los vapores de mercurio liberados del mercurio metálico de las amalgamas dentarias, un posible riesgo profesional para los trabajadores dentales. En algunas áreas del mundo, el mercurio usado en la minería del oro ha contaminado los ríos y arroyos.

El mercurio inorgánico de la desgasificación natural de la corteza terrestre o de la contaminación industrial es convertido en compuestos orgánicos como metilmercurio por las bacterias. El metilmercurio entra en la cadena alimentaria y en los peces carnívoros, como el pez espada, el tiburón y la anjova, puede alcanzar concentraciones un millón de veces superiores a las del agua circundante. Los desastres causados por el consumo de pescado contaminado por la liberación de metilmercurio de origen industrial en la Bahía de Minamata y en el Río Agano en Japón causaron una extensa morbimortalidad. La exposición aguda a través del consumo de pan hecho de cereales tratados con fungicidas de metilmercurio en Irak en 1971 produjo cientos de muertes y miles de hospitalizaciones. Los trastornos médicos asociados con el episodio de Minamata llegaron a conocerse como *enfermedad de Minamata* e incluyen parálisis cerebral, sordera, ceguera, retraso metal y defectos graves del SNC en niños expuestos dentro del útero. Por razones poco claras, *el cerebro en desarrollo es extremadamente sensible al metilmercurio.* La liposolubilidad del metilmercurio y el mercurio metálico facilita su acumulación en el cerebro, alterando las funciones neuromotoras, cognitivas y conductuales. El glutatión intracelular, que actúa como donante de sulfhidrilo, es el principal mecanismo protector contra el daño inducido por el mercurio en el SNC y el riñón.

Las centrales eléctricas y otras industrias continúan liberando mercurio en el medio ambiente, y existen serias preocupaciones acerca de los efectos de la exposición crónica a concentraciones bajas de metilmercurio en el suministro alimentario. Para proteger contra el potencial daño cerebral fetal, los CDC han recomendado que las mujeres gestantes eviten el consumo de pescado que se sabe que contiene niveles altos de mercurio.

Arsénico

Las sales de arsénico interfieren en diversos aspectos del metabolismo celular, originando efectos tóxicos que son más patentes en el tubo digestivo, el sistema nervioso, la piel y el corazón. El arsénico era el veneno de elección en la Italia del Renacimiento y los miembros de las familias Borgia y Medici eran practicantes muy expertos en este arte. Debido a la preferencia de su utilización como arma homicida entre las familias reales, el arsénico se ha llamado «el veneno de los reyes y el rey de los venenos». El envenenamiento deliberado por arsénico es extremadamente raro hoy, pero la exposición al arsénico es un importante problema de salud en muchas áreas del mundo. El arsénico se encuentra de forma natural en los suelos y en el agua y se utiliza en productos como conservantes de la madera, así como en herbicidas y otros productos agrícolas. Puede liberarse al medio ambiente desde las minas e industrias de fundición. El arsénico está presente en la medicina natural china e india, y el trióxido de arsénico es un tratamiento de primera línea para la leucemia promielocítica aguda (v. capítulo 7). Existen elevadas concentraciones de arsénico inorgánico en el agua subterránea en países como Bangladesh, Chile y China. Entre 35 y 77 millones de personas en Bangladesh beben agua contaminada por arsénico, constituyendo uno de los mayores riesgos de cáncer medioambiental nunca encontrado.

Las formas más tóxicas del arsénico son los compuestos trivalentes trióxido de arsénico, arsenito de sodio y tricloruro de arsénico. Si se ingiere en grandes cantidades, el arsénico causa efectos tóxicos en el *sistema digestivo, cardiovascular y nervioso central* que a menudo son mortales. Estos efectos pueden atribuirse, en parte, a la interferencia con la fosforilación oxidativa mitocondrial, ya que el arsénico trivalente puede reemplazar a los fosfatos en el trifosfato de adenosina. Sin embargo, el arsénico también ejerce efectos pleiotrópicos sobre la actividad de otras muchas enzimas y otros canales iónicos, lo que contribuye también al desarrollo de determinadas consecuencias tóxicas.

- Los *efectos neurológicos* generalmente aparecen 2 a 8 semanas después de la exposición y constan de una neuropatía sensitivomotora que causa parestesias, entumecimiento y dolor.
- La exposición crónica a arsénico causa *cambios cutáneos* consistentes en hiperpigmentación e hiperqueratosis.
- La consecuencia más grave de la exposición crónica es el *aumento de riesgo para el desarrollo de cánceres,* en particular de pulmones, vejiga y piel. en casi todos los tejidos, pero particularmente en los pulmones y la piel. Los tumores cutáneos inducidos por arsénico difieren de los inducidos por la luz solar; a menudo son múltiples y generalmente aparecen en las palmas y las plantas. Los mecanismos de la carcinogenia por arsénico en la piel y en el pulmón no han sido dilucidados, pero pueden implicar defectos en los mecanismos de reparación de la escisión de nucleótidos que protegen contra el daño del ADN.

- Por último, hay estudios que sugieren que la exposición crónica al arsénico en el agua de bebida también puede causar enfermedad respiratoria no maligna.

Cadmio

El cadmio es tóxico sobre todo para riñones y pulmones, mediante mecanismos inciertos que, a veces, implican aumento de la producción de especies reactivas del oxígeno. En contraste con los otros metales comentados en esta sección, la toxicidad por cadmio es un problema relativamente moderno. Es un contaminante ocupacional y medioambiental generado por la minería, la galvanización y la producción de pilas de níquel-cadmio, que generalmente se desechan con los residuos domiciliarios. El cadmio puede contaminar el suelo y las plantas directamente o a través de los fertilizantes y el agua de riego. Los alimentos son la fuente más importante de exposición a cadmio para la población general. Sus efectos tóxicos requieren captación por las células a través de transportadores como ZIP8, que normalmente actúa como transportador del cinc.

Los principales efectos tóxicos del exceso de cadmio asumen la forma de *enfermedad pulmonar obstructiva* causada por necrosis de las células epiteliales alveolares, y de *lesión tubular renal,* que, en ocasiones, evoluciona a *nefropatía terminal.* Un estudio completado en 2008 puso de manifiesto que el 5% de la población de EE. UU. de 20 años o más presentaba concentraciones urinarias de cadmio potencialmente causantes de lesiones renales leves y pérdida de calcio. La exposición al cadmio también puede causar anomalías esqueléticas asociadas con la pérdida de calcio. El agua que contiene cadmio usada para regar los campos de arroz en Japón causó una enfermedad en mujeres posmenopáusicas conocida como *«itai-itai»* (ay-ay), una combinación de osteoporosis y osteomalacia asociada con enfermedad renal. Por último, la exposición a cadmio también se asocia a un riesgo elevado de cáncer de pulmón, que se ha demostrado en trabajadores expuestos profesionalmente y en poblaciones que viven cerca de fundiciones de cinc. El cadmio no es directamente genotóxico y más probablemente produce daño del ADN a través de la generación de especies reactivas del oxígeno (v. capítulo 2).

CONCEPTOS CLAVE

Efectos tóxicos de los metales pesados

- Plomo, mercurio, arsénico y cadmio son los metales pesados más habitualmente asociados a efectos tóxicos en humanos.
- Los niños absorben más plomo por ingestión que los adultos. La principal fuente de exposición infantil es la pintura que contiene plomo de casas antiguas.
- El exceso de plomo causa trastornos del SNC en niños y neuropatía periférica en adultos. También interfiere con la remodelación del cartílago y produce anemia por afectación de la síntesis de hemoglobina.
- La principal fuente de exposición al mercurio es el pescado contaminado. El cerebro en desarrollo es muy sensible al metilmercurio, que se acumula en el SNC.
- La exposición del feto a concentraciones intrauterinas altas de mercurio puede inducir la enfermedad de Minamata, caracterizada por parálisis cerebral, sordera y ceguera.
- El arsénico se encuentra de manera natural en los suelos y el agua, y es un componente de ciertos conservantes de la madera y herbicidas. El exceso de arsénico interfiere con la fosforilación oxidativa mitocondrial y con la función de numerosas proteínas. Causa efectos tóxicos en el tubo digestivo, SNC y aparato cardiovascular. La exposición a largo plazo provoca lesiones cutáneas y carcinomas.
- El cadmio de las pilas de níquel-cadmio y los fertilizantes químicos puede contaminar los suelos. El exceso de cadmio produce enfermedad pulmonar obstructiva y lesión renal.

Riesgos profesionales para la salud: exposición industrial y agrícola

En EE. UU. se producen anualmente más de 10 millones de lesiones profesionales y aproximadamente 65.000 mueren como consecuencia de accidentes y enfermedades relacionados con el trabajo. Los accidentes laborales son el mayor problema de salud laboral en los países en desarrollo, mientras que las enfermedades laborales son más frecuentes en los países industrializados. La exposición industrial a agentes tóxicos es tan variada como las propias industrias. Varían desde una mera irritación de la mucosa respiratoria por gases de formaldehído o amoníaco, hasta cáncer de pulmón inducido por la exposición en minas de amianto, arsénico o uranio, y hasta leucemia causada por exposición crónica al benceno. Las enfermedades humanas asociadas con exposición profesional se enumeran en la tabla 9-2. A continuación, se muestran ejemplos de agentes importantes que contribuyen a las enfermedades profesionales. La toxicidad causada por metales se ha comentado anteriormente en este capítulo.

- Los *disolventes orgánicos* se utilizan ampliamente en cantidades inmensas en todo el mundo. Algunos, como el *cloroformo y el tetracloruro de carbono,* se encuentran en agentes desengrasantes y de limpieza en seco y en disolventes de pintura. La exposición aguda a cantidades elevadas de vapores de estos agentes puede causar mareo y confusión, conduciendo a depresión del SNC e incluso coma. Las concentraciones más bajas resultan tóxicas para el hígado y los riñones. La exposición ocupacional al *benceno* y al *1,3-butadieno* en trabajadores del caucho incrementa el riesgo de leucemia. El benceno se oxida por la CYP2E1 hepática hasta metabolitos tóxicos que alteran la diferenciación de las células hematopoyéticas en la médula ósea, conduciendo a aplasia medular dependiente de la dosis y a un riesgo aumentado de leucemia mieloide aguda.
- Los *hidrocarburos policíclicos* pueden liberarse durante la combustión de los combustibles fósiles, particularmente cuando se queman carbón y gasolina a altas temperaturas (p. ej., en las fundiciones de acero), y también están presentes en el alquitrán y el hollín (Pott identificó el hollín como causa de cánceres escrotales en los deshollinadores en 1775; v. capítulo 7). Los hidrocarburos policíclicos están entre los carcinógenos más potentes, y la exposición industrial se ha implicado en el desarrollo de cáncer de pulmón y vejiga.
- *Organoclorados.* Los organoclorados (y compuestos orgánicos halogenados en general) son productos lipófilos sintéticos que resisten la degradación. Los organoclorados importantes utilizados como pesticidas incluyen *DDT (diclorodifeniltricloroetano),* lindano, aldrín y dieldrín. Los organoclorados no pesticidas incluyen los *bifenilos policlorados (BPC) y la dioxina* (TCDD; 2,3,7,8-tetraclorodibenzo-*p*-dioxina). El DDT se prohibió en EE. UU. en 1973, pero una minoría considerable de la población del país aún presenta concentraciones detectables de *p, p′*-DDE, un metabolito del DDT de larga duración. El DDT está en la lista de insectici-

Tabla 9-2 Enfermedades humanas asociadas con exposición profesional

Órgano/sistema	Efecto	Tóxico
Sistema cardiovascular	Cardiopatía	Monóxido de carbono, plomo, disolventes, cobalto, cadmio
Sistema respiratorio	Cáncer nasal	Alcohol isopropílico, polvo de madera
	Cáncer pulmonar	Radón, amianto, sílice, bis(clorometil)éter, níquel, arsénico, cromo, gas mostaza, uranio
	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	Polvo de cereales, polvo de carbón, cadmio
	Hipersensibilidad	Berilio, isocianatos
	Irritación	Amoníaco, óxidos de azufre, formaldehído
	Fibrosis	Sílice, amianto, cobalto
Sistema nervioso	Neuropatías periféricas	Disolventes, acrilamida, metilcloruro, mercurio, plomo, arsénico, DDT
	Marcha atáxica	Clordano, tolueno, acrilamida, mercurio
	Depresión del sistema nervioso central	Alcoholes, cetonas, aldehídos, disolventes
	Cataratas	Radiación ultravioleta
Sistema urinario	Toxicidad	Mercurio, plomo, éteres de glicol, disolventes
	Cáncer de vejiga	Naftilaminas, 4-aminobifenilo, bencidina, productos del caucho
Sistema reproductor	Infertilidad masculina	Plomo, plastificantes de ftalato, cadmio
	Infertilidad femenina/mortinatos	Plomo, mercurio
	Teratogenia	Mercurio, bifenilos policlorados
Sistema hematopoyético	Leucemia	Benceno
Piel	Foliculitis y dermatosis acneiforme	Bifenilos policlorados, dioxinas, herbicidas
	Cáncer	Radiación ultravioleta
Tubo digestivo	Angiosarcoma hepático	Cloruro de vinilo

Datos tomados de Leigh JP, et al: Occupational injury and illness in the United States. Estimates of costs, morbidity, and mortality, Arch Intern Med 157:1557, 1997; Mitchell FL: Hazardous waste. In Rom WN (ed): Environmental and Occupational Medicine, 2nd ed. Boston, Little, Brown, 1992, p 1275; y Levi PE: Classes of toxic chemicals. In Hodgson E, Levi PE (eds): A Textbook of Modern Toxicology. Stamford, CT, Appleton & Lange, 1997, p 229.

das recomendados para uso en interiores en áreas en las que el paludismo es endémico. Los BPC (también prohibidos), la dioxina y los PBDE (difeniléteres polibromados utilizados como retardantes de llama) también son detectables en una sustancial proporción de la población de EE. UU. La mayoría de los organoclorados alteran el equilibrio hormonal y tienen actividad antiestrogénica o antiandrogénica.

- *Las dioxinas y los BPC* pueden causar trastornos cutáneos como foliculitis y dermatosis conocidas como *cloracné* que se caracteriza por acné, formación de quistes, hiperpigmentación e hiperqueratosis, generalmente alrededor de la cara y detrás de las orejas. Estas toxinas también pueden causar anomalías en el hígado y el SNC. Debido a que los BPC inducen las CYP, los trabajadores expuestos a estas sustancias pueden mostrar un metabolismo anormal de los fármacos. Las catástrofes medioambientales en Japón y China a finales de los sesenta causadas por el consumo de aceite de arroz contaminado por BPC durante su producción envenenaron aproximadamente a 2.000 personas en cada episodio. La manifestación principal de la enfermedad (*yusho* en Japón; *yu-cheng* en China) fue cloracné e hiperpigmentación de la piel y las uñas. Los aficionados a las intrigas políticas recordarán a Viktor Yushenko, antiguo presidente de Ucrania, envenenado con dioxinas y que sufrió una grave desfiguración como consecuencia de ello.
- La inhalación de polvos minerales causa enfermedades pulmonares crónicas no neoplásicas conocidas como *neumoconiosis.* Este término también incluye enfermedades inducidas por partículas orgánicas e inorgánicas, y enfermedades pulmonares no neoplásicas inducidas por los gases y vapores químicos. Las neumoconiosis más frecuentes están causadas por la exposición a *polvo de carbón* (p. ej., en la minería del carbón de antracita), *sílice* (p. ej., chorros de arena, cantería), *amianto* (p. ej., minería, fabricación, trabajos de aislamiento), y *berilio* (p. ej., minería, fabricación). La exposición a estos agentes casi siempre ocurre en el lugar de trabajo. Sin embargo, el aumento del riesgo de cáncer como consecuencia de la exposición al amianto se extiende a los miembros de la familia de los trabajadores del amianto y a otros individuos expuestos fuera del lugar de trabajo. Las neumoconiosis y su patogenia se tratan en el capítulo 15.
- La exposición al *cloruro de vinilo* utilizado en la síntesis de resinas de polivinilo conduce al desarrollo de angiosarcoma del hígado, un tipo infrecuente de tumor hepático.
- El *bisfenol A* (BPA) se usa en la síntesis de plásticos policarbonados para envases de alimentos y agua, y de resinas epoxi que forman parte de los revestimientos de la mayoría de las botellas y latas de productos alimentarios. En consecuencia, la exposición a él es virtualmente ubicua en humanos. Durante mucho tiempo, el BPA ha sido conocido como interruptor endocrino. Varios grandes estudios retrospectivos han vinculado las concentraciones elevadas de BPA en orina a cardiopatía en poblaciones adultas. Además, los lactantes que beben de envases que contienen BPA pueden ser particularmente sensibles a sus efectos endocrinos. En 2010, Canadá fue el primer país en catalogar el BPA como sustancia tóxica y los principales fabricantes del país de biberones y tazas para bebés dejaron de utilizarlo en los procesos de fabricación. El alcance de los riesgos que el BPA plantea para la salud humana es, no obstante, objeto de controversia y requiere estudios más profundos.

Efectos del tabaco

Fumar es la causa de muerte más fácilmente prevenible en los seres humanos. El principal culpable es fumar cigarrillos, pero otros productos del tabaco (p. ej., rapé, tabaco para mascar) también es perjudicial para la salud y una causa importante de cáncer oral. El uso de productos del tabaco no solo crea riesgos personales, sino que la inhalación pasiva de tabaco del medio ambiente (*«fumar pasivamente»*) puede causar cáncer de pulmón en no fumadores. Dos tercios de los fumadores viven en 10 países, encabezados por China, que repre-

senta cerca del 30%, e India con aproximadamente el 10%, seguidos por Indonesia, Rusia, EE. UU., Japón, Brasil, Bangladesh, Alemania y Turquía. Solo en EE.UU., el tabaco es responsable de más de más de 400.000 muertes al año, un tercio de las cuales son atribuibles a cáncer de pulmón. En realidad, el tabaco es la principal causa exógena de cáncer humano y de un 90% de los casos de cáncer de pulmón.

De 1998 a 2007, en EE. UU., la incidencia del consumo de tabaco se redujo modestamente, pero esa tendencia no se mantuvo y alrededor del 20% de los adultos continúan fumando. Más grave es el hecho de que el país más poblado del mundo, China, se haya convertido en el principal productor y consumidor de cigarrillos. China tiene unos 350 millones de fumadores, que, en conjunto, consumen en torno al 33% de los cigarrillos que se fuman en el mundo. Se estima que en ese país mueren al año más de un millón de personas por enfermedades relacionadas con el tabaco. La proyección de estas cifras indica que, en 2050, las muertes anuales en este contexto ascenderán a ocho millones. En todo el mundo, el consumo de cigarrillos provoca más de cuatro millones de muertes anuales, sobre todo por enfermedad cardiovascular, distintos tipos de cáncer y problemas respiratorios crónicos. Se prevé que en torno a 2020 esta cifra se duplique, siendo el aumento más significativo en los países en desarrollo. De las personas actualmente con vida, se estima que unos 500 millones morirán por afecciones relacionadas con el tabaco.

El tabaco disminuye la supervivencia global por efectos dependientes de la dosis, a menudo expresados en paquetes/año, término que corresponde al promedio de cajetillas de cigarrillos fumadas al día multiplicadas por el número de años de consumo. Los efectos acumulados del tabaquismo con el tiempo resultan sorprendentes. Por ejemplo, mientras que el 75% de los no fumadores viven a los 70 años, solo el 50% de los fumadores superan esa edad (fig. 9-8). La única buena noticia es que dejar de fumar reduce notablemente, en 5 años, la mortalidad global y el riesgo de muerte por enfermedades cardiovasculares. La mortalidad por cáncer de pulmón disminuye en un 21% en 5 años, pero el exceso de riesgo persiste 30 años.

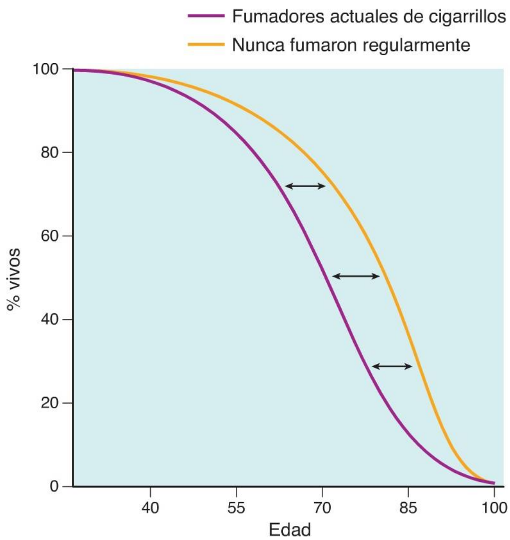


Figura 9-8 Efectos del tabaquismo sobre la supervivencia. El estudio comparaba las tasas de muerte específicas por edad para fumadores actuales de cigarrillos con la de individuos que nunca fumaron regularmente (British Doctors Study). Determinada a la edad de 75 años, la diferencia en la supervivencia entre fumadores y no fumadores es de 7,5 años. (Modificado de Stewart BW, Kleihues P (eds): World Cancer Report. Lyon, IARC Press, 2003.)

Tabla 9-3 Efectos de constituyentes seleccionados del humo del tabaco

Sustancia	Efecto
Alquitrán	Carcinogenia
Hidrocarburos aromáticos policíclicos	Carcinogenia
Nicotina	Estimulación y depresión ganglionar; promoción tumoral
Fenol	Promoción tumoral; irritación de la mucosa
Benzopireno	Carcinogenia
Monóxido de carbono	Deterioro del transporte y la utilización del oxígeno
Formaldehído	Toxicidad para los cilios; irritación de la mucosa
Óxidos de nitrógeno	Toxicidad para los cilios; irritación de la mucosa
Nitrosamina	Carcinogenia

El número de sustancias químicas potencialmente nocivas en el humo del tabaco es extraordinario. El tabaco contiene entre 2.000 y 4.000 sustancias, y más de 60 de ellas se han identificado como carcinógenos. La tabla 9-3 proporciona solo una lista parcial e incluye varios tipos de lesiones producidas por estos agentes. La *nicotina,* un alcaloide presente en las hojas del tabaco, no es una causa directa de enfermedades relacionadas con el tabaco, pero es muy adictiva. Sin ella, sería fácil para los fumadores abandonar el hábito. La nicotina se une a los receptores nicotínicos de acetilcolina en el cerebro y estimula la liberación de catecolaminas por las neuronas simpáticas. Esta actividad es la responsable de los efectos agudos del consumo de tabaco, por ejemplo, la elevación de la frecuencia cardíaca, la presión arterial, y la contractilidad y el gasto cardíacos.

Tabaquismo y cáncer de pulmón. Las sustancias del humo tienen un efecto irritante directo sobre la mucosa traqueobronquial, produciendo *inflamación* y *aumento de la producción de moco (bronquitis).* Fumar cigarrillos también produce el reclutamiento de leucocitos hacia el pulmón, con aumento de producción local de elastasa y la consiguiente lesión del tejido pulmonar, conduciendo a *enfisema.* Los componentes del humo del cigarrillo, particularmente *hidrocarburos policíclicos y nitrosaminas* (tabla 9-4) son carcinógenos potentes en animales y están directamente implicados en el desarrollo de cáncer de pulmón en el ser humano (v. capítulo 15). Las CYP (enzi-

Tabla 9-4 Carcinógenos específicos de órganos del humo del tabaco

Órgano	Carcinógeno
Pulmón, laringe	Hidrocarburos aromáticos policíclicos 4-(metilnitrosamino)-1-(3-piridil)-1-butanona (NNK) Polonio 210
Esófago	*N'*-nitrosonornicotina (NNN)
Páncreas	NNK
Vejiga	4-aminobifenil, 2-naftilamina
Cavidad oral (fumado)	Hidrocarburos aromáticos policíclicos, NNK, NNN
Cavidad oral (aspirado)	NNK, NNN, polonio 210

Datos tomados de Szczesny LB, Holbrook JH: Cigarette smoking. In Rom WH (ed): Environmental and Occupational Medicine, 2nd ed. Boston, Little, Brown, 1992, p 1211.

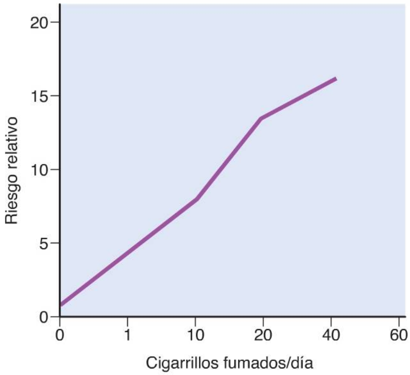


Figura 9-9 El riesgo de cáncer de pulmón está determinado por el número de cigarrillos fumados. (Modificado de Stewart BW, Kleihues P (eds): World Cancer Report. Lyon, IARC Press, 2003.)

mas de fase I del citocromo P-450) y las enzimas de fase II aumentan la hidrosolubilidad de los carcinógenos, facilitando su excreción. Sin embargo, algunos intermediarios producidos por las CYP son electrófilos y forman aductos de ADN. Si estos aductos persisten, pueden causar mutaciones de oncogenes y genes supresores tumorales (v. capítulo 7). De manera reveladora, la secuenciación profunda de los genomas de los cánceres de pulmón que afectan a fumadores ha puesto de manifiesto la presencia de miles de mutaciones de un tipo que es producido por el humo del tabaco en contextos experimentales. El riesgo de desarrollo de cáncer de pulmón se relaciona con el número de paquetes/año o de cigarrillos fumados al día (fig. 9-9). Además, fumar incrementa el riesgo de otras influencias carcinógenas. Esto se confirma si se recuerda que la incidencia de carcinomas de pulmón es 10 veces mayor en trabajadores del amianto y mineros del uranio que fuman comparados con los que no lo hacen y la interacción entre el consumo de tabaco y alcohol en el desarrollo de cánceres orales (fig. 9-10).

Tabaquismo y otras enfermedades. Además de con el cáncer de pulmón, el consumo de tabaco se relaciona con otros muchos trastornos malignos y no malignos que afectan a diversos sistemas orgánicos (fig. 9-11).

- Fumar cigarrillos está asociado a los cánceres de *esófago, páncreas, vejiga, riñón, cuello uterino* y *médula ósea.*
- El daño que generan las patologías no malignas asociadas a consumo de tabaco es aún más devastador. Las enfermedades más habituales causadas por el consumo de cigarrillos afectan al pulmón y son el *enfisema,* la *bronquitis crónica* y la *enfermedad pulmonar obstructiva crónica,* tratados en el capítulo 15.
- Fumar cigarrillos también está fuertemente ligado al desarrollo de *ateroesclerosis* y su principal complicación, el *infarto de miocardio.* Los mecanismos causales probablemente se relacionan con varios factores, incluyendo aumento de la agregación plaquetaria, disminución del aporte de oxígeno al miocardio (debido a que una enfermedad pulmonar significativa va pareja con hipoxia relacionada con el contenido de CO en el humo del cigarrillo) acompañada de un aumento de la demanda de oxígeno, y una disminución del umbral para fibrilación ventricular. Fumar tiene un efecto multiplicativo sobre la incidencia de infarto de miocardio cuando se combina con hipertensión e hipercolesterolemia.
- Además de afectar negativamente al fumador, el consumo de tabaco también perjudica al feto en desarrollo. El tabaquismo materno incrementa el riesgo de *abortos espontáneos* y *nacimientos pretérmino* y da lugar a *retraso del crecimiento intrauterino* (v. capítulo 10). El peso al nacimiento de los lactantes nacidos de madres que dejaron de fumar antes de la gestación, sin embargo, es normal.
- La exposición al *humo del tabaco medioambiental (inhalación pasiva del humo)* se asocia con algunos de los efectos perjudiciales que derivan de fumar activamente. Se calcula que el riesgo relativo de cáncer de pulmón en no fumadores expuestos al humo ambiental es aproximadamente 1,3 veces mayor que en no fumadores que no están expuestos al humo. En EE. UU. unas 3.000 muertes anuales por cáncer de pulmón en no fumadores por encima de los 35 años de edad pueden atribuirse al humo del tabaco ambiental. Incluso más llamativo es el aumento de riesgo de ateroesclerosis coronaria e infarto de miocardio mortal. Los estudios comunican que cada año 30.000 a 60.000 muertes cardíacas en EE. UU. se asocian a la exposición pasiva al humo. La inhalación pasiva del humo en no fumadores puede estimarse determinando las concentraciones sanguíneas de *cotinina,* un metabolito de la nicotina. Entre 1999 y 2008, la prevalencia de las concentraciones elevadas de cotinina en no fumadores en EE. UU. se redujo de un 52 a un 40% gracias a la prohibición de fumar en espacios públicos, aunque la exposición al humo del tabaco en el domicilio continúa siendo un importante problema de salud pública, en especial para niños que pueden desarrollar patologías respiratorias y asma.

Es evidente que el transitorio placer de fumar implica el pago de un alto precio a largo plazo. Un nuevo elemento que

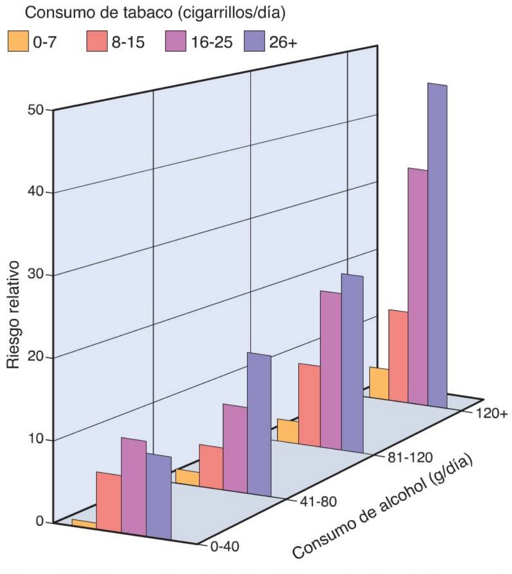


Figura 9-10 Incremento multiplicativo del riesgo de cáncer laríngeo por la interacción entre el tabaquismo y el consumo de alcohol. (Modificado de Stewart BW, Kleihues P (eds): World Cancer Report. Lyon, IARC Press, 2003.)

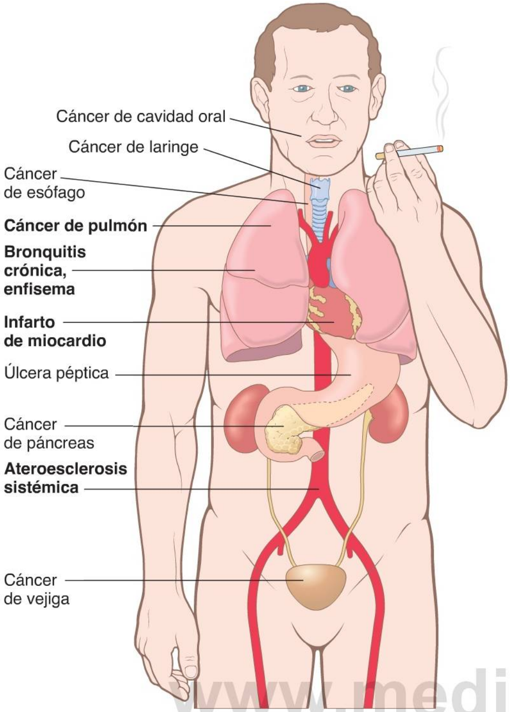


Figura 9-11 Resumen de los efectos adversos del tabaquismo: los que son más frecuentes están en negrita.

hay que considerar en este contexto son los cigarrillos electrónicos, dispositivos que simulan el consumo de tabaco, emitiendo nicotina vaporizada y saborizantes, y que están adquiriendo una popularidad creciente. No obstante, hasta 2013, la OMS no había indicado si estos dispositivos ayudan a los fumadores a abandonar su hábito o pueden tener efectos perjudiciales para la salud por sí mismos.

CONCEPTOS CLAVE

Efectos del tabaco sobre la salud

- El consumo de tabaco es la causa evitable de muerte de mayor prevalencia en humanos.
- El humo del tabaco contiene más de 2.000 compuestos. Entre ellos se cuentan la nicotina, responsable de la adicción en el tabaquismo, y potentes carcinógenos, sobre todo hidrocarburos aromáticos policíclicos, nitrosaminas y aminas aromáticas.
- Alrededor del 90% de los cánceres de pulmón se desarrollan en fumadores. El consumo de tabaco también se asocia a mayor riesgo de cáncer en la cavidad oral, laringe, esófago, estómago, vejiga y riñón, así como de ciertas formas de leucemia. La interrupción del consumo reduce el riesgo de cáncer de pulmón.
- El uso de tabaco sin humo (tabaco para mascar, etc.) es una importante causa de cáncer de boca. El consumo de tabaco interactúa con el alcohol, multiplicando el riesgo de cáncer oral, laríngeo y esofágico, y eleva el riesgo de cáncer de pulmón por exposición ocupacional a amianto, uranio y otros agentes.
- El consumo de tabaco es un importante factor de riesgo de ateroesclerosis e infarto de miocardio, enfermedad vascular periférica y enfermedad cerebrovascular. En los pulmones, además de al cáncer, predispone a enfisema, bronquitis crónica y enfermedad obstructiva crónica.
- El consumo de tabaco materno aumenta el riesgo de aborto, nacimiento prematuro y retraso del desarrollo intrauterino.

Efectos del alcohol

El consumo de alcohol en cantidades moderadas generalmente no es lesivo (incluso puede proteger contra algunas enfermedades), pero en cantidades excesivas el alcohol causa un daño físico y psicológico grave. En esta sección describimos los pasos del metabolismo del alcohol y las principales consecuencias asociadas al abuso del alcohol.

A pesar de toda la atención prestada a drogas ilícitas como la cocaína y la heroína, el abuso de alcohol es un peligro mucho más extendido y que se cobra muchas más vidas. Un 50% de los adultos del mundo occidental beben alcohol, y aproximadamente un 5-10% sufren alcoholismo crónico. Se calcula que existen más de 10 millones de alcohólicos crónicos en EE. UU. y que el consumo de alcohol es responsable de más de 100.000 muertes anuales. Más del 50% de estas muertes resultan de accidentes causados por conducir ebrios y por homicidios y suicidios relacionados con el alcohol, y aproximadamente 15.000 muertes anuales son consecuencia de cirrosis hepática. En todo el mundo el alcohol es responsable aproximadamente de 1,8 millones de muertes por año (3,2% de todas las muertes).

Después de su ingestión, el etanol se absorbe sin alteración en el estómago y el intestino delgado. Después se distribuye a todos los tejidos y líquidos del organismo en proporción directa a la concentración sanguínea. Menos del 10% se excreta sin cambios con la orina, el sudor y la respiración. La cantidad exhalada es proporcional a la concentración sanguínea y constituye la base para la prueba respiratoria utilizada por los agentes de las fuerzas de la ley. Una concentración de 80 mg/dl en sangre constituye la definición legal de conducir ebrio en EE. UU. Para un individuo medio esta concentración de alcohol puede alcanzarse después de consumir tres bebidas estándar, aproximadamente 3 botellas de cerveza (unos 340 ml), 425 ml de vino o 115-140 ml de licores de 40°. Con 200 mg/dl aparece somnolencia, con 300 mg/dl estupor y con concentraciones más altas coma con posible parada respiratoria. La velocidad del metabolismo influye en la concentración de alcohol en sangre. Los alcohólicos crónicos pueden tolerar niveles de hasta 700 mg/dl, situación que se explica parcialmente por un metabolismo acelerado del etanol producido por la inducción de las CYP hepáticas (comentadas más adelante) hasta cinco a 10 veces. Los efectos del alcohol también pueden variar según la edad, el sexo y la grasa corporal.

La mayor parte del alcohol en la sangre se oxida hasta *acetaldehído* en el hígado por tres sistemas enzimáticos consistentes en alcohol deshidrogenasa, sistema oxidativo microsómico del etanol y catalasa (fig. 9-12). El principal sistema enzimático implicado en el metabolismo del alcohol es la alcohol deshidrogenasa, localizada en el citosol de los hepatocitos. Con concentraciones elevadas de alcohol en sangre, el sistema oxidativo microsómico del etanol participa en su metabolismo. La catalasa, que utiliza peróxido de hidrógeno como sustrato, tiene menor importancia ya que metaboliza no más de un 5% del etanol en el hígado. El acetaldehído produ-

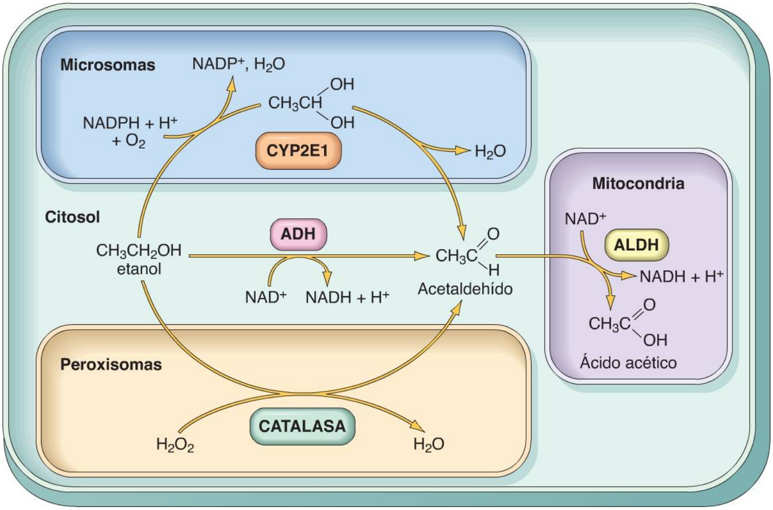


Figura 9-12 Metabolismo del etanol: oxidación del etanol a acetaldehído por tres vías diferentes y generación de ácido acético. Obsérvese que la oxidación por la ADH (alcohol deshidrogenasa) tiene lugar en el citosol; el sistema del citocromo P-450 y su isoforma CYP2E1 se localizan en el retículo endoplásmico (microsomas), y la catalasa se localiza en los peroxisomas. La oxidación del acetaldehído por la ALDH (aldehído deshidrogenasa) ocurre en la mitocondria. La oxidación por la ADH es la vía más importante; la catalasa está implicada en el metabolismo de solo un 5% del etanol. La oxidación a través de las CYP también puede generar especies reactivas del oxígeno (no se muestra). (Tomado de Parkinson A: Biotransformation of xenobiotics. In Klassen CD [ed]: Casarett and Doull's Toxicology: The Basic Science of Poisons, 6th ed. New York, McGraw-Hill, 2001, p 133.)

cido por el metabolismo del alcohol se convierte en *acetato* por el acetaldehído deshidrogenasa, que después se utiliza en la cadena respiratoria mitocondrial.

El sistema de oxidación microsómica incluye las CYP, particularmente la CYP2E1 localizado en el retículo endoplásmico liso. La inducción de las CYP por el alcohol explica el aumento de susceptibilidad de los alcohólicos a otros compuestos metabolizados por el mismo sistema enzimático, que incluyen fármacos y drogas, anestésicos, carcinógenos y disolventes industriales. Debe tenerse en cuenta, sin embargo, que cuando el alcohol está presente en la sangre a elevadas concentraciones compite con otros sustratos de la CYP2E1 y retrasa el catabolismo de los fármacos, potenciando los efectos depresores de los fármacos opiáceos, sedantes y psicoactivos en el SNC.

La oxidación del etanol produce metabolitos tóxicos y altera algunas vías metabólicas, los más importantes son las siguientes:

- El *acetaldehído*, el producto directo de la oxidación del alcohol, tiene muchos efectos tóxicos y es responsable de algunos de los efectos agudos del alcohol y del desarrollo de cánceres orales. La eficacia del metabolismo del alcohol varía entre las poblaciones dependiendo de los niveles de expresión de las isoenzimas de alcohol deshidrogenasa y acetaldehído deshidrogenasa y de la presencia de variantes genéticas que alteran la actividad enzimática. Aproximadamente el 50% de los asiáticos tienen una actividad de alcohol deshidrogenasa muy baja debido a la sustitución de lisina por glutamina en el residuo 487 (el alelo normal se denomina ALDH2*1 y la variante inactiva se designa como ALDH2*2). La proteína ALDH2*2 tiene una actividad negativa dominante, de modo que incluso una copia del alelo ALDH2*2 reduce significativamente la actividad de la acetaldehído deshidrogenasa. Los individuos homocigóticos para el alelo ALDH2*2 son completamente incapaces de oxidar el acetaldehído y no pueden tolerar el alcohol, experimentando náuseas, rubefacción, taquicardia e hiperventilación tras su ingestión.
- La oxidación del alcohol por la alcohol deshidrogenasa causa una reducción de dinucleótido de nicotinamida adenina (NAD) hasta NADH, con la consiguiente disminución del NAD y un incremento del NADH. El NAD se requiere para la oxidación de los ácidos grasos en el hígado y para la conversión del lactato en piruvato. Su deficiencia es una causa fundamental de la acumulación de grasa en el hígado de los alcohólicos. El incremento del cociente NADH/NAD en alcohólicos también causa acidosis láctica.
- El metabolismo del etanol en el hígado por el CYP2E1 produce especies reactivas del oxígeno, causantes de peroxidación lipídica de las membranas celulares de los hepatocitos. El alcohol también produce la liberación de endotoxina (lipopolisacárido) por las bacterias gramnegativas de la flora intestinal, que estimula la producción de TNF (factor de necrosis tumoral) y otras citocinas por los macrófagos y las células de Kupffer, conduciendo a lesión hepática. Sin embargo, conviene precisar que el conocimiento de los mecanismos a través de los cuales el alcohol genera lesión hepática ha de ser aún completado.

Los efectos adversos del etanol pueden clasificarse en agudos o crónicos.

El *alcoholismo agudo* ejerce sus efectos principalmente en el SNC, pero puede inducir cambios hepáticos y gástricos que son reversibles si se detiene el consumo de alcohol. Incluso con una ingesta moderada de alcohol se acumulan múltiples gotitas de grasa en el citoplasma de los hepatocitos (*cambios*

grasos o *esteatosis hepática*). Los cambios gástricos consisten en *gastritis y ulceración agudas*. En el SNC el alcohol es un depresor, afectando primero las estructuras subcorticales (probablemente la formación reticular del tronco del encéfalo superior) que modulan la actividad cortical cerebral. Como consecuencia, existe estimulación con comportamiento cortical, motor e intelectual desordenado. Con concentraciones sanguíneas progresivamente más altas se deprimen las neuronas corticales y después los centros bulbares inferiores, incluyendo los que regulan la respiración. Puede seguirse de parada respiratoria.

El *alcoholismo crónico* afecta no solo al hígado y al estómago, sino también virtualmente a todos los órganos y tejidos. Los alcohólicos crónicos sufren una morbilidad significativa y tienen una esperanza de vida acortada, principalmente en relación con el daño del hígado, el tubo digestivo, el SNC, el sistema cardiovascular y el páncreas.

- El *hígado* es la principal localización de lesión crónica. Además de los cambios grasos mencionados anteriormente, el alcoholismo crónico causa hepatitis alcohólica y cirrosis, como se describe en el capítulo 18. La cirrosis se asocia con hipertensión portal y un aumento de riesgo para el desarrollo de carcinoma hepatocelular.
- En el *tubo digestivo,* el alcoholismo crónico puede causar hemorragia masiva por gastritis, úlcera gástrica o varices esofágicas (asociadas a cirrosis) es mortal.
- La *deficiencia de tiamina (vitamina B_1)* es frecuente en los alcohólicos crónicos. Las principales lesiones resultantes de este déficit son *neuropatías periféricas* y *síndrome de Wernicke-Korsakoff* (v. tabla 9-9 y capítulo 28); también pueden aparecer atrofia cerebral, degeneración cerebelosa y neuropatía óptica.
- El alcohol tiene diversos efectos sobre el sistema cardiovascular. La lesión del miocardio puede producir miocardiopatía congestiva dilatada (*miocardiopatía alcohólica,* comentada en el capítulo 12). El alcoholismo crónico también se asocia con un aumento de incidencia de hipertensión y el consumo excesivo de alcohol, con la consiguiente lesión hepática, reduce la concentración de HDL, aumentando la probabilidad de cardiopatía coronaria.
- La ingesta excesiva de alcohol incrementa el riesgo de pan*creatitis aguda y crónica* (v. capítulo 19).
- El uso de etanol durante la gestación puede causar *síndrome alcohólico fetal,* que se caracteriza por microcefalia, retraso del crecimiento y anomalías faciales en el recién nacido, y reducción de las funciones mentales a medida que el niño crece. Es difícil establecer la cantidad mínima de consumo de alcohol que puede causar el síndrome alcohólico fetal, pero el consumo durante el primer trimestre de la gestación es particularmente perjudicial. Se ha estimado que la prevalencia de beber frecuentemente y de borracheras entre mujeres embarazadas es aproximadamente del 6% y que el síndrome alcohólico fetal afecta a 1-4,8 de cada 1.000 niños nacidos en EE. UU.
- El consumo crónico de alcohol se asocia con un *incremento de incidencia de cáncer* de cavidad oral, esófago, hígado y, en mujeres, posiblemente, mama. Se considera que el acetaldehído es la principal sustancia asociada al cáncer laríngeo y esofágico inducido por alcohol, en el que se han detectado aductos de ADN por acetaldehído en algunos tumores de estos tejidos. Los individuos con una copia del alelo ALDH2*2 que beben tienen un mayor riesgo de desarrollar cáncer de esófago. Como se ha indicado anteriormente, el alcohol y el tabaco ejercen un efecto sinérgico en el desarrollo de ciertos cánceres.
- El etanol es una fuente sustancial de energía (calorías vacías). El alcoholismo crónico conduce a malnutrición y deficiencias nutricionales, particularmente de vitamina B.

No obstante, no es todo tan desalentador. Se ha comunicado que cantidades moderadas de alcohol (20-30 g/día, correspondientes aproximadamente a 250 ml de vino al día) aumentan las concentraciones de lipoproteínas de alta densidad (HDL), inhiben la agregación plaquetaria y reducen las concentraciones de fibrinógeno, constituyendo una posible base para el efecto protector contra la cardiopatía coronaria. En términos más amplios, en estudios epidemiológicos se ha vinculado el consumo de alcohol ligero o moderado a una mayor supervivencia global que la de los abstemios o los bebedores importantes. Aunque no está claro si este factor es debido al alcohol en sí mismo o a otras variables (p. ej., llevar un estilo de vida que permita disfrutar de un vino de calidad a diario), parece ser que los diversos asertos de la sabiduría popular en favor del vino están en lo cierto, manteniendo siempre la moderación.

CONCEPTOS CLAVE

Alcohol: metabolismo y efectos sobre la salud

- El consumo excesivo de alcohol produce mareo con unas concentraciones sanguíneas de en torno a 200 mg/dl. Si estas son mayores, se alcanzan estados de estupor y coma.
- El alcohol es oxidado a acetaldehído en el hígado por la alcohol deshidrogenasa, por el sistema del citocromo P-450 y por la catalasa, de menor importancia. El acetaldehído se convierte en acetato en las mitocondrias y es utilizado en la cadena respiratoria.
- La oxidación del alcohol a cargo de la alcohol deshidrogenasa disminuye el NAD, dando lugar a acumulación de grasa en el hígado y a acidosis metabólica.
- Los principales efectos del alcoholismo crónico son hígado graso, hepatitis alcohólica y cirrosis, que induce hipertensión portal y aumenta el riesgo de desarrollo de carcinoma hepatocelular.
- El alcoholismo crónico produce hemorragia por gastritis y úlceras gástricas, neuropatía periférica asociada a carencia de tiamina, miocardiopatía alcohólica, y pancreatitis aguda y crónica.
- Dicho alcoholismo crónico es, además, un factor de riesgo destacado de cáncer de cavidad oral, laringe y esófago. El riesgo se ve sensiblemente aumentado por el consumo concurrente de tabaco o productos del tabaco.

Lesiones por fármacos terapéuticos y drogas de abuso

Lesiones por fármacos terapéuticos (reacciones farmacológicas adversas)

Las reacciones farmacológicas adversas se refieren a los efectos no deseados de los fármacos que se administran en contextos terapéuticos convencionales. Estas reacciones son extremadamente frecuentes en la práctica médica. Una alteración singular, pero fácilmente observable, es el cambio de coloración de la piel inducido por el antibiótico minociclina (fig. 9-13). Mucho más frecuentes son las reacciones farmacológicas debidas a acciones directas del fármaco o las de hipersensibilidad con base inmunológica. Las reacciones de hipersensibilidad inducidas por fármacos se presentan habitualmente como exantemas cutáneos, aunque, en ocasio-



Figura 9-13 Reacción farmacológica adversa. Pigmentación cutánea causada por minociclina, un derivado de tetraciclina de acción prolongada. **A.** Pigmentación gris azulada difusa del antebrazo. **B.** Depósito de partículas de metabolitos del fármaco/hierro/pigmento melánico en la dermis. (Por cortesía de Dr. Zsolt Argenyi, Department of Pathology, University of Washington, Seattle, Wash.)

nes, también se asemejan a trastornos autoinmunitarios, como lupus eritematoso sistémico (v. capítulo 6), anemia hemolítica y trombocitopenia inmunitaria (v. capítulo 13). Los efectos adversos de los fármacos afectan a casi el 10% de los pacientes hospitalizados.

El número de reacciones farmacológicas adversas mortales es objeto de debate, aunque algunos informes refieren que son responsables de hasta 140.00 muertes al año. En la tabla 9-5 se enumeran los hallazgos patológicos frecuentes propios de las reacciones farmacológicas adversas y los medicamentos implicados con más frecuencia en ellas. Muchos de los fármacos que provocan este tipo de reacciones, como los antineoplásicos, son muy potentes y sus efectos adversos se aceptan como riesgos inherentes al tratamiento. En esta sección se examinan las reacciones adversas a fármacos de uso habitual, analizando primero los efectos no deseados de los anticoagulantes, el tratamiento hormonal de la menopausia (THM), los anticonceptivos orales (ACO) y los esteroides anabolizantes. A continuación se tratan los efectos de los fármacos paracetamol y ácido acetilsalicílico, dada la frecuencia de su uso.

Anticoagulantes

Según la Food and Drug Administration de EE. UU., los dos fármacos que causaron un mayor número de efectos adversos en 2011 fueron los anticoagulantes orales warfarina y dabigatrán. La warfarina es un antagonista de la vitamina K y el dabigatrán es un inhibidor directo de la trombina. Las principales complicaciones asociadas a estos dos fármacos son la hemorragia, potencialmente mortal, y complicaciones trombóticas, como el accidente cerebrovascular embólico inducido por infratratamiento. La warfarina es poco costosa y sus efectos son fáciles de controlar. Sin embargo, numerosos fármacos y alimentos ricos en vitamina K interfieren con su metabolismo o anulan su función. En consecuencia, mantener la anticoagulación en un intervalo terapéutico relativamente seguro es, en ocasiones, problemático. Las interacciones farmacológicas de ciertos medicamentos con el metabolismo del dabigatrán no se han descrito, si bien es frecuente que en cualquier caso se produzcan complicaciones hemorrágicas. El fármaco se usa fundamentalmente para prevenir la tromboembolia en pacientes con fibrilación auricular con alto riesgo de accidente cerebrovascular trombótico.

Tabla 9-5 Algunas reacciones farmacológicas adversas frecuentes y sus causas

Reacción	Principales agresores
Médula ósea y eritrocitos*	
Granulocitopenia, anemia aplásica, pancitopenia	Fármacos antineoplásicos, inmunosupresores y cloranfenicol
Anemia hemolítica, trombocitopenia	Penicilina, metildopa, quinidina, heparina
Cutáneas	
Urticaria, máculas, pápulas, vesículas, petequias, dermatitis exfoliativa, erupciones fijas farmacológicas, pigmentación anómala	Fármacos antineoplásicos, sulfonamidas, hidantoínas, algunos antibióticos y muchas otras sustancias
Cardíacas	
Arritmias	Teofilina, hidantoínas, digoxina
Miocardiopatía	Doxorrubicina, daunorrubicina
Renales	
Glomerulonefritis	Penicilamina
Necrosis tubular aguda	Antibióticos aminoglucósidos, ciclosporina, anfotericina B
Enfermedad tubulointersticial con necrosis papilar	Fenacetina, salicilatos
Pulmonares	
Asma	Salicilatos
Neumonitis aguda	Nitrofurantoína
Fibrosis intersticial	Busulfano, nitrofurantoína, bleomicina
Hepáticas	
Cambios grasos	Tetraciclina
Daño hepatocelular difuso	Halotano, isoniacida, paracetamol
Colestasis	Clorpromacina, estrógenos, anticonceptivos orales
Sistémicas	
Anafilaxia	Penicilina
Síndrome de lupus eritematoso (lupus inducido por fármacos)	Hidralacina, procainamida
Hemorragia	Warfarina, dabigatrán
Sistema nervioso central	
Acúfenos y mareo	Salicilatos
Reacciones distónicas agudas y síndrome parkinsoniano	Antipsicóticos fenotiacínicos
Depresión respiratoria	Sedantes

*Afectados en casi la mitad de las muertes relacionadas con fármacos.

Tratamiento hormonal de la menopausia (THM)

El tipo más frecuente de THM, antes conocido como tratamiento hormonal sustitutivo (THS), consiste en la administración de estrógenos junto con progesterona. Debido al riesgo de cáncer de útero, el tratamiento exclusivamente con estrógenos solo se utiliza en mujeres histerectomizadas. En principio prescrito para contrarrestar los «sofocos» y otros síntomas de la menopausia, los estudios iniciales indicaron que el THM utilizado en mujeres posmenopáusicas podría prevenir o ralentizar la progresión de la osteoporosis (v. capítulo 26) y reducir la probabilidad de infarto de miocardio. Sin embargo, posteriores ensayos clínicos aleatorizados arrojaron resultados manifiestamente variables. Los resultados de la *Women's Health Initiative* publicados en 2002 asombraron a la comunidad científica al referir que un extenso estudio prospectivo controlado con placebo no consiguió avalar algunos de los supuestos efectos beneficiosos del tratamiento. Este estudio incluía aproximadamente 17.000 mujeres que estaban tomando una combinación de estrógenos (estrógenos equinos conjugados) y progesterona sintética (acetato de medroxiprogesterona). Aunque el estudio encontró que el THM causaba una reducción del número de fracturas en mujeres tratadas, los investigadores también comunicaron que, después de 5 años de tratamiento, el THM combinado aumentaba el riesgo de cáncer de mama (v. capítulo 23), accidente cerebrovascular y tromboembolia venosa, y no influía en la incidencia de la cardiopatía coronaria. La amplia difusión de estos hallazgos condujo a una drástica disminución del uso del THM, desde 16 millones de prescripciones en 2001 hasta seis millones en 2006, lo que coincidió con una evidente reducción en la incidencia de cánceres de mama de nuevo diagnóstico. No obstante, en los últimos años se han reevaluado los riesgos y beneficios del THM. Estos nuevos análisis han puesto de manifiesto que los efectos del THM dependen del tipo de tratamiento hormonal utilizado (estrógenos/progesterona o estrógenos solos), la edad y el grado de los factores de riesgo de la mujer al inicio del tratamiento, su duración y, posiblemente, la dosis, formulación y vía de administración de las hormonas. El actual consenso en lo que respecta a la correlación riesgo:beneficio se resume como sigue:

- La combinación de estrógenos-progesterona aumenta el riesgo de cáncer de mama después de un tiempo medio de entre 5 y 6 años. En cambio, los estrógenos solos en mujeres con histerectomía se asocian a una reducción incierta del riesgo de cáncer de mama.
- El THM tiene un efecto protector sobre el desarrollo de ateroesclerosis y enfermedad coronaria en mujeres de menos de 60 años de edad, pero no existe protección en mujeres que comenzaron el THM a una edad superior. Estos datos avalan la idea de que existe una ventana terapéutica crítica para los efectos del THM sobre el sistema cardiovascular. Los efectos protectores en mujeres más jóvenes dependen, en parte, de la respuesta de los receptores de estrógenos y del endotelio vascular sano. En cualquier caso, el THM no debe emplearse en la prevención de la enfermedad cardiovascular o de otras patologías crónicas.
- El THM incrementa el riesgo de accidente cerebrovascular y tromboembolia venosa (TEV), incluyendo trombosis venosa profunda y embolia pulmonar. El aumento es más pronunciado durante los 2 primeros años del tratamiento y en mujeres que presentan otros factores de riesgo, como inmovilización y estados de hipercoagulabilidad causados por mutaciones de la protrombina o el factor V de Leiden (v. capítulo 4). La posibilidad de que el riesgo de TEV y accidente cerebrovascular sea menor con estrógenos por vía transdérmica que por vía oral justifica la realización de estudios confirmatorios.

Como puede observarse por estas asociaciones, la valoración de los riesgos y los beneficios al considerar el uso del THM en mujeres resulta compleja. La actual corriente tiende a sostener que estos fármacos intervienen en el abordaje de los síntomas de la menopausia inicial, pero que no han de utilizarse a largo plazo como prevención de la enfermedad crónica.

Anticonceptivos orales (ACO)

Más de 100 millones de mujeres en todo el mundo usan anticoncepción hormonal. Las ACO casi siempre contienen un estradiol sintético y una cantidad variable de progestágeno, pero algunos preparados contienen solo progestinas. Actúan inhibiendo la ovulación o previniendo la implantación. Los ACO prescritos en la actualidad contienen una cantidad mucho menor de estrógenos (tan solo 20 µg de etinilestradiol) que las primeras formulaciones y se asocian a menos efectos colaterales. También se comercializan formulaciones transdérmicas e implantables. Por tanto, los resultados de los estudios epidemiológicos deben interpretarse en el contexto de la dosis y del sistema de liberación. No obstante, existe buena evidencia para apoyar las siguientes conclusiones:

- *Carcinoma de mama.* La opinión predominante es que los ACO no incrementan el riesgo de cáncer de mama.
- *Cáncer de endometrio y cánceres ováricos.* Los ACO ejercen un efecto protector contra estos tumores.
- *Cáncer de cuello uterino.* Los ACO pueden incrementar el riesgo de carcinoma de cuello uterino en mujeres infectadas por el virus del papiloma humano, aunque no está claro si el aumento del riesgo es reflejo de una mayor actividad sexual en mujeres que utilizan ACO.
- *Tromboembolia.* La mayoría de los estudios indican que el uso de ACO, incluidas las nuevas preparaciones de dosis baja (menos de 50 µg de estrógenos), produce un riesgo de tres a seis veces mayor de trombosis venosa y tromboembolia pulmonar, debido al estado hipercoagulable inducido por la síntesis hepática elevada de factores de coagulación. Este riesgo puede ser aún mayor con los nuevos ACO «de tercera generación», que contienen progesteronas sintéticas, sobre todo en portadoras de mutación del factor V de Leiden. No obstante, para situar esta complicación en su contexto, el riesgo de tromboembolia asociado a uso de ACO es de dos a seis veces más bajo que el asociado al embarazo.
- *Enfermedad cardiovascular.* Existe una notable incertidumbre sobre el riesgo de ateroesclerosis e infarto de miocardio en mujeres que usan ACO. Parece que estos no elevan el riesgo de enfermedad arterial coronaria en mujeres de menos de 30 años no fumadoras, mientras que dicho riesgo se duplica aproximadamente en fumadoras de más de 35 años.
- *Adenoma hepático.* Existe una asociación bien definida entre el uso de ACO y este tumor hepático benigno poco frecuente, particularmente en mujeres mayores que han usado ACO durante períodos de tiempo prolongados. El tumor aparece como una masa grande, solitaria y bien encapsulada.

En definitiva, los pros y los contras de los ACO han de valorarse en el marco de su extensa aplicabilidad y de su

aceptación como método anticonceptivo que evita embarazos no deseados.

Esteroides anabolizantes

El uso de esteroides para incrementar el rendimiento por jugadores de béisbol, atletas de pista y de campo y luchadores ha recibido una extensa publicidad durante la pasada década. Los esteroides anabolizantes son versiones sintéticas de la testosterona, y para intensificar el rendimiento se utilizan dosis que son aproximadamente 10 a 100 veces más altas que las recomendadas terapéuticamente. La elevada concentración de testosterona y sus derivados inhibe la producción y liberación de hormona luteinizante y de hormona folículoestimulante por un mecanismo de retroalimentación, y aumenta la cantidad de estrógenos, los cuales son producidos a partir de los esteroides anabolizantes. Los esteroides anabolizantes tienen múltiples efectos adversos incluyendo detención del crecimiento en adolescentes, acné, ginecomastia y atrofia testicular en hombres, y crecimiento de vello facial y cambios menstruales en mujeres. Otros efectos incluyen alteraciones psiquiátricas y aumento del riesgo de infarto de miocardio. En individuos que reciben esteroides anabólicos administrados por vía oral puede desarrollarse colestasis hepática.

Paracetamol

El paracetamol es el analgésico más frecuentemente utilizado en EE. UU. Está presente en más de 300 productos, solo o en combinación con otras sustancias. Por ello, la toxicidad por paracetamol es frecuente, siendo responsable de más de 50.000 visitas al servicio de urgencias cada año. En EE. UU. es la causa de aproximadamente el 50% de los casos de insuficiencia hepática aguda, con un 30% de mortalidad. La sobredosis intencional (intentos suicidas) es la causa más frecuente de toxicidad por paracetamol en Gran Bretaña, pero la sobredosis involuntaria es la causa más frecuente en EE. UU., representando casi un 50% del total de casos de intoxicación.

A dosis terapéuticas aproximadamente un 95% del paracetamol sufre detoxificación en el hígado por enzimas de fase II y se excreta en la orina como conjugados de glucuronato o sulfato (fig. 9-14). Aproximadamente el 5% o menos se metaboliza a través de la actividad de las CYP (principalmente CYP2E) hasta NAPQI (*N*-acetil-*p*-benzoquinoneimina), un metabolito muy reactivo. La NAPQI normalmente se conjuga con glutatión (GSH), pero cuando se toma paracetamol en dosis mayores la *NPAQI* no conjugada se acumula y causa lesión hepatocelular conduciendo a *necrosis centrolobular* que puede progresar a *insuficiencia hepática*. La lesión producida por NPAQI implica dos mecanismos: 1) unión covalente a proteínas hepáticas, que causa daño de las membranas celulares y disfunción mitocondrial, y 2) depleción de GSH, haciendo los hepatocitos más susceptibles a la lesión inducida por especies reactivas del oxígeno. Puesto que el alcohol induce la CYP2E en el hígado, la toxicidad puede producirse a dosis más bajas en alcohólicos crónicos.

La ventana entre la dosis habitual (0,5 g) y la dosis tóxica (15 a 25 g) es grande, y el fármaco por lo general es muy seguro. La toxicidad comienza con náuseas, vómitos, diarrea y en ocasiones shock, seguido en pocos días por la evidencia de ictericia. La sobredosis de paracetamol puede tratarse en sus estadios precoces (en las primeras 12 h) mediante la administración de *N-acetilcisteína* que restablece los niveles de GSH. La sobredosis seria se sigue de insuficiencia hepática, comenzando con necrosis centrolobulillar que puede extenderse a lobulillos completos, en tales circunstancias el trasplante hepático es la única esperanza para la supervivencia. Algunos pacientes también muestran evidencia de daño renal concomitante.

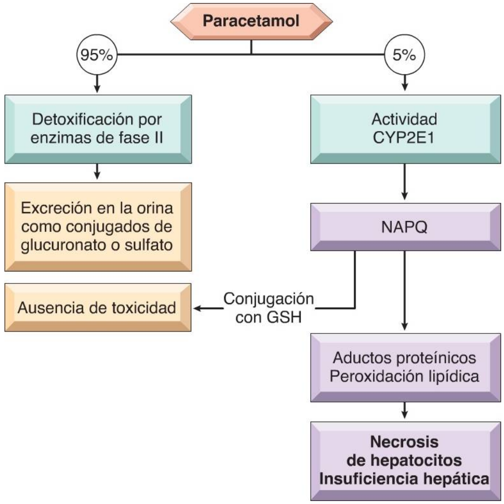


Figura 9-14 Metabolismo y toxicidad del paracetamol. (Véanse detalles en el texto.) (Por cortesía del Dr. Xavier Vaquero, Department of Pathology, University of Washington, Seattle, Wash.)

Ácido acetilsalicílico

La sobredosis de ácido acetilsalicílico puede derivar de la ingestión accidental de un gran número de comprimidos por niños pequeños; la sobredosis en adultos frecuentemente es suicida. Con menor frecuencia, la fuente de intoxicación por salicilatos es el uso excesivo de pomadas que contienen aceite de gaulteria (metilsalicilato). La sobredosis aguda de salicilatos causa alcalosis como consecuencia de la estimulación del centro respiratorio del bulbo raquídeo. Esto se sigue de acidosis metabólica y acumulación de piruvato y lactato causada por desacoplamiento de la fosforilación oxidativa e inhibición del ciclo de Krebs. La acidosis metabólica intensifica la formación de formas no ionizadas de los salicilatos que difunden al cerebro y producen efectos desde las náuseas hasta el coma. La ingestión de 2 a 4 g en niños o de 10 a 30 g en adultos puede ser mortal, pero se ha comunicado la supervivencia después de la ingestión de dosis cinco veces mayores.

La toxicidad crónica por ácido acetilsalicílico (salicilismo) puede desarrollarse en personas que toman 3 g o más diariamente durante largos períodos de tiempo para el tratamiento del dolor crónico o trastornos inflamatorios. El salicilismo crónico se manifiesta por cefaleas, mareo, pitidos en los oídos (acúfenos), afectación auditiva, confusión mental, somnolencia, náuseas, vómitos y diarrea. Los cambios del SNC pueden progresar hasta convulsiones y coma. Las consecuencias morfológicas del salicilismo crónico son variadas. Más a menudo existe una gastritis erosiva aguda (v. capítulo 17) que puede producir hemorragia digestiva manifiesta u oculta y conducir a ulceración gástrica. Con la toxicidad crónica puede aparecer concomitantemente una tendencia hemorrágica porque el ácido acetilsalicílico acetila la ciclooxigenasa plaquetaria y bloquea irreversiblemente la producción de tromboxano A_2, un activador de la agregación plaquetaria. Pueden aparecer hemorragias petequiales en la piel y las vísceras internas y puede exagerarse el sangrado de las ulceraciones gástricas. Con el reconocimiento de la ulceración y la hemorragia gástrica como complicación importante de la ingestión de grandes dosis de ácido acetilsalicílico, su toxicidad crónica ahora es bastante infrecuente.

Las marcas registradas de mezclas analgésicas de ácido acetilsalicílico y fenacetina o su metabolito activo, el paracetamol, cuando se toman durante varios años, pueden causar nefritis tubulointersticial con necrosis papilar renal, denominada *nefropatía analgésica* (v. capítulo 20).

Lesiones por sustancias no terapéuticas (abuso de drogas)

Según la Oficina de las Naciones Unidas contra la Droga y el Delito, se estima que, en 2010, de 153 a 300 millones de personas, de edades comprendidas entre los 15 y los 64 años, consumieron una sustancia ilegal al menos una vez. En la mayoría de los casos, los consumidores ocasionales de drogas ilegales no sufren efectos a largo plazo manifiestos, aunque (dependiendo de la droga) sus efectos agudos pueden tener consecuencias significativas en forma de accidentes, violencia o complicaciones mortales relacionadas con el propio consumo. El consumo de drogas generalmente consiste en uso repetido o crónico de sustancias que alteran la mente, más allá de normas terapéuticas o sociales, y que pueden dar lugar a drogadicción y sobredosis, dos graves problemas de salud pública. Las drogas ilegales de consumo frecuente se enumeran en la tabla 9-6. Aquí se tratan la cocaína, la heroína, las anfetaminas y la marihuana, entre otras.

Cocaína

A nivel mundial, la cocaína es la droga más consumida en Norteamérica, Europa occidental y central, Australia y Nueva Zelanda. Se ha estimado que, en estas zonas, del 1 al 2% de los adultos de menos de 65 años consumió cocaína en 2010. Según las encuestas nacionales, la cifra de consumidores en EE. UU. ha disminuido sensiblemente en los últimos años, pasando de 2,4 millones en 2006 a alrededor de 1,5 millones en 2010.

Tabla 9-6 Fármacos frecuentes de abuso

Clase	Diana molecular	Ejemplo
Narcóticos opiáceos	Receptor de opiáceos mu (agonistas)	Heroína, hidromorfona Oxicodona Metadona Meperidina
Hipnóticos-sedantes	Receptor $GABA_A$ (agonistas)	Barbitúricos Etanol Metacualona Glutetimida Etclorvinol
Estimulantes psicomotores	Transportador de dopamina (antagonistas)	Cocaína
	Receptores de serotonina (toxicidad)	Anfetaminas 3,4-metilendioximetanfetamina (MDMA, éxtasis)
Fármacos similares a fenciclidina	Canal del receptor de glutamato NMDA (antagonistas)	Fenciclidina (PCP, polvo de ángel) Ketamina
Cannabinoides	Receptores de cannabinoides CBI (agonistas)	Marihuana Hachís
Alucinógenos	Receptores de serotonina $5\text{-}HT_2$ (agonistas)	Dietilamida del ácido lisérgico (LSD) Mescalina Psilocibina

GABA, ácido γ-aminobutírico; $5\text{-}HT_2$, 5-hidroxitriptamina; NMDA, *N*-metil-D-aspartato.
Datos tomados de Hyman SE: A 28-year-old man addicted to cocaine. JAMA 286:2586, 2001.

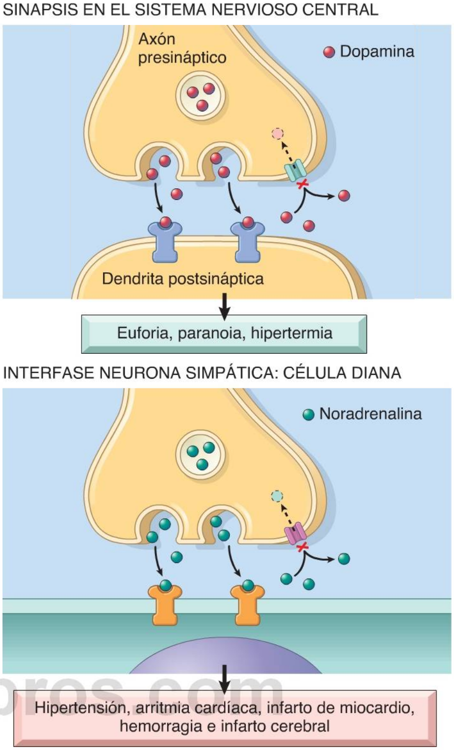


Figura 9-15 Efecto de la cocaína sobre la neurotransmisión. La droga inhibe la recaptación de los neurotransmisores dopamina y noradrenalina en el sistema nervioso central y periférico.

La cocaína se extrae de las hojas de la planta de la coca y generalmente se prepara como un polvo hidrosoluble, el clorhidrato de cocaína. Al venderse en la calle se adultera libremente con polvos de talco, lactosa o similares. La cocaína puede esnifarse o disolverse en agua e inyectarse por vía subcutánea o intravenosa. La cristalización del alcaloide puro produce las pepitas de *crack,* llamado así por el sonido de chasquido *(cracking)* o estallido que emite cuando se calienta para producir los vapores que se inhalan. Las acciones farmacológicas de la cocaína y el *crack* son idénticas, pero el *crack* es mucho más potente.

La cocaína produce euforia y estimulación intensa, haciendo que sea una de las drogas más adictivas. Los animales de experimentación presionarán una palanca más de 1.000 veces y se privarán de comer y beber para conseguirla. En el consumidor de cocaína, aunque generalmente no se produce dependencia física, la deprivación psicológica es intensa y puede ser extremadamente difícil de tratar. El deseo incontenible es particularmente intenso en los primeros meses después de la abstinencia y puede reaparecer durante años.

Los efectos agudos y crónicos de la cocaína sobre diversos sistemas de órganos son los siguientes:

- *Efectos cardiovasculares.* Los efectos físicos más graves de la cocaína se relacionan con su acción aguda sobre el sistema cardiovascular, donde se comporta como simpaticomimético (fig. 9-15). Facilita la neurotransmisión tanto en el SNC,

donde bloquea la recaptación de dopamina, como en las terminaciones nerviosas adrenérgicas, donde bloquea la recaptación de adrenalina y noradrenalina al tiempo que estimula la liberación presináptica de noradrenalina. El efecto neto es la acumulación de estos dos neurotransmisores en las sinapsis, dando lugar a un exceso de estimulación que se manifiesta *con taquicardia, hipertensión* y *vasoconstricción periférica.* La cocaína también puede inducir *isquemia miocárdica* al producir *vasoconstricción arterial coronaria,* e intensifica la agregación plaquetaria y la formación de trombos. Fumar cigarrillos potencia el vasoespasmo coronario inducido por cocaína. Por tanto, el efecto dual de la cocaína, causando aumento de la demanda miocárdica de oxígeno por su acción simpaticomimética, y al mismo tiempo disminuyendo el flujo sanguíneo coronario, establece el estado para la isquemia miocárdica que puede conducir a un infarto de miocardio. La cocaína también puede precipitar *arritmias mortales* al intensificar la actividad simpática, así como al alterar el transporte normal de iones (K^+, Ca^{2+}, Na^+) en el miocardio. Estos efectos tóxicos no están necesariamente relacionados con la dosis, y puede ocurrir un suceso mortal en un consumidor que la utiliza por primera vez con la que sería una dosis típica que altera el ánimo.

- *SNC.* Los efectos graves más frecuentes sobre el SNC son hiperpirexia (se considera que está causada por aberraciones de las vías dopaminérgicas que controlan la temperatura corporal) y crisis comiciales.
- *Efectos sobre la gestación.* En mujeres embarazadas, la cocaína puede causar disminución severa del flujo sanguíneo a la placenta, produciendo hipoxia fetal y aborto espontáneo. Puede alterar el desarrollo neurológico en el feto de mujeres gestantes que son consumidoras crónicas de la droga.
- *Otros efectos.* El uso crónico de cocaína puede causar: 1) perforación del tabique nasal en personas que esnifan, 2) disminución de la capacidad de difusión pulmonar en los que inhalan el humo, y 3) desarrollo de miocardiopatía dilatada.

Opiáceos

Se estima que, en 2010, los consumidores de opiáceos en el mundo oscilaban entre 13 y 21 millones, registrándose los niveles de consumo más elevados en EE. UU. (en torno al 4% de las personas de entre 15 y 64 años). Entre los opiáceos empleados como drogas se cuentan los opiáceos sintéticos con prescripción, como la oxicodona, y otras «drogas callejeras», sobre todo la heroína. La heroína es un opiáceo adictivo derivado de la planta adormidera que está estrechamente relacionado con la morfina. Su uso es incluso más perjudicial que el de la cocaína. Como se vende en la calle, está cortada (adulterada) con una sustancia (a menudo talco o quinina); por tanto, el tamaño de la dosis no solo es variable sino también generalmente desconocido por el comprador. La heroína, junto con cualquier sustancia contaminante, generalmente se autoadministra por vía intravenosa o subcutánea. Los efectos sobre el SNC son variados e incluyen euforia, alucinaciones, somnolencia y sedación. La heroína tiene un límite amplio de efectos físicos adversos relacionados con: 1) la acción farmacológica de la sustancia; 2) reacciones a las sustancias de corte o contaminantes; 3) reacciones de hipersensibilidad a la droga o sus adulterantes (la quinina por sí misma tiene toxicidad neurológica, renal y auditiva), y 4) enfermedades contraídas incidentalmente por el uso de agujas contaminadas. Algunos de los efectos adversos más importantes de la heroína son los siguientes:

- *Muerte súbita.* La muerte súbita, generalmente relacionada con sobredosis, es un riesgo siempre presente porque la pureza de la droga generalmente es desconocida (varía desde un 2 hasta un 90%). Se calcula que la mortalidad anual entre consumidores de heroína en EE. UU. está entre un 1 y un 3%. También puede ocurrir muerte súbita si se toma heroína después de que se pierde la tolerancia a la droga, adquirida con el tiempo (como durante un período de encarcelamiento). Los mecanismos de muerte incluyen depresión respiratoria profunda, arritmia y parada cardíaca, y edema pulmonar grave.
- *Lesión pulmonar.* Las complicaciones pulmonares incluyen edema moderado a grave, embolia séptica por endocarditis, absceso pulmonar, infecciones oportunistas y granulomas de cuerpo extraño por talco y otros adulterantes. Aunque los granulomas aparecen principalmente en el pulmón, en ocasiones se encuentran en el sistema fagocítico mononuclear, particularmente en el bazo, el hígado y los ganglios linfáticos que drenan las extremidades superiores. La exploración con luz polarizada a menudo destaca los cristales de talco atrapados, que en ocasiones están encerrados dentro de células gigantes de cuerpo extraño.
- *Infecciones.* Las complicaciones infecciosas son frecuentes. Las cuatro localizaciones más frecuentemente afectadas son la piel y el tejido subcutáneo, las válvulas cardíacas, el hígado y los pulmones. En una serie de pacientes adictos ingresados en el hospital, más del 10% tenía endocarditis, que a menudo tiene una forma distintiva afectando las válvulas cardíacas del lado derecho, particularmente la tricúspide. La mayor parte de los casos están causados por *S. aureus,* pero también se han implicado hongos y multitud de organismos. La hepatitis vírica es la infección más frecuente entre personas adictas y se adquiere por compartir agujas sucias. En EE. UU. esta práctica también ha conducido a una incidencia muy elevada de la infección por el VIH en adictos a drogas intravenosas.
- *Piel.* Las lesiones cutáneas probablemente son el signo revelador más frecuente de la adicción a la heroína. Los cambios agudos incluyen abscesos, celulitis y ulceraciones debidos a inyecciones subcutáneas. La cicatrización en los lugares de inyección, la hiperpigmentación sobre venas utilizadas frecuentemente y las venas trombosadas son las secuelas habituales de las inoculaciones intravenosas repetidas.
- *Riñones.* La enfermedad renal es un peligro relativamente frecuente. Las dos formas que se encuentran más frecuentemente son amiloidosis (generalmente secundaria a infecciones cutáneas) y glomeruloesclerosis focal y segmentaria; ambas inducen proteinuria y síndrome nefrótico.

El consumo de oxicodona, un opiáceo oral prescrito terapéuticamente contra el dolor, ha aumentado sensiblemente en EE. UU. en los últimos años. Según el National Institute of Drug Abuse, alrededor del 5% de los estudiantes de bachillerato consumieron oxicodona en 2010, en ocasiones con resultados trágicos, debido a la potente depresión respiratoria que induce. El número total de muertes anuales atribuidas a consumo de opiáceos de prescripción en EE. UU. aumentó de 3.000 en 1999 a cerca de 12.000 en 2008. La mayor parte de este aumento es atribuible al mayor consumo de oxicodona, que en ese país ha superado a la heroína como principal causa de muerte por opiáceos.

Anfetaminas y drogas afines

Metanfetamina. Esta droga adictiva, conocida como «*speed*» o «*meth*» está estrechamente relacionada con la anfetamina pero tiene efectos más intensos en el SNC. El consumo de metanfetamina aumentó rápidamente en EE. UU. a principios de la década de 2000, alcanzando el máximo en 2005, aunque ha ido disminuyendo con regularidad desde entonces. Según

encuestas realizadas a nivel nacional, el número de consumidores de metanfetamina disminuyó hasta 350.000 en 2010, una reducción de más del 50% con respecto a 2006. La metanfetamina actúa liberando dopamina en el cerebro, que inhibe la neurotransmisión presináptica en las sinapsis corticoestriatales, enlenteciendo la liberación de glutamato. La metanfetamina produce una sensación de euforia que se sigue de una «caída en picado». El uso a largo plazo conduce a comportamientos violentos, confusión y características psicóticas que incluyen paranoia y alucinaciones.

MDMA. La MDMA (3,4 metilendioximetanfetamina) se conoce popularmente como *éxtasis.* Es consumida sobre todo por jóvenes de entre 14 y 34 años en Norteamérica, Europa y Australia, y, generalmente, se toma por vía oral. Sus efectos, que incluyen euforia y sensaciones similares a alucinaciones, que duran de 4 a 6 h, son en parte debidos a un aumento de la liberación de serotonina en el SNC. A medida que se atenúa el efecto de la droga, esta mayor liberación se acopla con una interferencia en la síntesis de serotonina, causando una reducción de la serotonina que solo se repone lentamente. El uso de MDMA también reduce el número de terminaciones axónicas serotoninérgicas en el estriado y la corteza, y puede incrementar los efectos periféricos de la dopamina y las sustancias adrenérgicas. Las pastillas de MDMA pueden estar picadas con otras drogas, incluyendo metanfetamina y cocaína, que intensifican mucho los efectos sobre el SNC.

Marihuana

Según estimaciones globales, entre el 2,6 y el 5% de los adultos (de 119 a 224 millones de personas) consumieron marihuana en 2010, lo que la convierte en la droga ilegal más consumida, con mucho, del mundo. En 2013, varios estados de EE. UU. legalizaron el uso «recreativo» de la marihuana, y otros parecen mostrarse dispuestos a hacerlo, por lo que el estatus de ilegalidad de la marihuana está siendo sujeto a reevaluación.

La marihuana, o «hierba» se hace de las hojas de la planta *Cannabis sativa,* que contiene la sustancia psicoactiva Δ^9-tetrahidrocannabinol (THC). Cuando se fuma en un cigarrillo liado a mano («porro») se absorbe aproximadamente entre un 5 y un 10% de THC. A pesar de numerosos estudios, la cuestión central de si la droga tiene efectos adversos físicos y funcionales persistentes sigue sin resolverse. Algunos de los efectos no deseados anecdóticos pueden ser reacciones alérgicas o idiosincrásicas o posiblemente relacionadas con contaminantes de los preparados más que con los efectos farmacológicos de la marihuana. Entre los efectos beneficiosos de la marihuana está su uso potencial para tratar las náuseas secundarias a la quimioterapia del cáncer y como una sustancia capaz de reducir el dolor en algunos trastornos crónicos que son difíciles de tratar por otros medios. Las consecuencias funcionales y orgánicas de fumar marihuana sobre el SNC han recibido un mayor análisis. Su uso distorsiona la percepción sensitiva y deteriora la coordinación motora, pero estos efectos agudos generalmente desaparecen en 4 a 5 h. Con el uso continuado estos cambios pueden progresar hasta un deterioro cognitivo y psicomotor, con incapacidad para valorar el tiempo, la velocidad y la distancia, una causa potencial de accidentes de automóvil. La marihuana incrementa la frecuencia cardíaca y en ocasiones la presión arterial, y puede causar angina en una persona con arteriopatía coronaria.

Fumar marihuana de forma crónica también afecta al sistema respiratorio; se han descrito laringitis, faringitis, bronquitis, tos y ronquera, y síntomas similares al asma, junto con obstrucción leve pero significativa de la vía aérea. Los cigarrillos de marihuana contienen un gran número de carcinógenos que también están presentes en el tabaco. Fumar un cigarrillo de marihuana, en comparación con un cigarrillo de tabaco, se asocia con un incremento tres veces superior en la cantidad de alquitrán inhalado y retenido en los pulmones, supuestamente debido al mayor volumen de la calada, la inhalación más profunda y al mantenimiento más prolongado de la respiración.

Además del uso del THC como droga recreativa, un gran número de estudios ha caracterizado el *sistema cannabinoide endógeno,* que consta de los *receptores de cannabinoides CB1 y CB2,* y los ligandos lipídicos endógenos conocidos como *endocannabinoides.* Este sistema participa en la regulación del eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal, y modula el control del apetito, la ingesta alimentaria y el equilibrio energético, así como la fertilidad y la conducta sexual.

Otras drogas

La variedad de drogas que han probado aquellos que buscan «nuevas experiencias» (p. ej., estimulación, relajación, experiencias extracorpóreas) va más allá de lo que podamos creer. Estas drogas incluyen varios estimulantes, depresores, analgésicos y alucinógenos (v. tabla 9-6). Entre ellos están la PCP (fenciclidina, un anestésico), analgésicos como oxicontina y vicodina, y ketamina, un anestésico utilizado en cirugía veterinaria. La mayoría de las drogas son más consumidas por hombres que por mujeres, con la excepción de los tranquilizantes de prescripción, frecuentes inductores de adicción, que son consumidos por las mujeres con una frecuencia superior al doble que los hombres.

La inhalación crónica de vapores de pinturas en aerosol, disolventes de pintura y algunos pegamentos que contienen tolueno («esnifar pegamento») puede causar anomalías cognitivas y daño cerebral detectable en la resonancia magnética que varía desde demencia leve hasta grave. Puesto que se utilizan peligrosamente diferentes combinaciones, no se sabe mucho acerca de los efectos deletéreos a largo plazo de la mayoría de estas sustancias. Sin embargo, sus efectos agudos son claros: causan conducta temeraria y a menudo agresiva que conduce a la violencia, o ánimo deprimido e ideación suicida.

Cada año surgen nuevas drogas. Un ejemplo de ello lo constituyen las llamadas *sales de baño,* sustancias de nombre intencionadamente equívoco que aparecieron en 2010 y que no tienen nada que ver con estos productos. Las sales de baño suelen contener 4-metilmetcatinona y metilendioxipirovalenona, compuestos químicos de efectos similares a la anfetamina que se esnifan o se ingieren por vía oral. Se han asociado a agitación, psicosis, infarto de miocardio y suicidio. Sin duda serán declaradas ilegales, aunque seguramente para ser reemplazadas por una nueva generación de drogas «de diseño».

CONCEPTOS CLAVE

Lesiones por fármacos y drogas

- Este tipo de lesiones son causadas por medicamentos de uso terapéutico (reacciones farmacológicas adversas) o por sustancias químicas no terapéuticas (consumo de drogas).
- Los fármacos antineoplásicos, anticoagulantes, de THM o anticonceptivos orales, paracetamol y ácido acetilsalicílico son los medicamentos y tratamientos de uso terapéuticos más habitualmente implicados.
- El THM aumenta el riesgo de cánceres de endometrio y mama y de tromboembolia, y no parece tener efecto protector contra la cardiopatía isquémica. Los anticonceptivos orales protegen contra los cánceres de endometrio y ovario, pero elevan el riesgo de tromboembolia y adenoma hepático.

- La sobredosis de paracetamol causa necrosis hepática centrolobulillar, inductora de insuficiencia hepática. El tratamiento precoz con fármacos que restauran las concentraciones de GSH puede limitar la toxicidad. El ácido acetilsalicílico bloquea la producción de tromboxano A_2, lo que favorece el desarrollo de úlcera y hemorragia gástricas.
- Entre las drogas más consumidas se cuentan los sedantes hipnóticos (barbitúricos, etanol), los estimulantes psicomotores (cocaína, metanfetamina, éxtasis), los narcóticos opioides (heroína, oxicodona), los alucinógenos y los cannabinoides (marihuana).

Daños por agentes físicos

La lesión inducida por agentes físicos se divide en los siguientes grupos: traumatismo mecánico, lesión térmica, lesión eléctrica y lesión producida por radiación ionizante. Cada tipo se considera por separado.

Traumatismos mecánicos

Las fuerzas mecánicas pueden infligir diversas formas de daño. *El tipo de lesión depende de la forma del objeto que colisiona, de la cantidad de energía que se descarga en el impacto, y de los tejidos u órganos que soportan el impacto.* Las lesiones óseas y craneales dan lugar a un daño único que se trata en otras páginas (v. capítulos 26 y 28). Todas las partes blandas reaccionan de forma similar a las fuerzas mecánicas, y los patrones de lesión pueden dividirse en abrasiones, contusiones, laceraciones, heridas incisas y heridas por punción. Esta es solo una pequeña muestra de las diversas formas de traumatismo que encuentran los patólogos forenses, quienes abordan heridas producidas por disparo, puñalada, impacto, accidentes de tráfico y otras causas. Además de análisis morfológicos, la patología forense incluye ahora métodos moleculares para pruebas de identificación y métodos sofisticados para detectar la presencia de sustancias extrañas. En libros de texto especializados pueden encontrarse detalles acerca de la práctica de la patología forense.

Lesiones térmicas

Tanto el calor como el frío excesivos son causas importantes de lesión. Las quemaduras son la causa más frecuente de lesión térmica y se tratan primero; sigue una breve explicación de la hipertermia y la hipotermia.

Quemaduras térmicas

En EE. UU., aproximadamente 450.000 personas reciben tratamiento médico por lesiones de quemadura cada año. El 80% de las quemaduras fueron causadas por fuego o escaldadura, siendo esta última una causa principal de lesión en los niños. Se calcula que aproximadamente 3.500 personas mueren al año como consecuencia de lesiones causadas por el fuego y la inhalación de humos, principalmente originadas en el hogar. Desde los años setenta se han observado descensos marcados tanto en las tasas de mortalidad como en la duración de las hospitalizaciones de los pacientes quemados. En época reciente se han venido registrando unas 45.000 hospitalizaciones por quemaduras al año. En los pacientes tratados en centros especializados en quemados (un 55% de los ingresos), la tasa de supervivencia fue superior al 95%, lo que atestigua las mejoras alcanzadas en la atención a pacientes con quemaduras graves. Tales mejoras se han conseguido mediante un mayor conocimiento de los efectos sistémicos de las quemaduras masivas, la prevención de la infección de heridas y la aplicación de tratamientos que favorecen la cicatrización de las superficies cutáneas.

La importancia clínica de una lesión por quemadura depende de los siguientes factores:

- Profundidad de las quemaduras.
- Porcentaje de la superficie corporal afectada.
- Lesiones internas causadas por inhalación de gases calientes y tóxicos.
- Prontitud y eficacia del tratamiento, especialmente manejo de líquidos y electrólitos y prevención o control de las infecciones de la herida.

Las quemaduras solían clasificarse como de primero a cuarto grado según la profundidad de la lesión (siendo las quemaduras de primer grado las más superficiales). Esta clasificación se ha sustituido por los términos *quemaduras superficiales, de grosor parcial y de grosor completo.*

- Las *quemaduras superficiales* (anteriormente conocidas como quemaduras de primer grado) están limitadas a la *epidermis.*
- Las *quemaduras de grosor parcial* (anteriormente conocidas como quemaduras de segundo grado) implican una *lesión de la dermis.*
- Las *quemaduras de grosor completo* (anteriormente conocidas como quemaduras de tercer grado) se extienden al *tejido subcutáneo.* Las quemaduras de grosor completo también pueden implicar un *daño del tejido muscular* subyacente al tejido subcutáneo (estas se conocían anteriormente como quemaduras de cuarto grado).

Las mayores amenazas para la vida en los pacientes quemados son el *shock,* la *sepsis* y la *insuficiencia respiratoria.* Particularmente en quemaduras de más del 20% de la superficie corporal existe un rápido (en horas) desplazamiento de los líquidos corporales hacia los compartimentos intersticiales, tanto en el lugar de la quemadura como sistémicamente, debido al *síndrome de respuesta inflamatoria sistémica,* causante de shock (v. capítulo 4). La permeabilidad vascular extensa hace que el edema generalizado, incluido el pulmonar, pueda ser grave. Un importante efecto fisiopatológico de las quemaduras es el desarrollo de un *estado hipermetabólico* asociado con el exceso de pérdida de calor y un aumento de necesidad de aporte nutricional. Se calcula que cuando se quema más del 40% de la superficie corporal, la tasa metabólica en reposo puede duplicarse.

El lugar de la quemadura es ideal para el crecimiento de microorganismos; el suero y los detritos proporcionan nutrientes, y la lesión por quemadura compromete el flujo sanguíneo bloqueando las respuestas inflamatorias eficaces. Como consecuencia de ello, casi todas las quemaduras son colonizadas por bacterias. Las infecciones son determinadas por la presencia de más de 10^5 bacterias por gramo, y las infecciones locales invasivas se definen por la presencia de más de 10^5 bacterias por gramo en tejido no quemado adyacente a la quemadura. El agresor más frecuente es el oportunista *Pseudomonas aeruginosa,* pero también pueden estar implicadas cepas resistentes a antibióticos de otras bacterias frecuentes adquiridas en el hospital, como *S. aureus* resistente a la meticilina, y hongos, particularmente especies de *Candida.* Además, las defensas celulares y humorales contra las infecciones están comprometidas, y está afectada tanto la función linfocítica como fagocítica. La diseminación bacteriémica directa y la liberación de sustancias tóxicas como endotoxina desde la zona localmente tienen consecuencias nefastas. Las secuelas graves más fre-

cuentes son neumonía o shock séptico con insuficiencia renal y/o síndrome de dificultad respiratoria aguda (v. capítulo 15).

La *insuficiencia orgánica sistémica resultante de sepsis por quemadura* ha disminuido mucho durante los últimos 30 años debido a la introducción de técnicas para la escisión precoz y el injerto de la herida por quemadura. La eliminación de la herida por quemadura disminuye la infección y reduce la necesidad de cirugía reconstructiva. La reparación se hace con injertos cutáneos de grosor parcial; los sustitutos dérmicos, que sirven como lecho para la repoblación celular, pueden utilizarse en quemaduras grandes de grosor completo.

La lesión de las vías aéreas y los pulmones puede desarrollarse en 24 a 48 h después de la quemadura y puede resultar del efecto directo del calor sobre la boca, la nariz y las vías respiratorias superiores o de la inhalación de aire caliente y gases nocivos del humo. Los gases hidrosolubles, como cloro, óxidos de azufre y amoníaco, pueden reaccionar con el agua para formar ácidos o álcalis, particularmente en las vías respiratorias superiores, produciendo inflamación y tumefacción que pueden conducir a obstrucción parcial o completa de la vía aérea. Los gases liposolubles, como óxido nitroso y productos de combustión de los plásticos, tienen más probabilidad de alcanzar las vías respiratorias más profundas, produciendo neumonitis.

En los supervivientes de quemaduras, el desarrollo de cicatrices hipertróficas, tanto en el lugar de la quemadura original como en las localizaciones de donación de injertos, y el picor pueden convertirse en problemas de larga evolución difíciles de tratar. La cicatrización hipertrófica es una complicación común de las quemaduras, caracterizada por excesivo depósito de colágeno en el lecho de la herida que cicatriza. Su etiología no se conoce bien.

MORFOLOGÍA

Macroscópicamente, las quemaduras de grosor completo son blancas o están carbonizadas, secas e indoloras (debido a la destrucción de terminaciones nerviosas), mientras que, dependiendo de la profundidad, las quemaduras de grosor parcial son rosadas o veteadas con ampollas y dolorosas. Histológicamente, el tejido desvitalizado revela necrosis por coagulación adyacente al tejido vital que acumula rápidamente células inflamatorias y exudación marcada.

Hipertermia

La exposición prolongada a temperaturas ambientales elevadas puede dar lugar a calambres por calor, insolación y golpe de calor.

- Los *calambres por calor* derivan de la pérdida de electrólitos a través del sudor. El marcador son calambres de los músculos voluntarios, generalmente en asociación con ejercicio vigoroso. Los mecanismos para disipar el calor son capaces de mantener la temperatura corporal central normal.
- La *insolación* probablemente es el síndrome hipertérmico más frecuente. Su inicio es súbito, con postración y colapso, y resulta de una insuficiencia del sistema cardiovascular para compensar la hipovolemia secundaria a la deshidratación. Después de un período de colapso, que generalmente es breve, el equilibrio se restablece espontáneamente si la víctima es capaz de rehidratarse.
- El *golpe de calor* se asocia a temperaturas ambientales elevadas, humedad alta y ejercicio. Las personas de edad avanzada, las que realizan esfuerzos físicos intensos (como deportistas jóvenes y reclutas del ejército) y las que padecen enfermedad cardiovascular están expuestas a un riesgo particularmente elevado. Los mecanismos de termorregulación fallan, la sudoración cesa y la temperatura corporal central se eleva hasta más de 40 °C, provocando una disfunción multiorgánica que puede ser rápidamente mortal. La hipertermia va acompañada de vasodilatación generalizada marcada, con acumulación periférica de sangre y disminución del volumen sanguíneo circulante efectivo. Son frecuentes hiperpotasemia, taquicardia, arritmias y otros efectos sistémicos. Particularmente importantes son las contracciones sostenidas del músculo esquelético, que, a menudo, exacerban la hipertermia y generan necrosis de los músculos (rabdomiólisis). Este fenómeno parece tener su origen en la nitrosilación del receptor de rianodina 1 (RYR1), localizado en el retículo sarcoplásmico del músculo esquelético. El RYR1 regula la liberación de calcio del sarcoplasma. El golpe de calor altera la función del RYR1 y permite que el calcio pase al citoplasma, donde estimula la contracción muscular y la producción de calor. Las mutaciones hereditarias de *RYR1* aparecen en el trastorno llamado *hipertermia maligna,* caracterizado por elevación de la temperatura corporal central «similar al golpe de calor» y contracturas musculares en respuesta a la exposición a los anestésicos comunes. Las mutaciones de *RYR1* también pueden aumentar la propensión al golpe de calor y producen intolerancia al calor en ratones. Es interesante reseñar que ratones con mutaciones en *RYR1* quedan protegidos del golpe de calor cuando se les administran fármacos que inhiben la salida del calcio del sarcoplasma, lo que apunta al posible desarrollo de tratamientos específicos para personas con propensión o riesgo elevado de golpe de calor e hipertermia maligna.

Hipotermia

La exposición prolongada a una temperatura ambiente baja conduce a hipotermia, un trastorno que se observa demasiado frecuentemente en las personas sin hogar. La humedad elevada, las ropas húmedas y la dilatación de los vasos sanguíneos superficiales resultante de la ingestión de alcohol aceleran la disminución de temperatura corporal. A una temperatura corporal de aproximadamente 32,2 °C aparece pérdida de conciencia, seguida de bradicardia y fibrilación auricular a temperaturas centrales más bajas.

La hipotermia causa lesión por dos mecanismos:

- Los *efectos directos* probablemente son mediados por alteraciones físicas en las células debidas a las elevadas concentraciones de sal causadas por la cristalización del agua intra- y extracelular.
- Los *efectos indirectos* derivan de cambios circulatorios que varían dependiendo de la velocidad y la duración de la caída de temperatura. El enfriamiento que se desarrolla lentamente puede inducir vasoconstricción y aumento de la permeabilidad vascular, conduciendo a edema e hipoxia. Estos cambios son típicos del «pie de trinchera». Este trastorno se desarrollaba en los soldados que pasaban largos períodos de tiempo en trincheras inundadas de agua durante la Primera Guerra Mundial (1914-1918), causando frecuentemente gangrena que requería amputación. Con el enfriamiento súbito y persistente, la vasoconstricción y el aumento de viscosidad de la sangre en el área local puede causar una lesión isquémica y cambios degenerativos en los nervios periféricos. En esta situación, la lesión vascular y el edema se hacen evidentes solo después de que la temperatura comienza a recuperarse. Sin embargo, durante el período de isquemia pueden desarrollarse cambios hipóxi-

cos e infarto de los tejidos afectados (p. ej., gangrena de los dedos del pie o de los pies).

Lesión eléctrica

Las lesiones eléctricas, que con frecuencia son mortales, pueden originarse por el contacto con corrientes de bajo voltaje (es decir, en el hogar y el lugar de trabajo) o corrientes de alto voltaje transportadas por líneas de alta potencia o producidas por rayos. Las lesiones son de dos tipos: 1) quemaduras, y 2) fibrilación ventricular o fallo del centro cardíaco o respiratorio, resultantes de una alteración de los impulsos eléctricos normales. El tipo de lesión y la gravedad y extensión de las quemaduras dependen de la intensidad (amperaje), la duración y la vía de la corriente eléctrica en el cuerpo.

El voltaje en el domicilio y el lugar de trabajo (120 o 220 V) es lo suficientemente elevado para que con una baja resistencia en la zona de contacto (como cuando la piel está húmeda), pueda pasar una corriente suficiente a través del cuerpo para causar una lesión grave, incluyendo *fibrilación ventricular*. Si el flujo de corriente continúa un tiempo suficiente, genera un calor de sobra para producir quemaduras en el lugar de entrada y salida, así como en los órganos internos. Una característica importante de la corriente alterna, de la cual disponen la mayoría de hogares, es que induce espasmo muscular tetánico, de modo que cuando se agarra un cable o interruptor con corriente, es probable que se produzca una garra irreversible, prolongando el período de flujo de la corriente. Esto da lugar a una mayor probabilidad de desarrollar quemaduras eléctricas extensas y, en algunos casos, espasmo de los músculos de la pared torácica, produciendo la muerte por asfixia. Las corrientes generadas por fuentes de alto voltaje causan un daño similar; sin embargo, debido a los grandes flujos de corriente generados, estos tienen más probabilidad de producir parálisis de los centros bulbares y quemaduras extensas. La fulminación es una causa clásica de lesión eléctrica de alto voltaje. Los campos magnéticos y la radiación de microondas de intensidad suficiente también provocan quemaduras, habitualmente en la piel y el tejido conjuntivo subyacente, y provocan interferencias en los marcapasos cardíacos.

Lesión producida por radiación ionizante

La *radiación* es energía que viaja en forma de ondas o partículas de alta velocidad. La radiación tiene un amplio límite de energía que abarca el espectro electromagnético; puede dividirse en radiación no ionizante y en radiación ionizante. La energía de la radiación no ionizante como la luz UV e infrarroja, microondas y ondas sonoras, puede mover los átomos de una molécula o hacerlos vibrar, pero no es suficiente para desplazar los electrones ligados de los átomos. En cambio, la *radiación ionizante* tiene energía suficiente para eliminar electrones unidos estrechamente. La colisión de los electrones con otras moléculas libera electrones en una cascada de reacciones que se denomina ionización. Las principales fuentes de radiación ionizante son los *rayos X* y los *rayos gamma* (ondas electromagnéticas de frecuencias muy elevadas), los *neutrones de alta energía,* las *partículas alfa* (compuestas por dos protones y dos neutrones) y las *partículas beta* que son esencialmente electrones. En cantidades equivalentes de energía, las partículas alfa inducen un intenso daño en un área limitada, mientras que los rayos X y los rayos gamma disipan energía sobre un trayecto más largo y más profundo, y producen considerablemente menos daño por unidad de tejido. Aproximadamente el 50% de la dosis total de radiación ionizante recibida por la población de EE. UU., es de producción humana, originada principalmente en dispositivos médicos y radioisótopos. De hecho, la exposición de los pacientes a la radiación ionizante en la realización de pruebas de imagen se duplicó entre comienzos de la década de los ochenta y 2006, sobre todo por la generalización del uso de la TC.

La radiación ionizante es una espada de doble filo. Es indispensable en la práctica médica, utilizándose en el tratamiento del cáncer, en el diagnóstico por imagen y en radioisótopos terapéuticos o diagnósticos, pero también produce efectos adversos a corto y largo plazo como *fibrosis, mutagenia, carcinogenia y teratogenia*.

Unidades de radiación. Para describir las dosis de radiación se utilizan varios términos en cierto modo confusos, que pueden cuantificarse en función de la cantidad de radiación emitida por una fuente, la dosis de radiación absorbida por una persona y el efecto biológico de la radiación. Los términos habitualmente usados se describen a continuación:

- El *curie* (Ci) representa las desintegraciones por segundo de un radionúclido (radioisótopo). Un Ci es igual a $3{,}7 \times 10^{10}$ desintegraciones por segundo. Es una expresión de la cantidad de radiación emitida por una fuente.
- El *gray* (Gy) es una unidad que expresa la energía absorbida por el tejido diana por unidad de masa. Corresponde a la absorción de 10^4 erg/g de tejido. El centigray (cGy), que es la absorción de 100 erg/g de tejido, es equivalente a 100 Rad (dosis absorbida de radiación), que se abrevia como R. La terminología cGy ha sustituido ahora al R.
- El *sievert* (Sv) es una unidad de dosis equivalente que depende de los efectos biológicos más que físicos de la radiación (sustituyó a una unidad llamada «Rem»). Para la misma dosis absorbida, los diversos tipos de radiación difieren en la extensión del daño que producen. La dosis equivalente controla esta variación y por tanto proporciona una medida uniforme de la dosis biológica. La dosis equivalente (expresada en *sieverts*) corresponde a la dosis absorbida (expresada en grays) multiplicada por la eficacia biológica relativa de la radiación. La eficacia biológica relativa depende del tipo de radiación, el tipo y el volumen del tejido expuesto, la duración de la exposición y algunos factores biológicos más (comentados más adelante). La dosis efectiva de los rayos X en radiografías y tomografía computarizada frecuentemente se expresa en milisieverts (mSv). Para la radiación X, 1 mSv = 1 mGy.

Principales determinantes de los efectos biológicos de la radiación ionizante. Además de las propiedades físicas de la radiación, sus efectos biológicos dependen intensamente de los siguientes factores.

- La *frecuencia de liberación* modifica significativamente el efecto biológico. Aunque el efecto de la energía radiante es acumulativo, las dosis divididas pueden permitir a las células reparar parte del daño entre las exposiciones. Por tanto, las dosis fraccionadas de energía radiante tienen un efecto acumulativo solo en la medida en que la reparación durante los intervalos de «recuperación» sea incompleta. La radioterapia de los tumores explota la capacidad general de las células normales para repararse y recuperarse más rápidamente que las células tumorales, y por tanto no sufren tanto daño acumulativo por la radiación.
- El *tamaño del campo* tiene una gran influencia sobre las consecuencias de la radiación. El cuerpo puede soportar dosis relativamente elevadas de radiación cuando se administran en campos pequeños y cuidadosamente protegidos,

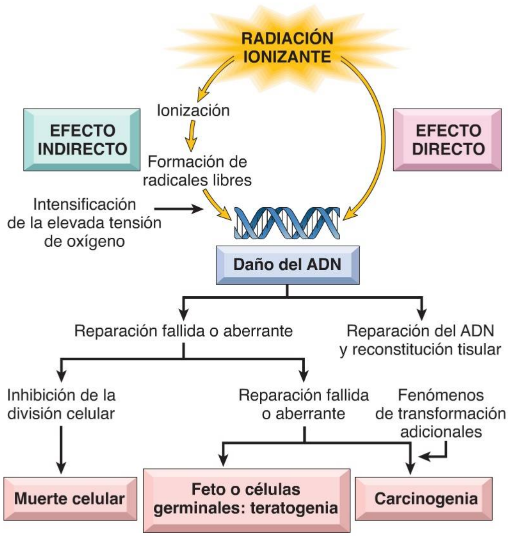


Figura 9-16 Efectos de la radiación ionizante sobre el ADN y sus consecuencias. Los efectos sobre el ADN pueden ser directos o, lo que es más importante, indirectos, a través de la formación de radicales libres.

mientras que dosis más pequeñas administradas en campos más grandes pueden ser mortales.

- *Proliferación celular.* Dado que la radiación ionizante lesiona el ADN, las células que se dividen rápidamente son más vulnerables que las células quiescentes (fig. 9-16). Excepto cuando se aplican dosis extremadamente elevadas que afectan a la transcripción del ADN, la radiación no provoca la muerte de las células que no se dividen, como las neuronas y las musculares. Sin embargo, como se apuntó en el capítulo 7, en las células en división, el daño del ADN es detectado por sensores que emiten señales inductoras de la regulación al alza de p53, el «guardián del genoma». El p53, a su vez, regula al alza la expresión de genes que inician fenómenos que conducen a la detención del ciclo celular y, si la afectación del ADN es de la magnitud suficiente como para no ser reparada, la expresión de genes causantes de muerte celular por apoptosis. Comprensiblemente, por ello los tejidos con una elevada velocidad de división celular, como *las gónadas, la médula ósea, el tejido linfoide y la mucosa del tubo digestivo,* son extremadamente vulnerables a la radiación, y la lesión se manifiesta precozmente después de la exposición.
- *Efectos sobre el oxígeno y la hipoxia.* La producción de especies reactivas del oxígeno, por reacciones con los radicales libres generados por radiólisis del agua, es el principal mecanismo por el que el ADN es dañado por la radiación ionizante. Los tejidos poco vascularizados con baja oxigenación, como el centro de los tumores de rápido crecimiento, generalmente son menos sensibles a la radioterapia que los tejidos no hipóxicos.
- *Daño vascular.* El daño de las células endoteliales, que son moderadamente sensibles a la radiación, puede causar un estrechamiento u oclusión del vaso sanguíneo que conduce a alteración de la curación, fibrosis y atrofia isquémica crónica. Estos cambios pueden aparecer meses o años después de la exposición (fig. 9-17). Los efectos tardíos en los tejidos con una baja tasa de proliferación celular como el cerebro, el riñón, el hígado, el músculo y el tejido subcutáneo, pueden incluir muerte celular, atrofia y fibrosis. Estos efectos se asocian con daño vascular y liberación de mediadores proinflamatorios en las áreas radiadas.

La figura 9-18 muestra las consecuencias globales de la exposición a la radiación. Estas consecuencias pueden variar segúnla dosis de radiación y el tipo de exposición. La tabla 9-7 enumera las dosis umbral estimadas para los efectos agudos

MORFOLOGÍA

Las células que sobreviven al daño de la energía radiante muestran una amplia variedad de **cambios** estructurales **en los cromosomas,** relacionados con discontinuidades de la doble cadena del ADN, como deleciones, translocaciones y fragmentación. El huso mitótico a menudo se torna desordenado, y pueden registrarse poliploidía y aneuploidía. A veces hay **tumefacción nuclear** y condensación y agrupación de la cromatina; en ocasiones, la membrana nuclear se rompe y se produce apoptosis. Pueden observarse múltiples células con una **morfología nuclear anómala.** Es posible que se detecten células gigantes con núcleos pleomorfos o más de un núcleo, persistentes durante años después de la exposición. Con dosis extremadamente altas de energía radiante, los marcadores de muerte celular, como picnosis y lisis nuclear, aparecen rápidamente.

Además de afectar al ADN y a los núcleos, la energía radiante induce diversos **cambios citoplásmicos,** como tumefacción del citoplasma, distorsión mitocondrial y degeneración del retículo endoplásmico. La membrana plasmática se rompe y es posible observar defectos focales. La constelación histológica de pleomorfismo celular, formación de células gigantes, cambios conformacionales en los núcleos y figuras mitóticas anómalas establece una significativa analogía entre las células lesionadas por radiación y las cancerosas, problema que acucia a los patólogos cuando han de evaluar tejidos irradiados, ante la posible persistencia de células tumorales.

Los cambios vasculares y la fibrosis intersticial también son prominentes en los tejidos radiados (fig. 9-19). Durante el período posradiación inmediato, los vasos pueden mostrar solo dilatación. Con el tiempo, o con dosis más altas, aparecen diversos cambios degenerativos, incluyendo tumefacción y vacuolización de las células endoteliales, o incluso necrosis y disolución de las paredes de los pequeños vasos como capilares y vénulas. Los vasos afectados pueden romperse o trombosarse. Aún más tarde se observa proliferación de células endoteliales y hialinización del colágeno con engrosamiento de la media en los vasos radiados, dando lugar a un estrechamiento marcado o incluso obliteración de las luces vasculares. En este momento generalmente se hace evidente un incremento del colágeno intersticial en el campo radiado, que ocasiona cicatrización y contracturas.

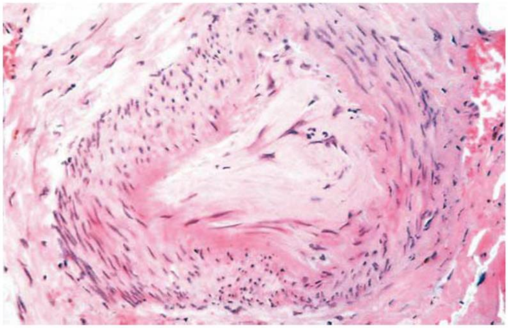


Figura 9-17 Lesión vascular crónica inducida por radiación con fibrosis de la subíntima que ocluye la luz. (American Registry of Pathology © 1990.)

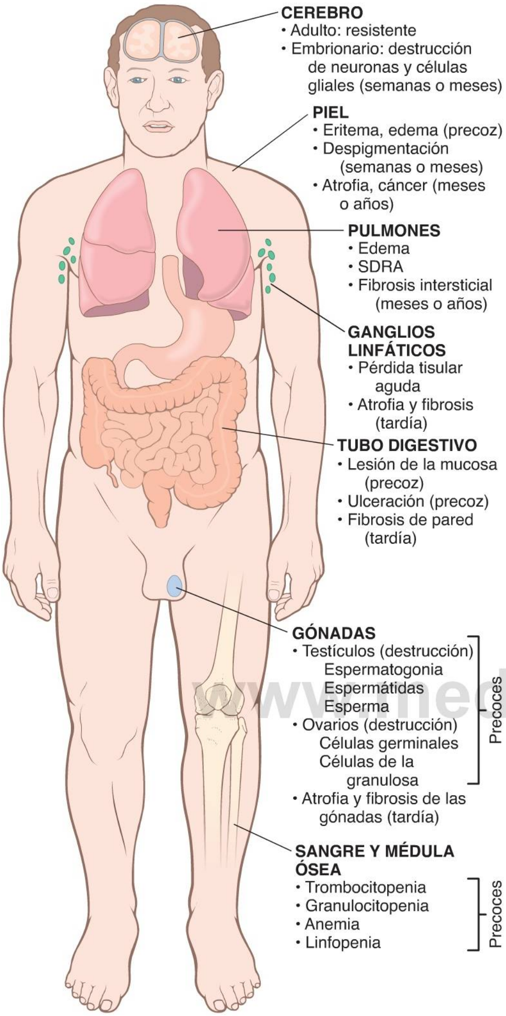


Figura 9-18 Visión general de las principales consecuencias morfológicas de la lesión por radiación. Los cambios precoces aparecen en unas horas o en unas semanas; los cambios tardíos ocurren en meses o años. SDRA, síndrome de dificultad respiratoria aguda.

de la radiación dirigida a órganos específicos; la tabla 9-8 muestra los síndromes causados por la exposición a diversas dosis de radiación corporal total.

Radiación corporal total. La exposición de grandes áreas del cuerpo a dosis incluso muy pequeñas de radiación puede tener efectos devastadores. Las dosis por debajo de 1 Sv producen síntomas mínimos o nulos. Sin embargo, un grado de exposición más importante puede causar efectos sobre la salud conocidos como síndromes agudos por radiación, que a dosis progresivamente más altas afectan a los sistemas hematopoyético, digestivo y nervioso central. Los síndromes asociados con la exposición corporal total a la radiación ionizante se presentan en la tabla 9-8.

Efectos agudos sobre el sistema hematopoyético y linfoide. Los sistemas hematopoyético y linfoide son extremadamente susceptibles a la lesión por radiación y merecen atención especial. Con dosis altas y grandes campos de exposición puede aparecer *linfopenia grave* horas después de la radiación, junto con disminución de tamaño de los ganglios linfáticos y el bazo. La radiación destruye directamente los linfocitos, tanto de la sangre circulante como de los tejidos (ganglios, bazo, timo, intestino). Con dosis subletales de radiación, la regeneración de precursores viales es rápida, conduciendo a la restauración del recuento normal de linfocitos en sangre en semanas o meses. Los precursores hematopoyéticos de la médula ósea también son bastante sensibles a la energía radiante, que produce una *aplasia medular* dependiente de la dosis. Los efectos agudos de la radiación de la médula en los recuentos de sangre periférica reflejan la cinética del recambio de los elementos formes (granulocitos, plaquetas y eritrocitos), que presentan semividas de menos de 1 día, 10 días y 120 días, respectivamente. Después de una breve elevación del recuento de neutrófilos circulantes, tras varios días se registra *neutropenia.* Durante la segunda semana, los neutrófilos alcanzan su nivel más bajo, a veces con recuentos próximos a cero. Si el paciente sobrevive, la recuperación del recuento normal de granulocitos puede requerir de 2 a 3 meses. La *trombocitopenia* aparece hacia el final de la primera semana, y el punto inferior del recuento aparece algo más tarde que el de los granulocitos. La recuperación se retrasa de forma similar. La *anemia* se registra después de 2 a 3 semanas, pudiendo persistir durante meses. Lógicamente, las dosis mayores de radiación producen citopenias más importantes y períodos de recuperación más prolongados. Las dosis muy altas inducen muerte de células madre y aplasia permanente *(anemia aplásica),* caracterizada por incapacidad de recuperación de los recuentos sanguíneos, mientras que con dosis menores la aplasia es transitoria.

Fibrosis. Una consecuencia frecuente de la radioterapia para el cáncer es el desarrollo de fibrosis en los tejidos incluidos en el campo radiado (v. fig. 9-19). La fibrosis puede aparecer semanas o meses después de la irradiación como consecuencia de la sustitución de las células parenquimatosas muertas por tejido conjuntivo, conduciendo a la formación de cicatrices y adherencias. El daño vascular, la muerte de células madre tisulares y la liberación de citocinas y quimiocinas que promueven la inflamación y activación fibroblástica son los principales factores que contribuyen al desarrollo de fibrosis inducida por radiación (figs. 9-20 y 9-21). Las localizaciones frecuentes de fibrosis después del tratamiento con radiación son los pulmones, las glándulas salivales después de radioterapia para los cánceres de cabeza y cuello, y las áreas colorrectal y pélvica después del tratamiento del cáncer de próstata, recto y cuello uterino.

Tabla 9-7 Dosis umbral estimadas para los efectos agudos de la radiación en órganos específicos

Efecto sobre la salud	Órgano	Dosis (Sv)
Esterilidad transitoria	Testículos	0,15
Depresión de la hematopoyesis	Médula ósea	0,5
Efectos cutáneos reversibles (p. ej., eritema)	Piel	1-2
Esterilidad permanente	Ovarios	2,5-6
Pérdida de pelo transitoria	Piel	3-5
Esterilidad permanente	Testículos	3,5
Cataratas	Cristalino del ojo	5

Tabla 9-8 Efectos de la radiación ionizante corporal total

	0-1 Sv	1-2 Sv	2-10 Sv	10-20 Sv	> 50 Sv
Principal localización de la lesión	Ninguna	Linfocitos	Médula ósea	Intestino delgado	Cerebro
Principales signos y síntomas	Ninguno	Granulocitopenia moderada Linfopenia	Leucopenia, hemorragia, alopecia, vómitos	Diarrea, fiebre, desequilibrio electrolítico, vómitos	Ataxia, coma, convulsiones, vómitos
Tiempo de desarrollo	—	De 1 día a 1 semana	2-6 semanas	5-14 días	1-4 h
Letalidad	Ninguna	Ninguna	Variable (0 a 80%)	100%	100%

Daño del ADN y carcinogenia. La radiación ionizante puede causar múltiples tipos de daño del ADN, incluyendo lesión de una sola base, roturas de hebra simple y doble, y enlaces cruzados ADN-proteína. En las células que sobreviven, los defectos sencillos pueden repararse mediante varios sistemas enzimáticos presentes en las células de los mamíferos. El daño más serio del ADN es el causado por las *roturas de doble hebra (RDH)*. En las células de los mamíferos hay dos tipos de mecanismos que pueden reparar las RDH: *la recombinación homóloga* y *la unión de extremos no homólogos (UENH),* siendo la UENH la vía de reparación más frecuente. La reparación del ADN a través de la UENH a menudo produce mutaciones, incluyendo deleciones cortas o duplicaciones, o aberraciones cromosómicas groseras como translocaciones e inversiones. Si la replicación de las células que contienen RDH no es detenida por los puntos de control del ciclo celular (v. capítulo 1), las células con daño cromosómico persisten y pueden iniciar la carcinogenia muchos años después. Más recientemente, se ha reconocido que estas células anómalas tienen un «efecto transeúnte», esto es, modifican el comportamiento de las células circundantes no radiadas a través de la producción de factores de crecimiento y citocinas. Los efectos transeúntes se denominan efectos no diana de la radiación.

Riesgos de cáncer por la exposición a radiación. Cualquier célula capaz de división que ha sufrido una mutación tiene el potencial de hacerse cancerosa. Por tanto, puede producirse un aumento de incidencia de neoplasias en cualquier órgano después de la exposición a la radiación ionizante. El nivel de radiación requerido para incrementar el riesgo de desarrollo de cáncer es difícil de determinar, pero existe poca duda de que las exposiciones agudas o prolongadas que dan lugar a dosis de más 100 mSv causan consecuencias graves incluyendo cáncer. Una prueba de este riesgo es el aumento de la incidencia de leucemias y tumores sólidos en diversos órganos sólidos (p. ej., tiroides, mama y pulmones) en supervivientes de las bombas atómicas de Hiroshima y Nagasaki; el elevado número de cánceres de tiroides en los supervivientes del accidente de Chernobyl; la alta incidencia de tumores tiroideos y la elevada frecuencia de leucemias y malformaciones congénitas en los habitantes de las Islas Marshall expuestos a lluvia radiactiva nuclear; y el desarrollo de «cánceres secundarios» como leucemia mieloide aguda, síndrome mielodisplásico y tumores sólidos, en individuos que recibieron radioterapia por cánceres como el linfoma de Hodgkin. Los riesgos de cáncer a largo plazo causados por exposiciones a radiación en los límites de 5 a 100 mSv son mucho más difíciles de establecer, porque las determinaciones exactas de los riesgos requieren grandes grupos de población que varían entre 50.000 y 5 millones de personas. Sin embargo, para los rayos X y los rayos gamma existe una buena evidencia de un incremento estadísticamente significativo del riesgo de cáncer con dosis agudas mayores de 50 mSv y evidencias «razonables» para dosis agudas mayores de 5 mSv. Como comparación, una radiografía simple de tórax posteroanterior, una radiografía de tórax lateral y una tomografía computarizada de tórax emiten dosis efectivas a los pulmones de 0,01, 0,15 y 10 mSv, respectivamente. Se cree que el riesgo de cáncer secundario por radiación es mayor en niños. Ello se basa, en parte, en un reciente estudio epidemiológico a gran escala, en el que se

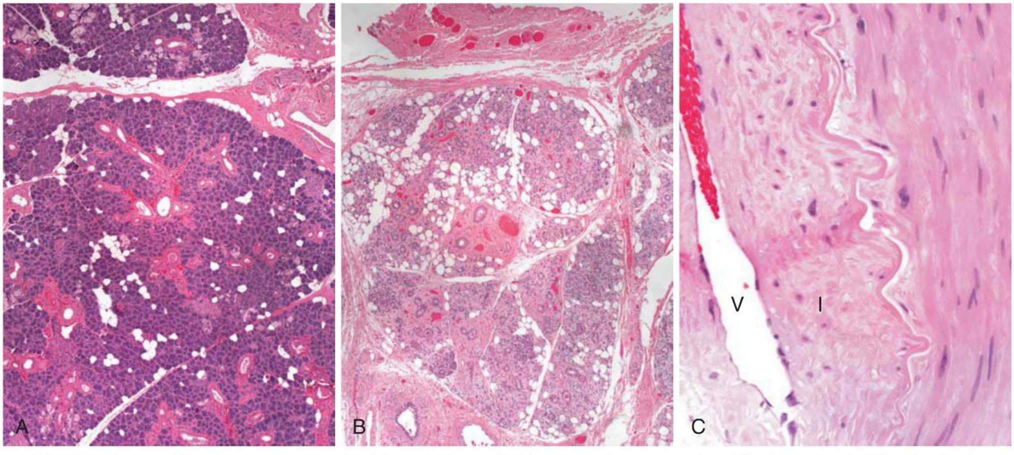


Figura 9-19 Fibrosis y cambios vasculares en las glándulas salivales producidos por radioterapia en la región del cuello. **A.** Glándula salival normal. **B.** Fibrosis causada por radiación. **C.** Fibrosis y cambios vasculares consistentes en engrosamiento de la fibroíntima y esclerosis arteriolar. I, íntima engrosada; V, luz del vaso. (Por cortesía de la Dra. Melissa Upton, Department of Pathology, University of Washington, Seattle, Wash.)

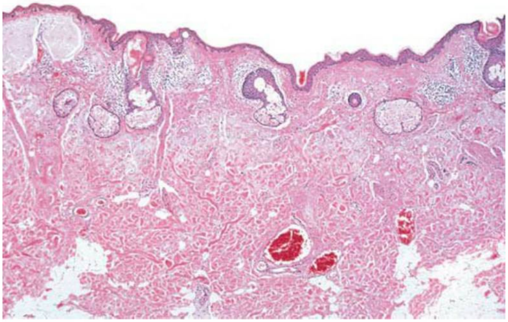


Figura 9-20 Dermatitis crónica por radiación con atrofia de la epidermis, fibrosis dérmica y telangiectasia de los vasos sanguíneos subcutáneos. (American Registry of Pathology © 1990.)

ponía de manifiesto que los niños sometidos al menos a dos TC registraban un incremento del riesgo, escaso, pero susceptible de medición, de leucemia y tumores cerebrales malignos, y en otros estudios anteriores, que mostraban que es especialmente probable que la radioterapia de tórax produzca cáncer de mama cuando se aplica a mujeres adolescentes.

El aumento de riesgo de desarrollo de cáncer también puede asociarse a las exposiciones profesionales. El gas *radón* es un producto ubicuo de la desintegración espontánea del uranio. Sus efectos carcinógenos se atribuyen en gran medida a dos productos de desintegración, *polonio 214* y *polonio 218* (o «hijas del radón»), que emiten partículas alfa. El polonio 214 y el polonio 218 producidos a partir del radón inhalado tienden a depositarse en el pulmón, y la exposición crónica en mineros del uranio puede dar lugar a carcinomas de pulmón. Los riesgos también están presentes en casas en las que los niveles de radón son muy elevados, comparables a los que se encuentran en las minas. Sin embargo, existen pocas pruebas o ninguna que sugieran que el radón contribuye al riesgo de cáncer de pulmón en el domicilio promedio. Por razones históricas, también mencionamos aquí el desarrollo de sarcomas osteógenos después de la exposición al radio en pintores de esferas de radio, químicos, radiólogos y pacientes expuestos al radio como tratamiento de varias dolencias, durante la primera parte del siglo XX.

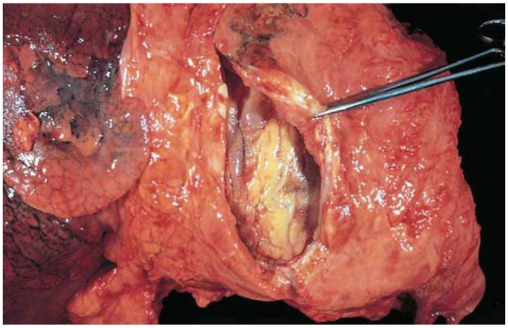


Figura 9-21 Fibrosis mediastínica extensa tras radioterapia por carcinoma de pulmón. Obsérvese el pericardio marcadamente engrosado. (Tomado de la colección académica de Department Pathology, Southwestern Medical School, Dallas, TX.)

CONCEPTOS CLAVE

Lesión por radiación

- La radiación ionizante puede dañar las células directa o indirectamente por generación de radicales libres a partir del agua o el oxígeno molecular.
- Dicha radiación daña el ADN. En consecuencia, las células que se dividen con rapidez, como las germinales y las de la médula ósea y el tubo digestivo, son muy sensibles a la lesión por radiación.
- El daño del ADN que no se repara convenientemente puede dar lugar a mutaciones que predisponen a las células afectadas a sufrir transformación neoplásica.
- Es posible que la radiación ionizante provoque lesión y esclerosis vascular, con la consiguiente necrosis isquémica de células parenquimatosas y sustitución de estas por tejido fibroso.

Enfermedades nutricionales

La malnutrición, también denominada *malnutrición proteínico-calórica o MPC,* es consecuencia de una ingestión inadecuada de proteínas y calorías o de deficiencias en la digestión o absorción de las proteínas, dando lugar a pérdida de grasa y tejido muscular, pérdida de peso, letargia y debilidad generalizada. Millones de personas en las naciones en desarrollo están malnutridas y famélicas o viven al borde cruel del hambre. En el mundo industrializado y, más recientemente, también en los países en desarrollo, la *obesidad* se ha convertido en un problema fundamental de salud pública, asociada con el desarrollo de enfermedades como diabetes, ateroesclerosis y cáncer.

Las secciones que siguen constituyen apenas una lectura superficial de los trastornos nutricionales. Se presta una atención particular a la MPC, la anorexia nerviosa y la bulimia, las deficiencias de vitaminas y oligoelementos minerales, la obesidad y una breve visión general de las relaciones de la dieta con la ateroesclerosis y el cáncer. Otros nutrientes y problemas nutricionales se tratan en el contexto de enfermedades específicas.

Insuficiencia dietética

Una dieta adecuada debe proporcionar: 1) calorías suficientes en forma de hidratos de carbono, grasas y proteínas para las necesidades metabólicas diarias del cuerpo; 2) aminoácidos y ácidos grasos para ser utilizados como ladrillos para la síntesis de proteínas y lípidos, y 3) vitaminas y minerales, que funcionan como coenzimas u hormonas en vías metabólicas vitales o, como en el caso del calcio y el fosfato, como componentes estructurales importantes. En la *malnutrición primaria* están ausentes en la dieta uno de estos componentes o todos. En cambio, en la *malnutrición secundaria* la malnutrición deriva de malabsorción, afectación de la utilización o el almacenamiento, pérdida excesiva o aumento de la necesidad de nutrientes.

Existen varios trastornos que pueden conducir a malnutrición primaria o secundaria.

- *Pobreza.* Las personas sin hogar y los ancianos y niños desfavorecidos a menudo sufren MPC, así como deficiencias de nutrientes oligoelementos. En los países pobres, la miseria, el fracaso de las cosechas, las muertes del ganado y la sequía, a menudo en tiempos de guerra y agitación política, crean el contexto para la malnutrición de niños y adultos.

- *Infecciones.* La MPC incrementa la susceptibilidad a muchas enfermedades infecciosas frecuentes. Inversamente, las infecciones tienen un efecto negativo sobre la nutrición, estableciendo así un círculo vicioso.
- *Enfermedades agudas y crónicas.* La tasa metabólica basal se acelera en muchas enfermedades dando lugar a un aumento de los requerimientos diarios de todos los nutrientes. El fracaso en el reconocimiento de estas necesidades nutricionales puede retrasar la recuperación. La MPC está presente a menudo en pacientes con enfermedades debilitantes como *cánceres avanzados* y *sida* (comentado más tarde).
- *Alcoholismo crónico.* Las personas alcohólicas en ocasiones pueden sufrir MPC pero más frecuentemente tienen deficiencia de vitaminas, especialmente tiamina, piridoxina, folato y vitamina A, como resultado de deficiencia dietética, absorción gastrointestinal defectuosa, utilización y almacenamiento anómalo de nutrientes, aumento de las necesidades metabólicas y aumento de la velocidad de pérdida. La incapacidad para reconocer la probabilidad de deficiencia de tiamina en personas con alcoholismo crónico puede producir un daño cerebral irreversible (p. ej., *encefalopatía de Wernicke* y *psicosis de Korsakoff,* comentada en el capítulo 28).
- *Ignorancia e insuficiencia de los suplementos dietéticos.* Incluso las personas acomodadas pueden fallar a la hora de reconocer que los lactantes, adolescentes y mujeres gestantes tienen un incremento de las necesidades nutricionales. La ignorancia acerca del contenido nutricional de varios alimentos también es un factor que contribuye. Algunos ejemplos son: deficiencia de hierro en lactantes alimentados exclusivamente con dieta de leche artificial; el arroz pulido utilizado como base de la dieta puede carecer de cantidades adecuadas de tiamina; la falta de yodo a partir de los alimentos y el agua en regiones apartadas de los océanos, a menos que se aporten suplementos.
- *Restricción dietética autoimpuesta.* La *anorexia nerviosa, la bulimia* y otros trastornos alimentarios menos manifiestos afectan a muchos individuos que están preocupados por la imagen corporal y obsesionados por el peso (la anorexia y la bulimia se tratan después).
- *Otras causas.* Causas adicionales de malnutrición incluyen enfermedades digestivas y síndromes de malabsorción, enfermedades genéticas, tratamientos farmacológicos específicos (con bloqueo de la captación o utilización de nutrientes particulares) y la nutrición parenteral total insuficiente.

Malnutrición proteínico-calórica

La MPC grave es una enfermedad grave, a menudo mortal, que afecta a los niños. Es frecuente en países de renta baja, en los que pueden estar afectados hasta el 30% de los niños, y donde es un factor principal en la elevada tasa de muerte entre los niños menores de 5 años de edad. Se estima que, en los países en desarrollo, la malnutrición causa en torno al 50% de las muertes durante la lactancia y la infancia cada año. En los países desarrollados, la MPC a menudo afecta a pacientes ancianos y debilitados en residencias de ancianos y hospitales, pero se detecta con alarmante frecuencia en niños que viven en condiciones de pobreza, también en EE. UU.

La malnutrición se determina de acuerdo con el *índice de masa corporal* (IMC, peso en kilogramos dividido por la altura en metros cuadrados). Se considera malnutrición un IMC inferior a 16 kg/m^2 (límite normal 18,5 a 25 kg/m^2). De una forma más práctica, un niño cuyo peso es inferior al 80% del normal (proporcionado por tablas estándar) se considera malnutrido. Sin embargo, la pérdida de peso puede estar enmascarada por edema generalizado, como se comenta más tarde. Otros parámetros útiles son la evaluación de los depósitos grasos (grosor de los pliegues cutáneos), la masa muscular (reducción del perímetro del brazo) y las proteínas séricas (los niveles de albúmina y transferrina permiten valorar si el compartimento proteínico visceral es adecuado).

Marasmo y *kwashiorkor*. En niños malnutridos, la MPC se manifiesta como una serie de síndromes clínicos, todos ellos caracterizados por una ingesta dietética inadecuada de proteínas y calorías para las necesidades corporales. Los dos extremos del espectro de síndromes de MPC se conocen como *marasmo* y *kwashiorkor*. Desde un punto de vista funcional, en el cuerpo existen dos compartimentos proteínicos regulados de forma diferencial: el compartimento somático, representado por las proteínas de los músculos esqueléticos, y el compartimento visceral, representado por los depósitos proteínicos en los órganos viscerales, principalmente el hígado. Como veremos, el compartimento somático está más gravemente afectado en el marasmo, y el compartimento visceral se depleciona de forma más grave en el *kwashiorkor*.

Se considera que un niño tiene *marasmo* cuando el peso disminuye a un 60% del normal para el sexo, la altura y la edad. Un niño marasmático sufre retraso del crecimiento y pérdida muscular, esta última resultante del catabolismo y depleción del compartimento proteínico somático. Esto parece constituir una respuesta adaptativa que proporciona al cuerpo aminoácidos como fuente de energía. El compartimento proteínico visceral, que supuestamente es más precioso y crítico para la supervivencia, solo se depleciona de forma marginal, y por ello las concentraciones séricas de albúmina son normales o están solo ligeramente reducidos. Además de las proteínas musculares, también se moviliza y utiliza como combustible la grasa subcutánea. La producción de leptina (comentada más adelante) es baja, lo que puede estimular el eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal para producir altas cantidades de cortisol que contribuyen a la lipólisis. Con esta pérdida de músculo y grasa subcutánea, *las extremidades están emaciadas;* en comparación, la cabeza parece demasiado grande para el cuerpo (fig. 9-22*A*). Están presentes anemia y manifestaciones de deficiencias vitamínicas múltiples, y existe evidencia de *deficiencia inmunitaria,* particularmente de la inmunidad mediada por células T. Por ello, generalmente sufren infecciones concomitantes que imponen demandas nutricionales adicionales. Lamentablemente, las imágenes de niños muertos o casi muertos con marasmo se han convertido casi en rutina en los reportajes de televisión y prensa sobre hambruna y desastres en varias áreas del mundo.

El *kwashiorkor* ocurre cuando la privación de proteínas es relativamente más severa que el déficit en las calorías totales (fig. 9-22*B*). Esta es la forma más frecuente de MPC observada en niños africanos que han sido destetados demasiado precozmente y posteriormente alimentados casi exclusivamente con una dieta de hidratos de carbono (el nombre *kwashiorkor* deriva de la lengua ga de Ghana que describe la enfermedad de un bebé debida a la llegada de otro niño). La prevalencia de *kwashiorkor* también es elevada en los países empobrecidos del sureste de Asia. Pueden aparecer formas menos graves en todo el mundo en personas con estados diarreicos crónicos en que no se absorben las proteínas, o que tienen pérdida crónica de proteínas debido a trastornos como enteropatías con pérdida de proteínas, síndrome nefrótico o después de quemaduras extensas. En EE. UU. se han comunicado casos de *kwashiorkor* resultantes de dietas de moda o sustitución de la leche por bebidas de arroz.



Figura 9-22 Malnutrición infantil. **A.** Marasmo. Obsérvese la pérdida de masa muscular y grasa subcutánea; la cabeza parece demasiado grande para el cuerpo emaciado. **B.** *Kwashiorkor.* El lactante muestra edema generalizado, que se observa como ascitis e hinchazón de la cara, las manos y las piernas. (**A,** tomado de Clinic Barak, Reisebericht Kenya.)

En el *kwashiorkor,* la marcada privación proteínica se asocia con pérdida grave del compartimento proteínico visceral, y la hipoalbuminemia resultante da lugar a *edema generalizado* o *postural* (v. fig. 9-22*B*). La pérdida de peso en estos pacientes está enmascarada por el aumento de retención de líquidos. En contraste adicional con el marasmo, existe una preservación relativa de la grasa subcutánea y la masa muscular. Los niños con *kwashiorkor* tienen *lesiones cutáneas* características, con zonas alternantes de hiperpigmentación, áreas de descamación e hipopigmentación, dándole un aspecto de «pintura desconchada». Los *cambios del pelo* incluyen pérdida global del color o bandas alternantes de pelo claro y más oscuro. Otras características que diferencian el *kwashiorkor* del marasmo incluyen *hígado graso* aumentado de tamaño (resultante de disminución de la síntesis del componente proteínico transportador de las lipoproteínas) y desarrollo de apatía, indiferencia y pérdida de apetito. Es probable que estén presentes deficiencias vitamínicas, al igual que *defectos de la inmunidad* e *infecciones secundarias.* Como ya se ha comentado, el marasmo y el *kwashiorkor* son dos extremos de un espectro, y existe una considerable superposición entre estos trastornos.

La MPC en el mundo desarrollado. En EE. UU., la MPC secundaria a menudo se desarrolla en pacientes crónicamente enfermos, ancianos y encamados. Para determinar el estado nutricional de las personas ancianas con frecuencia se utiliza un cuestionario de 18 preguntas conocido como *Mininutritional Assesment* (MNA). Se calcula que más del 50% de los ancianos que viven en residencias en EE. UU. están malnutridos. Una pérdida de peso mayor del 5% asociada con MPC incrementa el riesgo de mortalidad en pacientes de residencias casi hasta en cinco veces. Los signos más obvios de MPC secundaria incluyen: 1) depleción de grasa subcutánea en los brazos, la pared torácica, los hombros o las regiones metacarpianas; 2) atrofia de los músculos cuádriceps y deltoides, y 3) edema maleolar o sacro. Los pacientes malnutridos encamados u hospitalizados tienen un riesgo aumentado de infección, sepsis, deterioro de curación de las heridas y muerte tras cirugía.

MORFOLOGÍA

Los cambios anatómicos principales en la MPC son: 1) insuficiencia del crecimiento; 2) edema periférico en el *kwashiorkor,* y 3) pérdida de grasa corporal y atrofia del músculo, más marcadas en el marasmo.

En el *kwashiorkor,* pero no en el marasmo, el **hígado** está aumentado de tamaño y graso; la cirrosis sobreañadida es rara. En el *kwashiorkor* (raramente en el marasmo) el **intestino delgado** muestra una disminución del índice mitótico en las criptas glandulares, asociada con atrofia mucosa y pérdida de vellosidades y microvellosidades. En estos casos ocurre una pérdida concomitante de enzimas del intestino delgado, que se manifiesta más a menudo como una deficiencia de disacaridasa. Por ello, los lactantes con *kwashiorkor* pueden no responder inicialmente a dietas completas basadas en leche. Con tratamiento los cambios de la mucosa son reversibles.

La **médula ósea** puede estar hipoplásica tanto en el *kwashiorkor* como en el marasmo, principalmente como consecuencia del número reducido de precursores eritrocíticos. La sangre periférica generalmente revela anemia leve a moderada, que a menudo tiene un origen multifactorial; pueden contribuir las deficiencias nutricionales de hierro, folato y proteínas, así como los efectos supresores de la infección (anemia de enfermedad crónica). Dependiendo del factor predominante, los eritrocitos pueden ser microcíticos, normocíticos o macrocíticos.

Algunos han comunicado que el **encéfalo** de los lactantes nacidos de madres malnutridas y que sufren MPC durante los primeros 1 o 2 años de vida, muestra atrofia cerebral, un número reducido de neuronas y afectación de la mielinización de la sustancia blanca.

Pueden estar presentes muchos otros cambios, incluyendo: 1) atrofia tímica y linfoide (más marcada en el *kwashiorkor* que en el marasmo); 2) alteraciones anatómicas inducidas por infecciones intercurrentes, particularmente por todas las clases de gusanos y otros parásitos endémicos, y 3) deficiencias de otros nutrientes necesarios como yodo y vitaminas.

Caquexia. La MPC es una complicación frecuente en pacientes con sida o cánceres avanzados, y en estos contextos se conoce como *caquexia*. La caquexia aparece aproximadamente en el 50% de los pacientes con cáncer, más frecuentemente en individuos con cánceres gastrointestinales, pancreáticos y pulmonares, y es responsable de cerca del 30% de las muertes por cáncer. Es un trastorno muy debilitante caracterizado por pérdida de peso extrema, fatiga, atrofia muscular, anemia, anorexia y edemas. La mortalidad generalmente es consecuencia de atrofia del diafragma y otros músculos respiratorios.

Las causas precisas de la caquexia no se conocen, pero está claro que los mediadores que segregan los tumores y las respuestas inflamatorias crónicas contribuyen a su desarrollo:

- *Factor inductor de proteólisis,* que es un polipéptido glucosilado excretado en la orina de pacientes con pérdida de peso que tienen cánceres de páncreas, mama, colon y otros.
- *Factor movilizador de lípidos,* que incrementa la oxidación de los ácidos grasos, y citocinas proinflamatorias como TNF (originalmente conocido como *caquectina*) e IL-6.

El factor inductor de proteólisis y las citocinas proinflamatorias causan alteración del músculo esquelético a través de la activación de la vía de la ubicuitina proteosómica inducida por NF-κB, que promueve la degradación de proteínas estructurales del músculo esquelético, como las cadenas pesadas de miosina, regulando la expresión de varias ubicuitina ligasas específicas del músculo. Otros datos hacen referencia a anomalías adquiridas del complejo distrofina-glucoproteína miofibrilar (fig. 9-23), el mismo complejo de membrana que presenta defectos en diversas formas de distrofia muscular (v. capítulo 27).

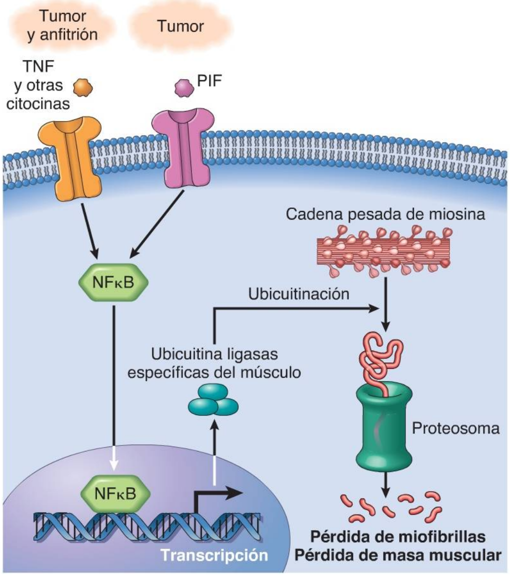


Figura 9-23 Mecanismos de la caquexia en el cáncer. El factor inductor de proteólisis (PIF), producido por tumores, y el TNF y otras citocinas, producidos por las células inmunitarias del anfitrión, activan el NF-κB e inician la transcripción de las ubicuitina ligasas específicas del músculo. Por su parte, estas ligasas ubicuitinan componentes estructurales de las miofibrillas, como las cadenas pesadas de miosina, causando su degeneración por el proteosoma.

Anorexia nerviosa y bulimia

La *anorexia nerviosa* es una inanición autoinducida que da lugar a una pérdida de peso marcada; la *bulimia* es un trastorno en el cual el paciente se da atracones y después se induce el vómito. La anorexia nerviosa se asocia a la mortalidad más alta entre todos los trastornos psiquiátricos. La bulimia es más frecuente que la anorexia nerviosa, y en general tiene un mejor pronóstico; se calcula que aparece en un 1-2% de las mujeres y en un 0,1% de los hombres, con una edad media de inicio de 20 años. Estos trastornos de la alimentación ocurren principalmente en mujeres jóvenes previamente sanas que han desarrollado una obsesión por la imagen corporal y la delgadez. Las bases neurobiológicas de estas enfermedades son desconocidas, pero se ha sugerido que el metabolismo alterado de la serotonina puede ser un componente importante.

Los hallazgos clínicos de la anorexia nerviosa son generalmente similares a los de la MPC grave. Además, los efectos sobre el sistema endocrino son prominentes. La *amenorrea,* resultante de la disminución de secreción de hormona liberadora de gonadotropina, y la consiguiente disminución de secreción de hormona luteinizante y de hormona folículo-estimulante, es tan frecuente que su presencia es una característica diagnóstica del trastorno. Otros hallazgos frecuentes, relacionados con la *disminución de liberación de hormonas tiroideas,* incluyen intolerancia al frío, bradicardia, estreñimiento y cambios en la piel y el pelo. Además, aparecen con frecuencia deshidratación y trastornos electrolíticos. La piel se vuelve seca y descamativa. *La densidad ósea está reducida,* más probablemente por la baja concentración de estrógenos, lo que imita la aceleración posmenopáusica de la osteoporosis. Pueden estar presentes anemia, linfopenia e hipoalbuminemia. Una complicación fundamental de la anorexia nerviosa (y también de la bulimia) es un aumento de susceptibilidad a *arritmias cardíacas* y *muerte súbita* como consecuencia de la hipopotasemia.

En la bulimia, los *atracones* son la norma. Se ingieren grandes cantidades de comida, principalmente hidratos de carbono, solo para seguirse de la inducción del vómito. Aunque las irregularidades menstruales son frecuentes, la amenorrea aparece en menos del 50% de las pacientes bulímicas, debido a que el peso y las concentraciones de gonadotropinas se mantienen próximos a los normales. Las principales complicaciones médicas se relacionan con el vómito frecuente y el uso crónico de laxantes y diuréticos. Incluyen: 1) *desequilibrios electrolíticos* (hipopotasemia) que predisponen al paciente a arritmias cardíacas; 2) *aspiración pulmonar* de contenido gástrico, y 3) *ruptura esofágica y gástrica.* Sin embargo, no hay signos o síntomas específicos; por tanto, el diagnóstico de bulimia se basa en una completa evaluación psicológica de la persona.

Deficiencias vitamínicas

Para la salud son necesarias trece vitaminas; las vitaminas A, D, E y K son *liposolubles,* y todas las demás son *hidrosolubles*. La distinción entre vitaminas lipo- e hidrosolubles es importante. Las vitaminas liposolubles se almacenan más fácilmente en el cuerpo, pero pueden absorberse mal en los trastornos de malabsorción grasa, causados por trastornos de las funciones digestivas (v. capítulo 17). Ciertas vitaminas pueden sintetizarse de forma endógena, la vitamina D a partir de esteroides precursores, la vitamina K y la biotina por la microflora intestinal y la niacina a partir del triptófano, un aminoácido esen-

cial. A pesar de esta síntesis endógena, el aporte dietético de todas las vitaminas es esencial para la salud.

Una deficiencia de vitaminas puede ser primaria (de origen dietético) o secundaria debida a trastornos de la absorción intestinal, el transporte en la sangre, el almacenamiento en los tejidos o la conversión metabólica. En los siguientes apartados se presentan las vitaminas A, D y C con cierto detalle debido a la amplia variedad de sus actividades y de los cambios morfológicos de los estados deficitarios. Esto se sigue de la presentación en forma tabular de las principales consecuencias de las deficiencias de las vitaminas restantes (E, K y complejo B) y algunos minerales esenciales. Sin embargo, debe subrayarse que la deficiencia de una única vitamina es infrecuente, y que a la MPC pueden asociarse deficiencias vitamínicas aisladas o múltiples.

Vitamina A

Las principales funciones de la vitamina A son el mantenimiento de la visión normal, la regulación del crecimiento celular, y la diferenciación y regulación del metabolismo lipídico. La vitamina A es el nombre dado a un grupo de compuestos relacionados que incluyen *retinol* (alcohol de vitamina A), *retinal* (aldehído de vitamina A) y *ácido retinoico* (ácido de vitamina A), que tienen actividades biológicas similares.

Retinol es el nombre químico dado a la vitamina A. Es la forma de transporte y, como éster de retinol, también la forma de almacenamiento. El término genérico *retinoides* incluye la vitamina A y sus diversas formas y las sustancias químicas tanto naturales como sintéticas que están relacionadas estructuralmente con la vitamina A, pero que pueden no tener necesariamente actividad biológica similar a la vitamina A. Los alimentos de origen animal como hígado, pescado, huevos, leche y mantequilla son fuentes dietéticas importantes de vitamina A preformada. Los vegetales amarillos y de hoja verde como zanahorias, calabacines y espinacas aportan grandes cantidades de carotenoides, que son provitaminas que pueden metabolizarse hasta vitamina A activa en el cuerpo. Los carotenoides contribuyen aproximadamente con un 30% de la vitamina A de la dieta humana; el más importante de estos es el β-caroteno, que se convierte eficazmente en vitamina A. El aporte dietético recomendado de vitamina A se expresa en equivalentes de retinol para tener en cuenta tanto la vitamina A preformada como el β-caroteno.

La vitamina A es una vitamina liposoluble y su absorción requiere bilis, enzimas pancreáticas y cierto nivel de actividad antioxidante en los alimentos. El retinol (que generalmente se ingiere como éster de retinol) y el β-caroteno se absorben en el intestino, donde el β-caroteno se convierte también en retinol (fig. 9-24). Después el retinol se transporta en los quilomicrones hasta el hígado para su esterificación y almacenamiento. La captación en las células hepáticas tiene lugar a través del receptor de apolipoproteína E. Más del 90% de las reservas de vitamina A del cuerpo están almacenadas en el hígado, predominantemente en las células estrelladas perisinusoidales (de Ito). En personas sanas que consumen una dieta adecuada, estas reservas son suficientes para cubrir las demandas del cuerpo durante al menos 6 meses. Los ésteres de retinol almacenados en el hígado pueden movilizarse; antes de su liberación, el retinol se une a una proteína transportadora de retinol específica (RBP) que se sintetiza en el hígado. La captación de retinol/RBP en los tejidos periféricos depende de receptores de superficie celular específicos para la RBP. Después de la captación, el retinol se une a una RBP celular, y la RBP se libera de nuevo hacia la sangre. El retinol también puede almacenarse en los tejidos periféricos como éster de retinol u puede oxidarse para formar ácido retinoico, el cual tiene efectos importantes en la diferenciación y el crecimiento epitelial.

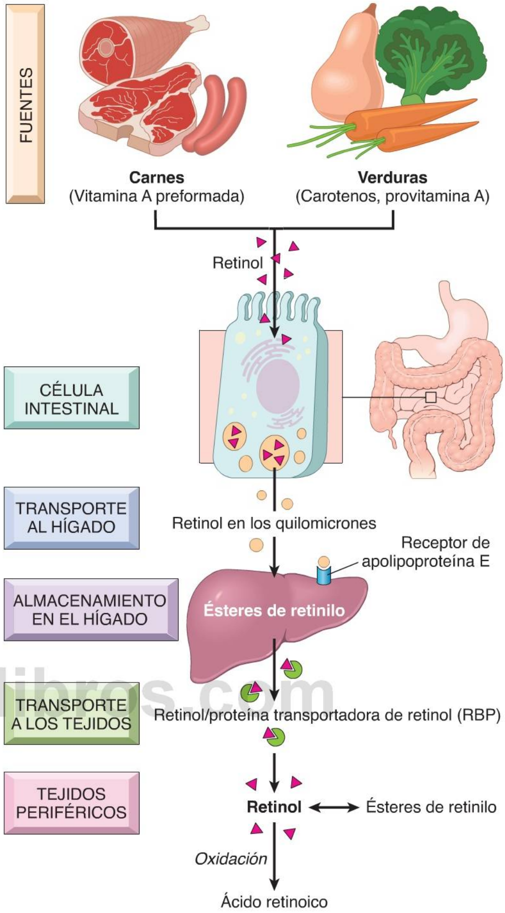


Figura 9-24 Metabolismo de la vitamina A.

Función. En el hombre, las principales funciones de la vitamina A son las siguientes:

- *Mantenimiento de la visión normal.* El *proceso visual* implica cuatro formas de pigmentos que contienen vitamina A: la rodopsina de los bastones, el pigmento más fotosensible y por tanto importante cuando hay luz escasa, y tres yodopsinas de los conos responsables de los colores específicos con la luz brillante. La síntesis de rodopsina a partir del retinol implica: 1) oxidación a todo-*trans*-retinal; 2) isomerización a 11-*cis*-retinal, y 3) asociación covalente con la proteína transmembrana 7 del bastón, opsina, para formar rodopsina. Un fotón de luz causa isomerización del 11-*cis*-retinal a todo-*trans*-retinal, que se disocia de la rodopsina. Esto induce un cambio de conformación de la opsina que desencadena una serie de fenómenos a favor de corriente que genera un impulso nervioso que se transmite a través de las neuronas desde la retina hasta el cerebro. Durante la adaptación a la oscuridad, parte del todo-*trans*-retinal vuelve a convertirse en 11-*cis*-retinal, pero la mayoría se

reduce hasta retinol y se pierde en la retina, dictando la necesidad de un aporte continuo.

- *Crecimiento y diferenciación celular.* La vitamina A y los retinoides tienen un importante papel en la diferenciación ordenada del epitelio secretor de moco; cuando existe un estado deficitario, el epitelio sufre *metaplasia escamosa,* diferenciándose hasta un epitelio queratinizado. La activación de los receptores de ácido retinoico (RAR) por sus ligandos causa la liberación de presores centrales y la formación obligada de heterodímeros con otro receptor de retinoides conocido como *receptor X de retinoico* (RXR). Tanto los RAR como los RXR tienen tres isoformas, α, β y γ. Los heterodímeros RAR/RXR se unen a elementos de respuesta al ácido retinoico localizados en la región reguladora de los genes que codifican receptores para factores de crecimiento, genes supresores tumorales y proteínas segregadas. A través de estos efectos, los retinoides regulan el crecimiento y la diferenciación celular, el control del ciclo celular y otras respuestas biológicas. El *ácido todo*-trans-*retinoico,* un ácido potente derivado de la vitamina A, es el que mayor afinidad tiene por los RAR en comparación con otros retinoides.
- *Efectos metabólicos de los retinoides.* El receptor X de retinoico (RXR), que se cree es activado por el ácido 9-*cis* retinoico, puede formar heterodímeros con otros receptores nucleares, a manera de (como ya se ha comentado) receptores nucleares implicados en el metabolismo de fármacos, los receptores activados por el proliferador de peroxisomas (PPAR) y receptores de vitamina D. Los PPAR son reguladores clave del metabolismo de los ácidos grasos, incluyendo la oxidación de ácidos grasos en el tejido graso y el músculo, la adipogenia y el metabolismo de lipoproteínas. La asociación entre RXR y PPARγ proporciona una explicación para los efectos metabólicos de los retinoides sobre la adipogenia.
- *Resistencia del anfitrión a las infecciones.* Los suplementos de vitamina A pueden reducir la morbimortalidad de algunas formas de diarrea, y en niños preescolares con sarampión los suplementos pueden mejorar el pronóstico clínico. El efecto beneficioso de la vitamina A sobre las enfermedades diarreicas puede estar relacionado con el mantenimiento y restablecimiento de la integridad del epitelio del intestino. Los efectos de la vitamina A sobre las infecciones también derivan en parte de su capacidad para estimular el sistema inmunitario, aunque los mecanismos no son totalmente claros. Las infecciones pueden reducir la biodisponibilidad de la vitamina A mediante inhibición de la síntesis de proteína transportadora de retinol en el hígado a través de la respuesta de fase aguda asociada con muchas infecciones. La caída en la proteína transportadora de retinol hepática produce una disminución de retinol circulante, que reduce la disponibilidad tisular de vitamina A.

Además, los retinoides, el β-caroteno y algunos carotenoides relacionados funcionan como sustancias fotoprotectoras y antioxidantes.

Los retinoides se utilizan clínicamente para el tratamiento de trastornos cutáneos como acné grave y ciertas formas de psoriasis, y también en el tratamiento de la leucemia promielocítica aguda. Como se indicó en el capítulo 7, el ácido todo-*trans*-retinoico induce diferenciación y posterior apoptosis de las células de la leucemia promielocítica aguda, por su capacidad de unión a la proteína de fusión PML-RARα, característica de esta forma de cáncer. Un isómero distinto, el ácido 13-*cis*-retinoico, se ha aplicado con cierto éxito al tratamiento del neuroblastoma.

Deficiencia de vitamina A. La deficiencia de vitamina A aparece en todo el mundo como consecuencia de desnutrición general o como deficiencia secundaria en individuos con trastornos que causan malabsorción de las grasas. En niños, los depósitos de vitamina A se deplecionan por las infecciones, y la absorción de la vitamina es mala en lactantes recién nacidos. Los pacientes adultos con síndromes de malabsorción, como enfermedad celíaca, enfermedad de Crohn y colitis, pueden desarrollar deficiencia de vitamina A junto con depleción de otras vitaminas liposolubles. La cirugía bariátrica y, en personas ancianas, el uso continuo de aceite mineral como laxante pueden conducir al déficit. Los efectos patológicos de la deficiencia de vitamina A se resumen en la figura 9-25.

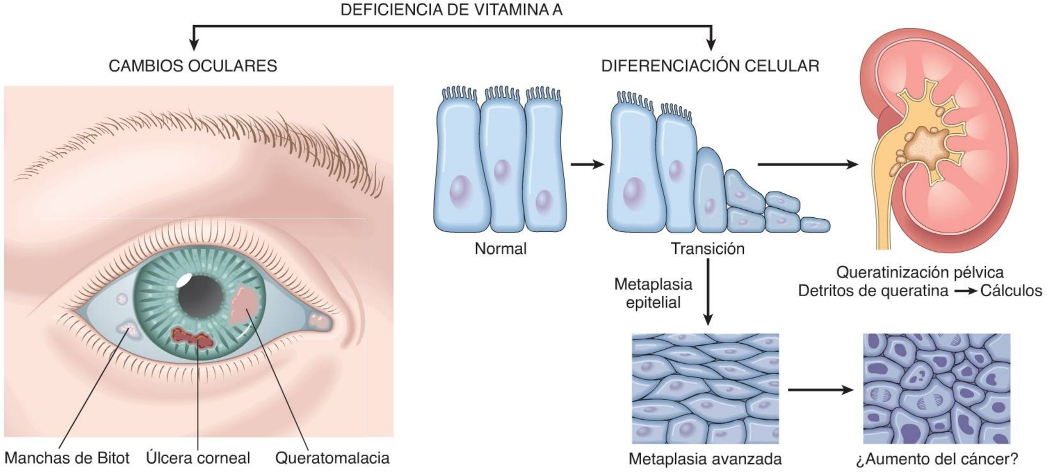


Figura 9-25 Deficiencia de vitamina A: sus principales consecuencias en el ojo y en la producción de metaplasia queratinizante de las superficies epiteliales especializadas, y su posible papel en la metaplasia epitelial. No se ilustran la ceguera nocturna ni la deficiencia inmunitaria.

Como ya se ha comentado, la vitamina A es un componente de la rodopsina y otros pigmentos visuales. No es sorprendente que una de las manifestaciones más precoces de la deficiencia de vitamina A sea la afectación de la visión, particularmente con luz reducida *(ceguera nocturna)*. Otros efectos de la deficiencia están relacionados con la función de la vitamina A en el mantenimiento de la diferenciación de las células epiteliales. La deficiencia persistente da lugar a metaplasia y queratinización epitelial. Los cambios más devastadores ocurren en los ojos y se denominan *xeroftalmía* (ojo seco). Primero existe sequedad de la conjuntiva (xerosis conjuntival) a medida que el epitelio lagrimal y secretor de moco es sustituido por epitelio queratinizado. Esto se sigue de la acumulación de detritos de queratina en pequeñas placas opacas *(manchas de Bitot)* que progresa a erosión de la superficie corneal áspera con reblandecimiento y destrucción de la córnea *(queratomalacia)* y ceguera.

Además del epitelio ocular, el epitelio que recubre las vías respiratorias superiores y las vías urinarias también experimenta *metaplasia escamosa*. La pérdida del epitelio mucociliar de las vías respiratorias predispone a infecciones pulmonares secundarias, y la descamación de detritos de queratina en las vías urinarias predispone a cálculos renales y urinarios vesicales. La hiperplasia y la *hiperqueratinización de la epidermis* con taponamiento de los conductos de las glándulas anexiales pueden producir dermatosis folicular o papulosa. Otra consecuencia muy seria es la deficiencia inmunitaria, que es responsable de tasas de mortalidad más elevadas por infecciones frecuentes como sarampión, neumonía y diarrea infecciosa. En zonas del mundo donde la deficiencia de vitamina A es prevalente, los suplementos dietéticos reducen la mortalidad en cerca de un 20-30%.

Toxicidad de la vitamina A. El exceso de vitamina A, tanto a corto como a largo plazo, puede producir manifestaciones tóxicas, un punto de preocupación debido a las megadosis que ofrecen ciertos vendedores de suplementos. Las consecuencias de la hipervitaminosis A aguda fueron descritas por primera vez por Gerrit de Veer en 1597, el carpintero de un barco que quedó encallado en el Ártico, quien narraba en su diario los serios síntomas que desarrollaron él y otros miembros de la tripulación después de comer hígado de oso polar. Con esta cautivadora historia en mente, el comedor aventurero debe ser consciente de que la toxicidad aguda de la vitamina A también se ha descrito en individuos que ingirieron hígado de ballenas, tiburones e incluso atún.

Los síntomas de toxicidad aguda de la vitamina A incluyen cefalea, mareo, vómitos, estupor y visión borrosa, síntomas que puede confundirse con los de un tumor cerebral *(seudotumor cerebral)*. La toxicidad crónica se asocia con pérdida de peso, anorexia, náuseas, vómitos y dolor óseo y articular. El ácido retinoico estimula la producción y actividad de los osteoclastos, lo que conduce a un aumento de la resorción ósea y un alto riesgo de fracturas. Aunque los retinoides sintéticos usados para el tratamiento del acné no se asocian con este tipo de trastornos, su uso en la gestación debe evitarse debido a los efectos teratógenos bien establecidos de los retinoides.

Vitamina D

La principal función de la vitamina D liposoluble es el mantenimiento de una concentración plasmática adecuada de calcio y fósforo para el soporte de las funciones metabólicas, la mineralización ósea y la transmisión neuromuscular. La vitamina D se requiere para la prevención de enfermedades óseas conocidas como el *raquitismo* (en niños cuyas epífisis no están aún cerradas), la *osteomalacia* (en adultos) y la *tetania hipocalcémica*. Este último trastorno es un estado convulsivo causado por una concentración extracelular insuficiente de calcio ionizado que se requiere para la excitación nerviosa normal y la relajación de los músculos. El raquitismo fue casi endémico en las grandes ciudades europeas y las zonas pobres de Nueva York y Boston a finales del siglo XIX. Aunque el aceite de hígado de bacalao fue reconocido por sus propiedades antirraquíticas en la primera parte de ese siglo, costó casi 100 años que fuera aceptado por la profesión médica como una sustancia preventiva eficaz (no ayudó que el aceite de hígado de bacalao consumido en los pueblos pescadores del norte de Europa, Escandinavia e Islandia fuera un líquido oscuro de olor nauseabundo). Además de sus efectos sobre la homeostasia del calcio y el fósforo, la vitamina D tiene efectos sobre los tejidos no esqueléticos.

Metabolismo de la vitamina D. **La principal fuente de vitamina D para los humanos es su síntesis endógena a partir de un precursor, el 7-deshidrocolesterol, en una reacción fotoquímica que requiere energía de la luz UV solar o artificial en un intervalo de 290 a 315 nm (radiación UVB).** La irradiación del 7-deshidrocolesterol forma *colecalciferol*, conocido como *vitamina* D_3. En este apartado usaremos el término *vitamina D* para referirnos a este compuesto. En condiciones normales de exposición solar, alrededor del 90% de los requerimientos de vitamina D proceden de la síntesis endógena en la piel. Sin embargo, las personas de piel oscura generalmente tienen un nivel más bajo de producción de vitamina D, debido a la pigmentación melánica. Fuentes dietéticas tales como pescado de aguas profundas, plantas y cereales aportan el resto de los requerimientos de vitamina D y dependen de una absorción intestinal adecuada de la grasa. En las plantas, la vitamina D está presente en su forma precursora (ergosterol), que se convierte en vitamina D en el cuerpo.

Los principales pasos del metabolismo de la vitamina D se resumen a continuación:

1. Síntesis fotoquímica de vitamina D a partir de 7-deshidrocolesterol en la piel y absorción de vitamina D de los alimentos y suplementos en el intestino.
2. Unión de la vitamina D de ambas fuentes a α_1-globulina plasmática *(proteína transportadora de vitamina D o DBP)* y transporte al hígado.
3. Conversión de vitamina D a 25-hidroxicolecalciferol (25-OH-D) en el hígado a través de la acción de 25-hidroxilasas que incluyen CYP27A1 y otras CYP.
4. Conversión de 25-OH-D a *1,25-dihidroxivitamina D* [1,25$(OH)_2D_3$], la forma más activa de la vitamina D, a través de la enzima 1α-hidroxilasa en el riñón.

La producción de 1,25-dihidroxivitamina D en el riñón está regulada por tres mecanismos fundamentales (fig. 9-26):

- *La hipocalcemia estimula la secreción de hormona paratiroidea (PTH)* que a su vez aumenta la conversión de 25-OH-D a 1,25-dihidroxivitamina D mediante activación de la 1α-hidroxilasa.
- *La hipofosfatemia activa directamente la 1-hidroxilasa,* aumentando la producción de 1,25-dihidroxivitamina D.
- *A través de un mecanismo de retroalimentación,* el aumento de las concentraciones de 1,25-dihidroxivitamina D regula negativamente su propia síntesis mediante inhibición de la actividad de 1α-hidroxilasa.

Funciones. Como los retinoides y las hormonas esteroideas, la 1,25-dihidroxivitamina D actúa uniéndose a un receptor

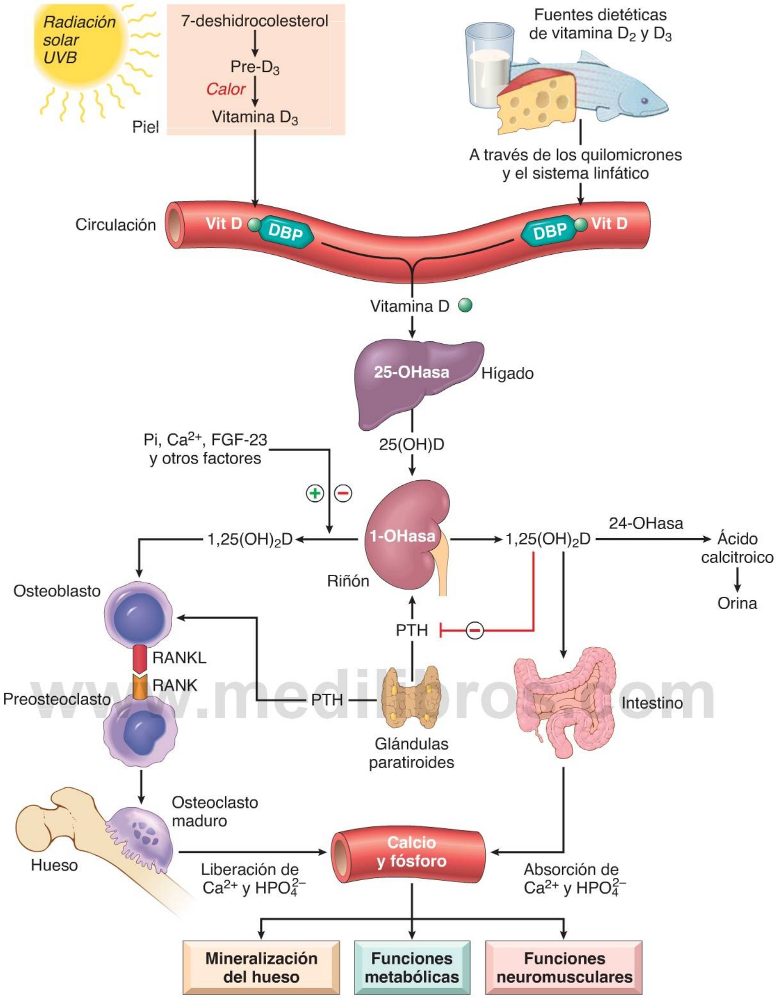


Figura 9-26 Metabolismo de la vitamina D. La vitamina D se produce a partir del 7-deshidrocolesterol en la piel o se ingiere con la dieta. En el hígado se convierte en 25(OH)D, y en el riñón en 1,25(OH)2D (1,25-dihidroxivitamina D), la forma activa de la vitamina. La 1,25(OH)2D estimula la expresión de RANKL, un importante regulador de la maduración y función de los osteoclastos, en los osteoblastos, e intensifica la absorción intestinal de calcio y fósforo en el intestino. DBP, proteína transportadora de vitamina D (α_1-globulina); FGF-23, factor de crecimiento de fibroblastos 23.

nuclear de alta afinidad *(receptor de vitamina D),* que se asocia con el ya mencionado RXR. Este complejo heterodimérico se une a elementos de respuesta a la vitamina D localizados en las secuencias reguladoras de los genes diana de la vitamina D. Los receptores para 1,25-dihidroxivitamina D están presentes en la mayoría de las células del cuerpo. En el intestino delgado, hueso y riñones, las señales transducidas a través de estos receptores regulan las concentraciones plasmáticas de calcio y fósforo. Más allá de su participación en la homeostasia esquelética, la vitamina D también tiene efectos inmunomoduladores y antiproliferativos. La 1,25-dihidroxivitamina D parece actuar a través de mecanismos que no requieren la transcripción de genes diana. Estos mecanismos alternativos implican la unión de 1,25-dihidroxivitamina D a un receptor de membrana de vitamina D (mVDR), dando lugar a la activación de la proteína cinasa C y la apertura de los canales de calcio.

Efectos de la vitamina D sobre la homeostasia del calcio y el fósforo. Las principales funciones de la 1,25-dihidroxivitamina D sobre la homeostasia del calcio y el fósforo son las siguientes:

- *Estimulación de la absorción intestinal de calcio.* La 1,25-dihidroxivitamina D estimula la absorción de calcio en el duodeno a través de la interacción de 1,25-dihidroxivitamina D con el receptor nuclear de vitamina D y la formación de un complejo con RXR. El complejo se une a elementos de respuesta a la vitamina D y activa la transcripción de TRPV6

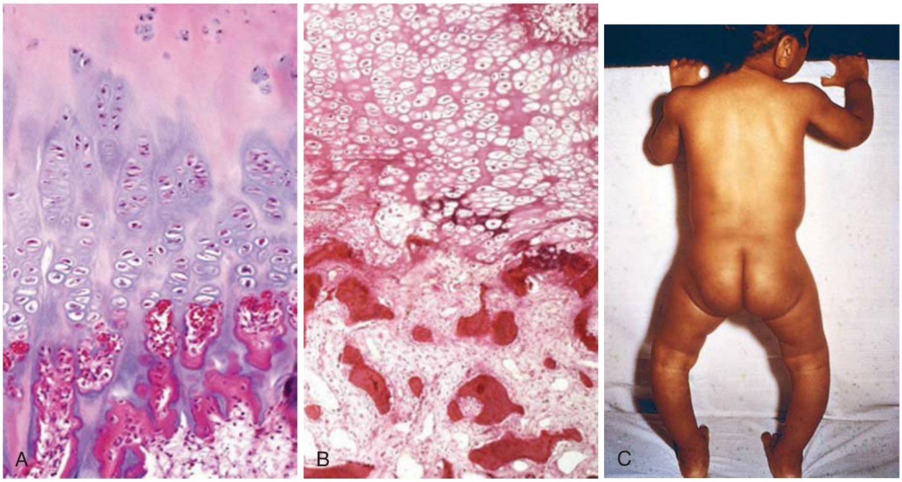


Figura 9-27 Raquitismo. **A.** Unión costocondral normal de un niño pequeño que ilustra la formación de cartílago en empalizada y la transición ordenada desde el cartílago hasta el hueso nuevo. **B.** Detalle de una unión costocondral raquítica en la que se han perdido las empalizadas de cartílago. Las trabéculas más oscuras son hueso bien formado; las trabéculas más claras constan de osteoide no calcificado. **C.** Raquitismo. Obsérvese el arqueamiento de las piernas debido a la formación de huesos mal mineralizados. (**B,** por cortesía del Dr. Andrew E. Rosenberg, Massachusetts General Hospital, Boston, Mass.)

(un miembro de la familia vainilloide de receptores de potencial transitorio) que codifica un canal crítico de transporte del calcio.

- *Estimulación de la reabsorción de calcio en el riñón.* La 1,25-dihidroxivitamina D incrementa el flujo de calcio al interior de los túbulos distales del riñón a través de un aumento de expresión de TRPV5, otro miembro de la familia vainilloide de receptores de potencial transitorio. La expresión de TRPV5 también está regulada por la PTH en respuesta a la hipocalcemia.
- *Interacción con la PTH en la regulación del calcio sanguíneo.* La vitamina D mantiene el calcio y el fósforo en concentraciones sobresaturadas en el plasma. Las glándulas paratiroides tienen una función clave en la regulación de las concentraciones de calcio extracelular. Estas glándulas tienen un receptor de calcio que detecta cambios incluso pequeños en las concentraciones de calcio sanguíneo. Además de sus efectos sobre la absorción de calcio en el intestino y los riñones ya descritos, tanto la 1,25-dihidroxivitamina D como la PTH intensifican la expresión de RANKL (ligando del receptor activador de NF-κB) en los osteoblastos. RANKL se une a su receptor (RANK) localizado en los preosteoclastos, induciendo la diferenciación de estas células a osteoclastos maduros (v. capítulo 26). A través de la secreción de ácido clorhídrico y la activación de proteasas como la catepsina K, los osteoclastos disuelven el hueso y liberan calcio y fósforo a la circulación.
- *Mineralización del hueso.* La vitamina D contribuye a la mineralización de la matriz osteoide y del cartílago epifisario en los huesos planos y largos. Estimula los osteoblastos para que sinteticen la proteína transportadora de calcio, osteocalcina, implicada en el depósito de calcio durante el desarrollo óseo. Los huesos planos se desarrollan mediante la formación de hueso intramembranoso, en que las células mesenquimatosas se diferencian directamente a osteoblastos y sintetizan la matriz osteoide de colágeno en la cual se deposita el calcio. Los huesos largos se desarrollan mediante osificación encondral, a través de la cual el cartílago en crecimiento de las placas epifisarias se mineraliza provisionalmente y después se resorbe progresivamente y es reemplazado por matriz osteoide que está mineralizada para crear hueso (fig. 9-27*A*).

Cuando se produce *hipocalcemia* debido a la deficiencia de vitamina D (fig. 9-28), la producción de PTH se eleva causando: 1) activación de la 1α-hidroxilasa renal, incrementando la cantidad de vitamina D activa y la absorción de calcio; 2) aumento de la reabsorción de calcio a partir del hueso por los osteoclastos; 3) disminución de la excreción renal de calcio, y 4) aumento de la excreción renal de fosfato. Este último se explica por el aumento de la síntesis ósea del factor de crecimiento de fibroblastos 23 (FGF-23), uno de los constituyentes de un grupo de agentes conocidos como *fosfatoninas,* que bloquean la absorción de fosfato en el intestino y la reabsorción de fosfato en el riñón. Aunque puede normalizarse la calcemia, la hipofosfatemia persiste, afectando la mineralización del hueso. El aumento de producción de factor de crecimiento de fibroblastos 23 puede ser responsable de la osteomalacia inducida por tumores y de algunas formas de raquitismo hipofosfatémico.

Estados deficitarios. Los límites de referencia normales para la 25-(OH)-D circulante son de 20 a 100 ng/ml; concentraciones menores de 20 ng/ml constituyen una deficiencia de vitamina D.

El raquitismo en los niños en crecimiento y la osteomalacia en adultos son enfermedades esqueléticas de distribución mundial. Pueden derivar de dietas deficitarias en calcio y vitamina D, pero una causa igualmente importante de deficiencia de vitamina D es la exposición limitada a la luz solar. Esta afecta más a menudo a los habitantes de latitudes norte, pero puede ser un problema incluso en los países tropicales, en mujeres que se cubren con distintas capas de ropa y en niños nacidos de madres que tienen gestaciones frecuentes seguidas de un período de lactancia. En todas estas situaciones, la deficiencia de vitamina D puede prevenirse con una

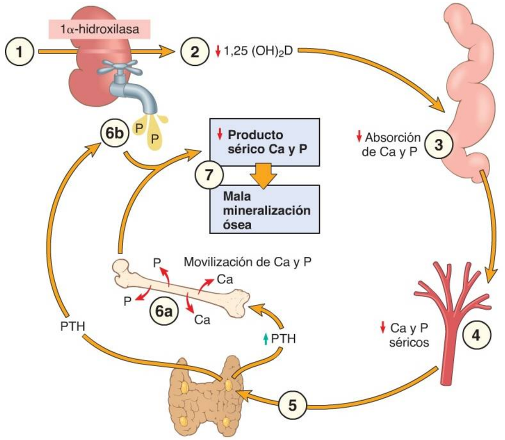


Figura 9-28 Deficiencia de vitamina D. Existe un sustrato inadecuado para la 1α-hidroxilasa renal (1) que produce una deficiencia de $1,25(OH)_2D$ (2) y una absorción deficitaria de calcio y fósforo por el intestino (3), con la consiguiente disminución de las concentraciones séricas de ambos (4). La hipocalcemia activa las glándulas paratiroides (5), causando movilización de calcio y fósforo del hueso (6a). Simultáneamente, la hormona paratiroidea (PTH) induce pérdida de fosfato en la orina (6b) y retención de calcio. Como consecuencia, la calcemia es normal o casi normal, pero la fosfatemia es baja; por tanto, se afecta la mineralización (7).

dieta rica en aceites de pescado. Otras causas menos frecuentes de raquitismo y osteomalacia incluyen trastornos renales que producen disminución de la síntesis de 1,25-dihidroxivitamina D, depleción de fosfato, trastornos de malabsorción y algunos trastornos hereditarios raros. Aunque el raquitismo y la osteomalacia raramente aparecen fuera de los grupos de alto riesgo, formas más leves de deficiencia de vitamina D (también llamadas *insuficiencia de vitamina D*) que conducen a un incremento del riesgo de pérdida ósea y fracturas de cadera, son bastante frecuentes en ancianos en EE. UU. y Europa. Algunas variantes genéticamente determinadas de receptores de vitamina D se asocian con una pérdida acelerada de minerales óseos con la edad y con ciertas formas familiares de osteoporosis (v. capítulo 26).

MORFOLOGÍA

La insuficiencia de vitamina D tanto en el raquitismo como en la osteomalacia da lugar a un **exceso de matriz no mineralizada.** En el raquitismo se produce la siguiente secuencia:

- Sobrecrecimiento de cartílago epifisario debido a calcificación provisional inadecuada y fracaso de la maduración y desintegración de las células cartilaginosas.
- Persistencia de masas irregulares distorsionadas de cartílago, que se proyectan hacia la cavidad medular.
- Depósito de matriz osteoide sobre los restos cartilaginosos inadecuadamente mineralizados.
- Alteración de la sustitución ordenada del cartílago por matriz osteoide, con aumento de tamaño y expansión lateral de la unión osteocondral (fig. 9-27*B*).
- Sobrecrecimiento anormal de capilares y fibroblastos en la zona desorganizada como consecuencia de microfracturas y tensiones sobre el hueso mal formado, débil e inadecuadamente mineralizado.
- Deformación del esqueleto debido a la pérdida de rigidez estructural de los huesos en desarrollo.

Los cambios esqueléticos macroscópicos en el raquitismo dependen de la gravedad y duración del proceso y, en particular, de las tensiones a que están sometidos los huesos individuales. Durante el período no deambulatorio de la lactancia, la cabeza y el tórax soportan las mayores tensiones. Los huesos occipitales reblandecidos pueden aplanarse y los huesos parietales pueden combarse hacia dentro con la presión; al liberar la presión, el retroceso elástico devuelve bruscamente los huesos a su posición original **(craneotabes).** El exceso de osteoide produce la **prominencia frontal** y un **aspecto cuadrado de la cabeza.** La deformación del tórax resulta de sobrecrecimiento del cartílago o del tejido osteoide en la unión costocondral, produciendo el **«rosario raquítico».** Las áreas metafisarias debilitadas de las costillas están sometidas al arrastre de los músculos respiratorios y por tanto se curvan hacia dentro, creando una protrusión anterior del esternón **(deformidad en tórax de paloma).** Cuando un niño que camina desarrolla raquitismo, las deformidades tienen más probabilidad de afectar a la columna, la pelvis y la tibia, causando **lordosis lumbar** y **arqueamiento de las piernas** (fig. 9-27*C*).

En adultos con **osteomalacia,** la falta de vitamina D altera la remodelación normal del hueso que ocurre durante toda la vida. La matriz osteoide formada de nuevo depositada por los osteoblastos está inadecuadamente mineralizada, produciendo así un exceso de osteoide persistente que es característico de la osteomalacia. Aunque los contornos del hueso no están afectados, el hueso es débil y vulnerable a fracturas macroscópicas o microfracturas, que afectan más probablemente a los cuerpos vertebrales y los cuellos femorales. El osteoide no mineralizado puede visualizarse como una capa engrosada de matriz (que se tiñe de rosa con preparaciones de hematoxilina y eosina) dispuesta en la vecindad de las trabéculas normalmente mineralizadas más basófilas.

Efectos no esqueléticos de la vitamina D. Anteriormente se mencionó que el receptor de vitamina D está presente en diversas células y tejidos que no participan en la homeostasia del calcio y el fósforo. Además, los macrófagos, los queratinocitos y tejidos como la mama, la próstata y el colon pueden producir 1,25-dihidroxivitamina D. En los macrófagos, la síntesis de 1,25-dihidroxivitamina D ocurre a través de la actividad de la CYP27B localizada en la mitocondria. Parece que la activación de receptores de tipo señuelo inducida por patógenos en los macrófagos condiciona un aumento de la expresión de receptor de vitamina D y CYP27B, dando lugar a síntesis local de 1,25-dihidroxivitamina D y a activación de la expresión de genes dependientes de la vitamina D en macrófagos y otras células inmunitarias próximas. El efecto neto de esta expresión génica alterada sobre la respuesta inmunitaria aún está por determinar. Un reciente ensayo clínico realizado en pacientes con tuberculosis mostró que los suplementos de vitamina D aumentan el recuento de linfocitos, alteran las concentraciones circulantes de múltiples citocinas y quimiocinas, y mejoran la eliminación de *Mycobacterium tuberculosis* del esputo, lo que indica que la vitamina D ejerce efectos complejos que, en conjunto, pueden resultar beneficiosos en este contexto. Se han comunicado otros efectos de la vitamina D sobre el sistema inmunitario innato y adaptativo, aunque los datos a este respecto son con frecuencia contradictorios. Se ha referido que concentraciones bajas de 1,25-dihidroxivitamina D (< 20 ng/ml) se asocian a un 30-50% de incremento en la incidencia de cánceres de colon, próstata y mama, si bien no se ha constatado firmemente que los suplementos de vitamina D reduzcan el riesgo de cáncer.

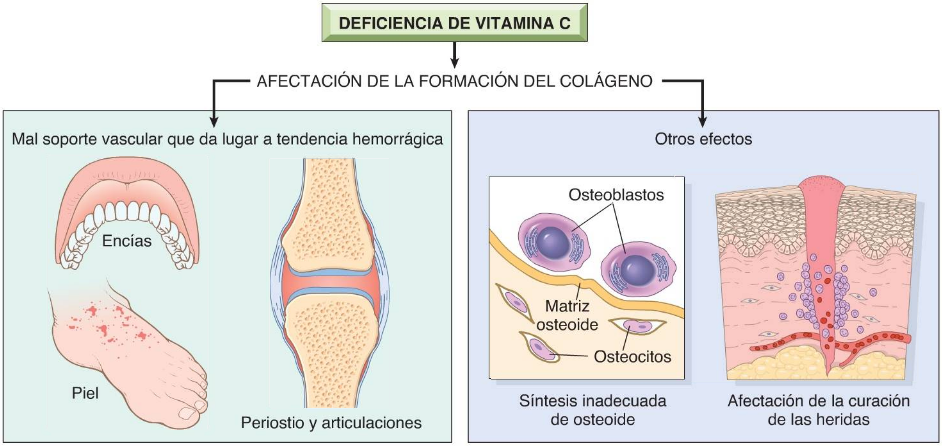


Figura 9-29 Principales consecuencias de la deficiencia de vitamina C causadas por la afectación de la formación del colágeno.

Toxicidad de la vitamina D. La exposición prolongada a la luz solar normal no produce exceso de vitamina D, pero las megadosis de vitamina administradas por vía oral pueden conducir a hipervitaminosis. En los niños, la hipervitaminosis D puede tomar la forma de calcificaciones metastásicas de partes blandas como el riñón; en adultos causa dolor óseo e hipercalcemia. El potencial tóxico de esta vitamina es tan grande que en dosis suficientemente altas es un potente raticida.

Vitamina C (ácido ascórbico)

La deficiencia de la vitamina C hidrosoluble conduce al desarrollo del *escorbuto*, caracterizado principalmente por enfermedad ósea en los niños en crecimiento y por hemorragias y defectos de la cicatrización tanto en niños como en adultos. Los marineros de la Armada Real Británica recibían el sobrenombre de «*limeys*» ya que a finales del siglo XVIII la armada comenzó a proporcionar zumo de lima y de limón

Tabla 9-9 Vitaminas: principales funciones y síndromes deficitarios

Vitamina	Funciones	Síndromes deficitarios
Liposolubles		
Vitamina A	Componente del pigmento visual Mantenimiento de epitelios especializados Mantenimiento de la resistencia a la infección	Ceguera nocturna, xeroftalmía, ceguera Metaplasia escamosa Vulnerabilidad a la infección, particularmente sarampión
Vitamina D	Facilita la absorción intestinal de calcio y fósforo y la mineralización del hueso	Raquitismo en niños Osteomalacia en adultos
Vitamina E	Antioxidante fundamental; secuestra radicales libres	Degeneración espinocerebelosa
Vitamina K	Cofactor en la carboxilación hepática de procoagulantes: factores II (protrombina), VII, IX y X; y proteína C y proteína S	Diátesis hemorrágica (v. capítulo 14)
Hidrosolubles		
Vitamina B_1 (tiamina)	Como pirofosfato, es coenzima en las reacciones de descarboxilación	Beriberi seco y húmedo, síndrome de Wernicke, síndrome de Korsakoff (v. capítulo 28)
Vitamina B_2 (riboflavina)	Se convierte en las coenzimas flavina mononucleótido y flavina adenina dinucleótido, cofactores de muchas enzimas del metabolismo intermediario	Arriboflavinosis, queilosis, estomatitis, glositis, dermatitis, vascularización corneal
Niacina	Incorporada a nicotinamida adenina dinucleótido (NAD) y a NAD fosfato, implicada en diversas reacciones redox	Pelagra: «las tres D»: demencia, dermatitis, diarrea
Vitamina B_6 (piridoxina)	Los derivados sirven como coenzimas en muchas reacciones intermedias	Queilosis, glositis, dermatitis, neuropatía periférica (v. capítulo 28) Mantenimiento de la mielinización de los tractos de la médula espinal
Vitamina B_{12}	Requerida para el metabolismo normal del folato y la síntesis de ADN	Anemia perniciosa megaloblástica y degeneración de los tractos posterolaterales de la médula espinal (v. capítulo 14)
Vitamina C	Interviene en muchas reacciones de oxidación-reducción (redox) y en la hidroxilación del colágeno	Escorbuto
Folato	Esencial para la transferencia y utilización de unidades de un carbono en la síntesis del ADN	Anemia megaloblástica, defectos del tubo neural (v. capítulo 14)
Ácido pantoténico	Incorporado en la coenzima A	Ausencia de síndrome no experimental reconocido
Biotina	Cofactor en reacciones de carboxilación	No hay un síndrome clínico claramente definido

Tabla 9-10 Oligoelementos seleccionados y síndromes deficitarios

Elemento	Función	Base de la deficiencia	Características clínicas
Cinc	Componente de enzimas, principalmente oxidasas	Suplementos inadecuados en dietas artificiales Interferencia con la absorción por otros constituyentes dietéticos Error innato del metabolismo	Exantema alrededor de los ojos, la boca, la nariz y el ano llamado acrodermatitis enteropática Anorexia y diarrea Retraso del crecimiento en niños Depresión de la función mental Depresión de la curación de heridas y la respuesta inmunitaria Afectación de la visión nocturna Infertilidad
Hierro	Componente esencial de la hemoglobina, así como de varias metaloenzimas que contienen hierro	Dieta inadecuada Pérdida hemática crónica	Anemia hipocrómica microcítica (v. capítulo 14)
Yodo	Componente de la hormona tiroidea	Aporte inadecuado en la alimentación y el agua	Bocio e hipotiroidismo (v. capítulo 24)
Cobre	Componente de citocromo *c* oxidasa, dopamina β-hidroxilasa, tirosinasa, lisilo oxidasa y enzimas desconocidas implicadas en los enlaces cruzados del colágeno	Suplementos inadecuados en dietas artificiales Interferencia con la absorción	Debilidad muscular Defectos neurológicos Enlaces cruzados anómalos del colágeno
Flúor	Mecanismo desconocido	Aporte inadecuado en el suelo y el agua Suplementos inadecuados	Caries dental (v. capítulo 16)
Selenio	Componente de la glutatión peroxidasa Antioxidante con la vitamina E	Cantidades inadecuadas en el suelo y el agua	Miopatía Miocardiopatía (enfermedad de Keshan)

(fuentes ricas en vitamina C) a los marineros para prevenir el escorbuto durante sus largas estancias en la mar. No fue hasta 1932 que se identificó y sintetizó el ácido ascórbico. El ácido ascórbico no se sintetiza endógenamente en el hombre; por ello, somos completamente dependientes de la dieta para este nutriente. La vitamina C está presente en la leche y algunos productos animales (hígado, pescado) y es abundante en diversidad de frutas y verduras. Casi hasta las dietas más limitadas proporcionan dosis adecuadas de vitamina C.

Función. El ácido ascórbico interviene en diversas vías biosintéticas acelerando las reacciones de hidroxilación y amidación. La función mejor establecida de la vitamina C es la *activación de prolil y lisilhidroxilasas* a partir de precursores inactivos, permitiendo la *hidroxilación del procolágeno.* El procolágeno hidroxilado inadecuadamente no puede adquirir una configuración helicoidal estable de modo que se segrega mal por el fibroblasto. Las moléculas que se segregan carecen de los enlaces cruzados apropiados, de resistencia a la tensión y son más solubles y vulnerables a la degradación enzimática. El colágeno, que normalmente tiene el mayor contenido de hidroxiprolina que cualquier polipéptido, está más afectado, particularmente en los vasos sanguíneos, explicando la predisposición a las hemorragias del escorbuto. Además, la deficiencia de vitamina C reduce la velocidad de síntesis del procolágeno, independientemente del efecto sobre la hidroxilación de la prolina.

La vitamina C también tiene *propiedades antioxidantes.* La vitamina C puede secuestrar radicales libres directamente y puede actuar indirectamente regenerando la forma antioxidante de la vitamina E.

Estados deficitarios. Las consecuencias de la deficiencia de vitamina C (escorbuto) se ilustran en la figura 9-29. Debido a la abundancia de ácido ascórbico en muchos alimentos, el escorbuto ha dejado de ser un problema global. En ocasiones se encuentra incluso en poblaciones acomodadas como deficiencia secundaria, particularmente entre individuos ancianos, personas que viven solas y alcohólicos crónicos, grupos que a menudo tienen patrones de alimentación erráticos e inadecuados. Ocasionalmente, el escorbuto aparece en pacientes sometidos a diálisis peritoneal y hemodiálisis y entre personas dadas a modas dietéticas pasajeras. El trastorno aparece en ocasiones en lactantes alimentados con fórmulas de leche evaporada sin suplementos de vitamina C.

Exceso de vitamina C. La noción popular de que las megadosis de vitamina C protegen contra el resfriado común, o al menos disipan los síntomas, no ha nacido de ensayos clínicos controlados. Este ligero alivio que puede experimentarse probablemente es debido a la leve acción antihistamínica del ácido ascórbico. De forma similar, no existe evidencia en relación con que grandes dosis de vitamina C protejan contra el desarrollo del cáncer. La disponibilidad fisiológica de vitamina C es limitada, por su inestabilidad intrínseca, su deficiente absorción intestinal y su rápida excreción urinaria. Afortunadamente, la toxicidad relacionada con dosis altas de vitamina C es inhabitual y consiste en posible sobrecarga de hierro (por incremento de la absorción), anemia hemolítica en personas con carencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD) (v. capítulo 14), y cálculos renales de oxalato cálcico.

Otras vitaminas y algunos minerales esenciales se enumeran y describen brevemente en las tablas 9-9 y 9-10. Algunas vitaminas se tratan en otros capítulos, como se indica en las tablas.

CONCEPTOS CLAVE

Enfermedades nutricionales

- La MPC primaria es causa frecuente de muerte infantil en los países pobres. Los dos síndromes principales de MPC son el marasmo y el *kwashiorkor.* La MPC secundaria se da en enfermos crónicos o con cáncer avanzado (por caquexia).
- El *kwashiorkor* se caracteriza por hipoalbuminemia, edema generalizado, hígado graso, cambios cutáneos y carencias inmunitarias. Es causado por dieta baja en proteínas y normal en calorías.
- El marasmo se caracteriza por emaciación debida a pérdida de masa muscular y grasa, con preservación relativa de la albúmina sérica. Se produce por dietas con carencias calóricas graves, tanto proteínicas como no proteínicas.

- La anorexia nerviosa es la inanición autoinducida. Se caracteriza por amenorrea y múltiples manifestaciones de bajas concentraciones de hormona tiroidea. La bulimia es un trastorno en el que se alternan los atracones de comida con vómitos inducidos.
- Las vitaminas A y D son liposolubles y desempeñan una amplia gama de funciones. La vitamina A es necesaria para la visión, la diferenciación epitelial y la función inmunitaria. La vitamina D es un regulador clave de la homeostasia del calcio y el fosfato.
- La vitamina C y las integrantes de la familia de las vitaminas B son hidrosolubles. La primera es necesaria para la síntesis y el entrecruzamiento de colágeno y la resistencia a la tensión. Las vitaminas del grupo B desempeñan varias funciones en el metabolismo celular.

Obesidad

El exceso de adiposidad (obesidad) y el exceso de peso corporal se asocian a un aumento de la incidencia de varias de las enfermedades más importantes del ser humano, incluyendo diabetes de tipo 2, dislipidemias, enfermedad cardiovascular, hipertensión y cáncer. La obesidad se define como una acumulación de tejido adiposo que es de magnitud suficiente para afectar a la salud. Al igual que la pérdida de peso, el exceso de peso se valora mejor mediante el *índice de masa corporal* o IMC. Por razones prácticas, con frecuencia se usa el *peso corporal,* que generalmente se correlaciona bien con el IMC, como sustituto de las determinaciones del IMC. El límite normal del IMC es de 18,5 a 25 kg/m^2, aunque los límites pueden diferir para diferentes países. Los individuos con un IMC por encima de 30 kg/m^2 se clasifican como obesos; los que tienen un IMC entre 25 kg/m^2 y 30 kg/m^2 se considera que tienen sobrepeso. En este apartado, el término *obesidad* hace referencia tanto a la obesidad verdadera como al sobrepeso, si no se indica lo contrario.

En la obesidad no solo es importante el peso corporal total, sino también la distribución de la grasa almacenada. La *obesidad central, o visceral,* en la que la grasa se acumula en el tronco y en la cavidad abdominal (en el mesenterio y alrededor de las vísceras), se asocia con un riesgo mucho más alto de varias enfermedades que el exceso de acumulación de grasa difusamente en el tejido subcutáneo.

La obesidad es un problema de salud pública fundamental en los países desarrollados y se está constituyendo en problema emergente en países en desarrollo, como la India. Globalmente, la Organización Mundial de la Salud estima que, hacia 2015, 700 millones de adultos serán obesos. En algunos países, la obesidad coexiste con la desnutrición en ciertas familias. En EE. UU., la obesidad ha alcanzado proporciones epidémicas. La prevalencia de la obesidad aumentó de un 13 a un 32% entre 1960 y 2004 y, en 2010, el 35,7% de la población adulta estadounidense era obesa, al igual que el 16,9% de la población infantil. En 2009 se determinó que el coste de la atención sanitaria a la obesidad y las enfermedades relacionadas en EE. UU. había ascendido hasta 147.000 millones de dólares al año, carga económica que parece correlacionarse con el aumento del perímetro de cintura colectivo del país. El incremento de la obesidad en EE. UU. se ha asociado a un mayor contenido calórico de la dieta, causado en su mayor parte por el aumento del consumo de azúcares refinados, bebidas dulces y aceites vegetales.

En su nivel más simple, la obesidad es una enfermedad por desequilibrio calórico que deriva de una ingesta excesiva de calorías por encima del consumo del organismo. Sin embargo, la patogenia de la obesidad es compleja y aún no completamente comprendida. La investigación actual ha identificado mecanismos humorales y neurológicos complejos que controlan el apetito y la saciedad. Estos mecanismos neurohumorales responden a señales genéticas, nutricionales, ambientales y psicológicas, y desencadenan una respuesta metabólica a través de la estimulación de centros localizados en el hipotálamo. Existen pocas dudas de que las influencias genéticas desempeñan un papel importante en el control del peso, pero la obesidad es una enfermedad que depende de la interacción entre múltiples factores. Después de todo, independientemente de la composición genética, no se produciría obesidad sin la ingesta de alimentos.

De forma simplificada, los mecanismos neurohumorales que regulan el equilibrio energético pueden subdividirse en tres componentes (figs. 9-30 y 9-31):

- *El sistema periférico o aferente* genera señales procedentes de varias localizaciones. Sus principales componentes son *leptina* y *adiponectina* producidas por las células grasas, *grelina* del estómago, *péptido YY (PYY)* del íleon y el colon, e *insulina* del páncreas.
- *El núcleo arqueado del hipotálamo* procesa e integra las señales periféricas neurohumorales y genera señales eferentes. Contiene dos subgrupos de neuronas de primer orden: 1) neuronas *POMC* (proopiomelanocortina) y *CART* (transcriptos regulados por cocaína y anfetamina), y 2) neuronas que contienen *NPY* (neuropéptido Y) y *AgRP* (péptido relacionado con el agutí). Estas neuronas de primer orden se comunican con neuronas de segundo orden en el hipotálamo.
- El *sistema eferente* está organizado en dos vías, la anabólica y la catabólica, que controlan la ingesta de alimento y el gasto de energía, respectivamente. El sistema hipotalámico también se comunica con centros del prosencéfalo y el mesencéfalo que controlan el sistema nervioso autónomo.
- Las neuronas POMC/CART intensifican el gasto de energía y la pérdida de peso a través de la producción de hormona estimulante de los α-melanocitos (MSH) anorexígena y la activación de los receptores de melanocortina 3 y 4 (MC3/4R) en las neuronas de segundo orden. Estas neuronas de segundo orden son, a su vez, responsables de la producción de factores como la hormona estimulante de la tiroides (FSH) y la hormona liberadora de corticotropina (CRH), que aumentan los metabolismos basal y anabólico, favoreciendo la pérdida de peso. En cambio, las neuronas NPY/AgRP promueven la ingesta alimentaria (efecto orexígeno) y la ganancia de peso a través de la activación de los receptores Y1/5 en las neuronas secundarias. Estas neuronas secundarias, a continuación, liberan factores como la hormona concentradora de melanina (MCH) y la orexina, que estimulan el apetito.

Tres componentes importantes del sistema aferente que regulan el apetito y la saciedad son la leptina, la adiponectina y las hormonas intestinales.

Leptina. El nombre *leptina* deriva del término griego *leptos* que significa «delgado». La leptina, *una hormona de 16 kDa sintetizada por las células grasas,* es el producto del gen *ob*. El receptor de leptina (OB-R) pertenece a la superfamilia de receptores de citocina de tipo I que incluye los receptores de gp130, factor estimulante de colonias de granulocitos, IL-2 e IL-6. Los ratones genéticamente deficitarios en leptina *(ratones ob/ob)* o en receptores de leptina *(ratones db/db)* no consiguen detectar si los depósitos grasos son adecuados, si comen exceso y si aumentan de peso, comportándose como si estuvieran desnutridos. Por tanto, la obesidad de estos animales

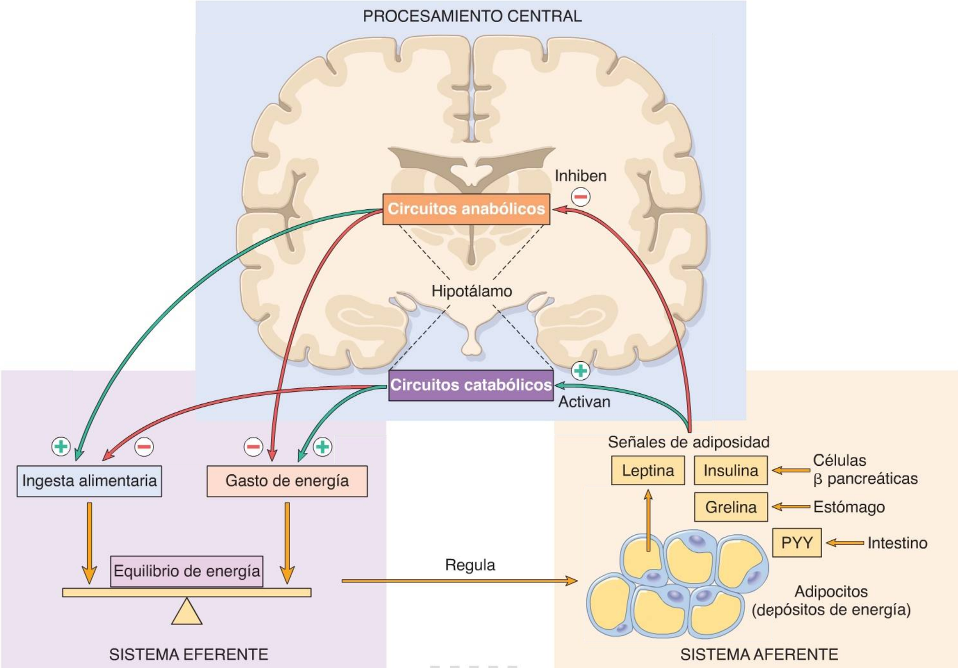


Figura 9-30 Regulación del equilibrio energético. Los tejidos adiposos generan señales aferentes que influyen en la actividad del hipotálamo, el cual es el regulador central del apetito y la saciedad. Estas señales disminuyen la ingesta alimentaria inhibiendo los circuitos anabólicos e intensifican el gasto de energía a través de la activación de circuitos catabólicos. PYY, péptido YY. Véanse detalles en el texto.

es consecuencia de la falta de señal de suficiencia de energía que normalmente proporciona la leptina.

Aunque los mecanismos precisos que regulan la eferencia de leptina a partir del tejido adiposo aún no se han definido completamente, se ha establecido que la secreción de leptina se estimula cuando los depósitos grasos son abundantes. Se cree que el metabolismo de la glucosa estimulado por insulina es un factor importante en la regulación de las concentraciones de leptina. Las concentraciones de leptina están reguladas por múltiples mecanismos postranscripcionales que influyen en su síntesis, secreción y recambio. En el hipotálamo, la leptina estimula las neuronas POMC/CART que producen neuropéptidos anorexígenos (principalmente hormona estimulante de los melanocitos) e inhibe las neuronas NPY/AgRP que producen neuropéptidos inductores de la alimentación (orexígenos) (v. figs. 9-30 y 9-31). En individuos con un peso estable, las actividades de las vías POMC/CART y NPY/AgRP opuestas están apropiadamente equilibradas. Sin embargo, cuando existen depósitos inadecuados de grasa corporal, la secreción de leptina disminuye y aumenta la ingesta alimentaria.

Los seres humanos con pérdida de función por mutaciones en el sistema de la leptina desarrollan obesidad grave de inicio precoz, pero este es un trastorno raro. Las mutaciones del receptor 4 de melanocortina (MC4R) y de sus vías de activación son más frecuentes, siendo responsables de aproximadamente un 5% de la obesidad masiva. En estos individuos no se genera la sensación de saciedad (señal anorexígena) y por tanto se comportan como si estuvieran desnutridos. La haploinsuficiencia de factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), un componente importante de la señal a favor de corriente de MC4R en el hipotálamo, se asocia con obesidad en pacientes con el síndrome WAGR (trastorno muy infrecuente, que incluye tumor de Wilms, aniridia, defectos genitourinarios y retraso mental, junto con obesidad; v. capítulo 10). Aunque los defectos de la leptina y de MC4R detectados hasta ahora son infrecuentes, subrayan la importancia de estos sistemas en el control del equilibrio energético y el peso corporal. Tal vez otros defectos genéticos o adquiridos de estas vías puedan tener efectos patógenos en formas más frecuentes de obesidad. Por ejemplo, se ha propuesto que la resistencia a la leptina puede ser prevalente en humanos. También se ha apuntado que los niños obesos tienen menores niveles circulantes de BDNF.

La leptina regula no solo la ingesta alimentaria sino también el gasto de energía a través de un conjunto diferente de vías. Así, la abundancia de leptina estimula la actividad física, la producción de calor y el gasto de energía. Los mediadores neurohumorales del gasto de energía inducido por leptina están menos definidos. La *termogenia*, un importante efecto catabólico mediado por leptina, está controlada en parte por señales hipotalámicas que incrementan la liberación de noradrenalina en las terminaciones nerviosas simpáticas del tejido adiposo. Además de estos efectos, la leptina puede funcionar como una citocina proinflamatoria y participa en la regulación de la hematopoyesis y la linfopoyesis. El receptor OB-R es similar estructuralmente al receptor de IL-6 y activa la vía JAK/STAT.

Adiponectina. Las inyecciones de adiponectina en ratones estimulan la oxidación de ácidos grasos en el músculo,

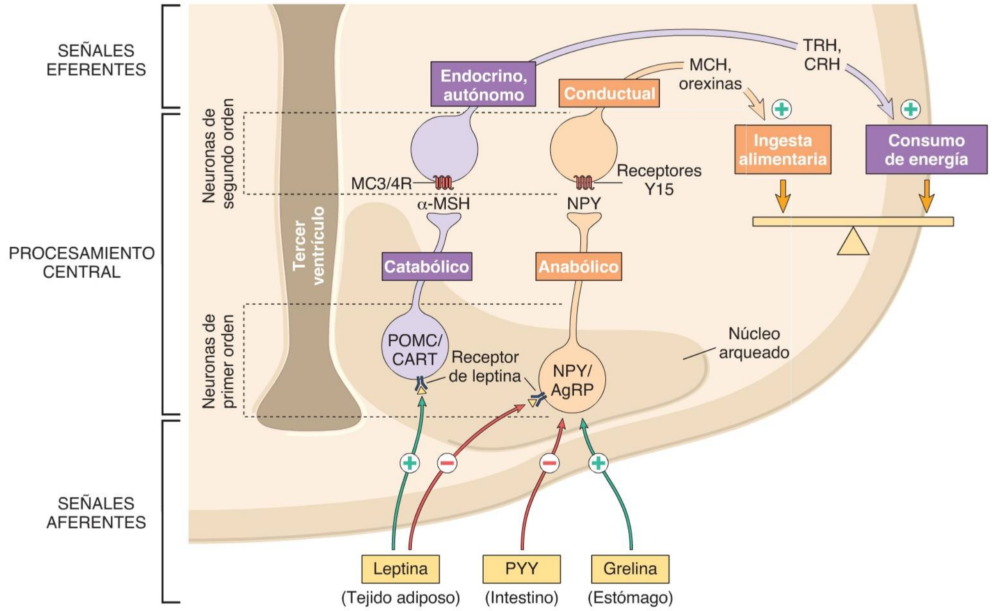


Figura 9-31 Circuitos neurohumorales del hipotálamo que regulan el equilibrio energético. Se muestran las neuronas anorexígenas POMC/CART y las neuronas orexígenas NPY/AgRP del núcleo arqueado del hipotálamo y sus vías. Véanse detalles en el texto.

causando una disminución de la masa grasa. Esta hormona es producida principalmente por los adipocitos. Sus concentraciones en sangre son muy elevadas, aproximadamente 1.000 veces superiores a los de otras hormonas polipeptídicas, y son más bajos en obesos que en individuos delgados. La adiponectina, que se ha llamado la «molécula quemadora de grasa» y el «ángel guardián contra la obesidad», dirige los ácidos grasos hacia el músculo para su oxidación. Disminuye el flujo de ácidos grasos hacia el hígado y el contenido total de triglicéridos hepáticos, y también disminuye la producción de glucosa en el hígado, causando un aumento de sensibilidad a la insulina y protección contra el síndrome metabólico (descrito posteriormente). La adiponectina circula en forma de un complejo de tres, seis o incluso más agregados de la forma monomérica, y se une a dos receptores, AdipoR1 y AdipoR2. Estos receptores se encuentran en muchos tejidos, incluyendo el cerebro, pero AdipoR1 y AdipoR2 se expresan en mayor medida en el músculo esquelético y el hígado, respectivamente. La unión de adiponectina a sus receptores desencadena señales que activan la proteína cinasa A activada por adenosina monofosfato cíclico, que a su vez fosforila e inactiva la acetil-coenzima A carboxilasa, una enzima clave requerida para la síntesis de ácidos grasos.

Hormonas intestinales. Los péptidos intestinales actúan como iniciadores y terminadores de la comida a corto plazo. Incluyen grelina, PYY, polipéptido pancreático, insulina y amilina entre otros. La *grelina* se produce en el estómago y en el núcleo arqueado del hipotálamo. Es la única hormona intestinal conocida que incrementa la ingesta alimentaria (efecto orexígeno). Su inyección en roedores desencadena una alimentación voraz, incluso después de la administración repetida. Las inyecciones a largo plazo causan aumento de peso mediante incremento de la ingesta calórica y reducción de la utilización de energía. La grelina actúa uniéndose al receptor secretagogo de hormona de crecimiento, que es abundante en el hipotálamo y la hipófisis. Aunque los mecanismos precisos de acción de la grelina no se han identificado, más probablemente estimula las neuronas NPY/AgRP para incrementar la ingesta alimentaria. Las concentraciones de grelina aumentan antes de las comidas y caen entre 1 y 2 h después de comer. En obesos, la depresión posprandial de grelina está atenuada y puede contribuir al exceso de ingesta de alimento.

El *PYY* es secretado por células endocrinas del íleon y el colon. Las concentraciones plasmáticas de PYY son bajas durante el ayuno y aumentan poco después de la ingesta alimentaria. La administración intravenosa de PYY reduce la ingesta energética, y su concentración generalmente aumenta después de cirugía de derivación gástrica. En cambio, las concentraciones de PYY generalmente disminuyen en individuos con el *síndrome de Prader-Willi* (causado por pérdida de los genes improntados en el cromosoma 15q11-q13), una enfermedad que cursa con hiperfagia y obesidad. Estas observaciones han conducido a los trabajos que están en marcha para producir PYY para el tratamiento de la obesidad. La *amilina,* un péptido secretado con la insulina por las células β pancreáticas, que reduce la ingesta alimentaria y la ganancia de peso, también está siendo evaluada para el tratamiento de la obesidad y la diabetes. Tanto el PYY como la amilina actúan a nivel central estimulando las neuronas POMC/CART del hipotálamo, causando una disminución de la ingesta alimentaria.

Acciones de los adipocitos. Además de leptina y adiponectina, el tejido adiposo produce citocinas, como TNF, IL-6, IL-1 e IL-18, quimiocinas y hormonas esteroideas. El aumento de la producción de citocinas y quimiocinas por parte del tejido adiposo en obesos crea un estado proinflamatorio crónico

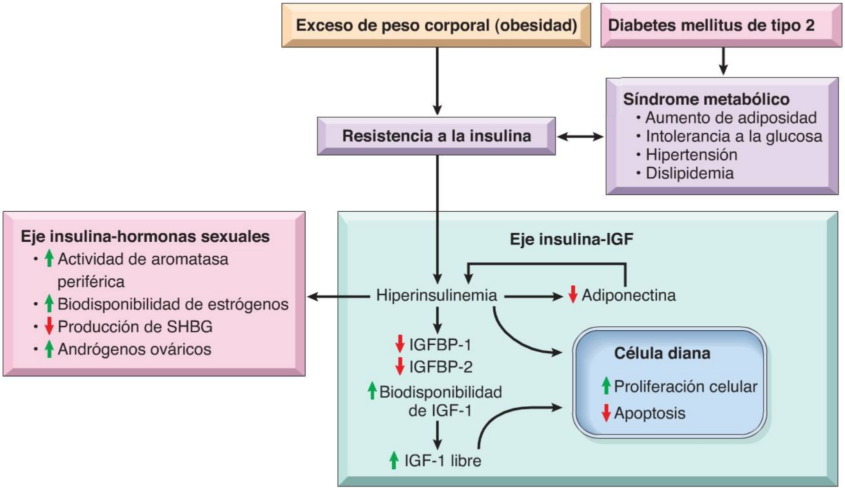


Figura 9-32 Obesidad, síndrome metabólico y cáncer. La obesidad y el exceso de peso son precursores del síndrome metabólico, que se asocia con resistencia a la insulina, diabetes de tipo 2 y cambios hormonales. Los incrementos de insulina y de IGF-1 (factor de crecimiento insulínico 1) estimulan la proliferación celular e inhiben la apoptosis y pueden contribuir al desarrollo tumoral. IGF, factor de crecimiento insulínico; IGFBP, proteína transportadora de factor de crecimiento insulínico; SHBG, globulina transportadora de hormonas sexuales. (Modificado de Renehan AG et al.: Obesity and cancer risk: the role of the insulin-IGF axis. Trends Endocrinol Metab 17:328, 2006.)

caracterizado por altas concentraciones de proteína C reactiva. Esta relación puede establecerse en más de una dirección, según indican las crecientes evidencias que apuntan que las células inmunitarias, en especial los macrófagos tisulares, desempeñan papeles importantes en la regulación de la función de los adipocitos. A partir de esta diversidad de mediadores, el tejido adiposo interviene en el control del equilibrio de la energía y el metabolismo energético, actuando como vínculo entre el metabolismo lipídico, la nutrición y las respuestas inflamatorias. Así, el adipocito, que había quedado relegado al papel secundario y pasivo de «cenicienta de las células del metabolismo», ha pasado a convertirse en «la reina del baile» en el campo de la investigación metabólica.

Regulación del número de adipocitos. El número total de adipocitos se establece durante la infancia y la adolescencia (una razón más para preocuparse por la obesidad infantil) y es mayor en los obesos que en las personas delgadas. Se estima que, en adultos, alrededor del 10% de los adipocitos se renuevan anualmente, con independencia del grado de masa corporal de la persona, aunque el número de ellos permanece constante. Por tanto, el número de adipocitos es estrechamente controlado y la pérdida de masa adiposa en un adulto tiene lugar por disminución de los adipocitos existentes. La conocida dificultad de mantener la pérdida de peso conseguida mediante las dietas no es un proceso que se conozca con exactitud, pero parece relacionarse con los mecanismos homeostáticos que hacen que la grasa corporal sea constante en el tiempo. En consecuencia, a no ser que la ingesta calórica reducida y/o el gasto energético aumentado se mantengan, el peso corporal recuperará de manera inexorable los valores previos a la dieta. En cierto sentido, pues, el número de adipocitos establece un punto de partida para la evolución del peso corporal.

Otros factores emergentes asociados a la obesidad: la función del microbioma intestinal. Una nueva, sorprendente y potencialmente importante explicación para el desarrollo de la obesidad se centra en las alteraciones del microbioma intestinal. La dieta ejerce pronunciados efectos sobre la composición bacteriana del colon y, a su vez, la flora bacteriana influye sensiblemente en la capacidad del anfitrión para descomponer ciertos constituyentes de la dieta (p. ej., la fibra) y absorber nutrientes, así como en la integridad epitelial y la inflamación. En respuesta a estos cambios, la expresión de factores intestinales tales como el PYY, que retroalimenta los centros principales del apetito, también puede alterarse. Los datos que muestran que la flora intestinal puede influir en la obesidad son importantes en determinados modelos murinos; sin embargo, su aplicabilidad a los modelos humanos, aunque tentadora, aún no se ha demostrado.

Consecuencias generales de la obesidad

La obesidad, particularmente la obesidad central, incrementa el riesgo de una serie de trastornos, incluyendo diabetes de tipo 2 y enfermedad cardiovascular (fig. 9-32). La obesidad conduce como factor principal a un grupo de alteraciones conocidas como el *síndrome metabólico,* caracterizado por adiposidad visceral o intraabdominal, resistencia a la insulina, hiperinsulinemia, intolerancia a la glucosa, hipertensión, hipertrigliceridemia y colesterol HDL bajo (v. capítulo 11).

- La obesidad se asocia con *resistencia a la insulina* e *hiperinsulinemia,* características importantes de la diabetes de tipo 2 (v. capítulo 24), y la pérdida de peso se asocia con mejoría. El exceso de insulina, a su vez, puede tener un papel en la retención de sodio, expansión del volumen sanguíneo, producción de noradrenalina en exceso y proliferación del músculo liso que son los marcadores de la hipertensión. Independientemente de la naturaleza de los mecanismos patógenos, el riesgo de desarrollar hipertensión entre personas previamente normotensas aumenta proporcionalmente con el peso.

- Las personas obesas generalmente tienen hipertrigliceridemia y HDL bajas, y esto puede incrementar el riesgo de *arteriopatía coronaria*. Debe enfatizarse que la asociación entre obesidad y cardiopatía no es sencilla, y que esta relación que puede existir se relaciona más con la diabetes y la hipertensión asociadas que con el peso.
- La obesidad se asocia con *enfermedad hepática grasa no alcohólica* (v. capítulo 18). Este trastorno aparece más a menudo en pacientes diabéticos y puede progresar hasta fibrosis y cirrosis.
- La *colelitiasis (cálculos biliares)* es seis veces más frecuente en obesos que en sujetos delgados. El incremento del colesterol corporal total, el aumento de recambio del colesterol y la mayor excreción biliar de colesterol actúan en conjunto para predisponer a la formación de cálculos biliares ricos en colesterol (v. capítulo 18).
- La obesidad se asocia con hipoventilación e hipersomnolencia. *El síndrome de hipoventilación* es una constelación de anomalías respiratorias en las personas muy obesas. Se ha llamado el *síndrome de Pickwick* por el muchacho obeso que se quedaba constantemente dormido en *Los papeles de Pickwick* de Charles Dickens. La *hipersomnolencia,* tanto nocturna como diurna, es característica y a menudo se asocia con pausas apneicas durante el sueño (apnea del sueño), policitemia y finalmente insuficiencia cardíaca derecha *(cor pulmonale)*.
- La obesidad marcada predispone al desarrollo de artropatía degenerativa *(osteoartritis)*. Esta forma de artritis, que aparece típicamente en personas ancianas, se atribuye en gran medida a los efectos acumulativos del aumento de carga sobre las articulaciones que soportan el peso.

Obesidad y cáncer

En 2007, el National Cancer Institute estimó que el 4% de los cánceres de hombres y el 7% de los de mujeres eran atribuibles a la obesidad, cifras que es previsible que aumenten a medida que la enfermedad se expanda. Las evidentes asociaciones con el aumento del riesgo se centraron en los cánceres de esófago, páncreas, colon y recto, mama, endometrio, riñón, tiroides y vejiga urinaria. Los mecanismos a través de los cuales la obesidad favorece el desarrollo del cáncer son desconocidos, aunque se han propuesto varias posibilidades, no excluyentes mutuamente:

- *Concentraciones de insulina elevadas.* La resistencia a la insulina da lugar a hiperinsulinemia (v. fig. 9-32), que tiene múltiples efectos que contribuyen directa o indirectamente al desarrollo de cáncer. Por ejemplo, la hiperinsulinemia inhibe la producción proteínas transportadoras de IGF, IGFBP-1 e IGFBP-2, causando aumento de los niveles de factor de crecimiento insulínico 1 (IGF-1). IGF-1 es una sustancia mitógena, y su receptor, IGFR-1, presenta un alto grado de expresión en muchos cánceres humanos. Se une con alta afinidad al receptor IGFR-1 y con baja afinidad al receptor de insulina, que también se expresa en numerosos cánceres. Estimulado por IGF-1, IGFR-1 activa las vías RAS y PI3K/ AKT, que favorecen el crecimiento de células tanto normales como neoplásicas (v. capítulo 7).
- La obesidad tiene efecto sobre las *hormonas esteroideas* que regulan el crecimiento celular y la diferenciación en la mama, el útero y otros tejidos. Específicamente, incrementa la síntesis de estrógenos a partir de precursores andrógenos a través del efecto de las aromatasas del tejido adiposo, aumenta la síntesis de andrógenos en los ovarios y las suprarrenales, e intensifica la disponibilidad de estrógenos en personas obesas, al inhibir la producción de globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG) en el hígado (v. fig. 9-32).
- Como ya se ha comentado, la *adiponectina,* secretada en su mayor parte a partir del tejido adiposo, es una hormona abundante que se correlaciona inversamente con la obesidad y actúa como una sustancia sensibilizante a la insulina. Por tanto, las concentraciones reducidas de adiponectina en personas obesas contribuyen a la hiperinsulinemia.
- El *estado proinflamatorio* asociado a la obesidad puede por sí mismo ser carcinógeno, mediante los mecanismos tratados en el capítulo 7.

CONCEPTOS CLAVE

Obesidad

- La obesidad es un trastorno de la regulación de la energía. Aumenta el riesgo de numerosas alteraciones importantes, como resistencia a la insulina, diabetes de tipo 2, hipertensión e hipertrigliceridemia, asociadas al desarrollo de enfermedad arterial coronaria, así como de ciertos cánceres, hepatopatía grasa no alcohólica y litiasis biliar.
- La regulación del equilibro energético es compleja. Tiene tres componentes principales: 1) señales aferentes, generadas fundamentalmente por insulina, leptina, grelina y péptido YY; 2) sistema hipotalámico central, que integra las señales aferentes y desencadena las señales eferentes, y 3) señales eferentes, que controlan el equilibrio de energía.
- La leptina desempeña un papel esencial en el equilibrio energético. Su producción a partir de los tejidos adiposos es regulada por la abundancia de reservas de grasa. La unión de la leptina a sus receptores en el hipotálamo incrementa el consumo de energía, estimulando las neuronas POMC/CART e inhibiendo las neuronas NPY/AgRP.

Dietas, cáncer y ateroesclerosis

Dieta y cáncer

Como se indica en el capítulo 7, la incidencia de cánceres específicos puede multiplicarse por 100 según los entornos geográficos. Es bien conocido que la diferencia en la incidencia de diversos cánceres no es fija y puede estar modificada por factores ambientales, incluyendo cambios en la dieta. Por ejemplo, la incidencia de cáncer de colon en hombres y mujeres japoneses de 55 a 60 años de edad era insignificante hace aproximadamente 50 años, pero ahora es más elevada que en hombres de la misma edad en Reino Unido. Los estudios han mostrado un aumento progresivo de los cánceres de colon en poblaciones japonesas cuando se desplazan desde Japón hasta Hawái y desde allí hasta EE. UU. continental. No obstante, a pesar de la gran cantidad de investigación experimental y epidemiológica, se han establecido relativamente pocos mecanismos que relacionen las dietas con tipos específicos de cáncer.

Con respecto a la carcinogenia, principalmente preocupan tres aspectos de la dieta: 1) el contenido de carcinógenos exógenos; 2) la síntesis endógena de carcinógenos a partir de componentes dietéticos, y 3) la falta de factores protectores.

- En relación con las sustancias *exógenas,* la *aflatoxina* está implicada en el desarrollo de carcinomas hepatocelulares en zonas de Asia y África, generalmente en colaboración

con el virus de la hepatitis B. La exposición a aflatoxina causa una mutación específica en el codón 249 del gen *TP53;* cuando se encuentra en los carcinomas hepatocelulares, esta mutación sirve como firma molecular de la exposición a aflatoxina. Continúa el debate acerca de la carcinogenicidad de los aditivos alimentarios, los endulzantes artificiales y los pesticidas contaminantes.

- La preocupación acerca de la síntesis *endógena* de carcinógenos o intensificadores de la carcinogenicidad a partir de componentes de la dieta se relaciona principalmente con los carcinomas gástricos. Las *nitrosaminas* y *nitrosamidas* están implicadas en la generación de estos tumores, porque se ha demostrado claramente que inducen cáncer gástrico en animales. Estos compuestos pueden formarse en el cuerpo a partir de nitritos y de aminas o amidas derivadas de proteínas ingeridas. Las fuentes de nitritos incluyen el nitrito sódico añadido a los alimentos como conservante, y los nitratos, presentes frecuentemente en verduras, que son reducidos en el intestino por la flora bacteriana. Existe, entonces, potencial de producción endógena de sustancias carcinógenas a partir de componentes dietéticos, que podrían tener un efecto sobre el estómago.
- *La ingesta elevada de grasa animal en combinación con una baja ingesta de fibra se ha implicado en la producción del cáncer de colon.* Se ha calculado que duplicar el nivel promedio de consumo total de fibra hasta aproximadamente 40 g/día por persona en la mayoría de las poblaciones reduce el riesgo de cáncer de colon en cerca de un 50%. La explicación más convincente de esta asociación es que la ingesta elevada de grasa aumenta la concentración de ácidos biliares en el intestino, que a su vez modifica la flora intestinal, favoreciendo el crecimiento de bacterias microaerófilas. Los metabolitos de los ácidos biliares producidos por estas bacterias pueden funcionar como carcinógenos. *El efecto protector de una dieta rica en fibra* podría relacionarse con: 1) aumento del volumen de heces y disminución del tiempo de tránsito, lo que disminuye la exposición de la mucosa a agresores putativos, y 2) la capacidad de ciertas fibras de unirse a carcinógenos y por tanto proteger la mucosa. Sin embargo, los intentos de documentar estas teorías con estudios clínicos y experimentales no han generado resultados consistentes.
- Aunque los datos epidemiológicos muestran una fuerte correlación positiva entre la ingesta dietética total de grasa y el cáncer de mama, todavía no está claro si el consumo elevado de grasa tiene una relación causal con el desarrollo de cáncer de mama.
- Se ha asumido que las vitaminas C y E, los β-carotenos y el selenio tienen efectos anticarcinógenos debido a sus propiedades antioxidantes. Sin embargo, hasta ahora no existen pruebas convincentes de que estos antioxidantes actúen como sustancias quimiopreventivas. Como se comentó previamente en este capítulo, los retinoides son sustancias eficaces en el tratamiento de la leucemia promielocítica aguda, y se han comunicado asociaciones entre cantidades bajas de vitamina D y cáncer de colon, próstata y mama.

Por tanto, a pesar de las muchas tendencias y proclamaciones atormentadoras de los «gurús de la dieta», hasta ahora no existe la prueba definitiva de que una dieta particular pueda causar ni prevenir el cáncer. Por otra parte, dadas las relaciones entre obesidad y desarrollo del cáncer, la prevención de la obesidad a través del consumo de una dieta saludable es una medida de sentido común que rinde mucho para preservar una buena salud. Persiste la preocupación de que los carcinógenos merodeen en cosas tan agradables como un sabroso filete, un rico helado y en frutos secos contaminados con aflatoxina.

Dieta y ateroesclerosis

La contribución de la dieta a la aterogenia es una cuestión importante y controvertida. La pregunta clave es «¿puede la modificación dietética, y específicamente la reducción en el consumo de colesterol y grasas animales saturadas (p. ej., huevos, mantequilla, carne de vacuno), reducir las concentraciones séricas de colesterol y prevenir o retardar el desarrollo de ateroesclerosis (y, lo que es más importante, la cardiopatía coronaria)?». En EE. UU., un adulto consume como promedio una gran cantidad de grasa y colesterol diariamente, con un cociente de ácidos grasos saturados a ácidos grasos poliinsaturados de aproximadamente 3:1. La reducción de este cociente a 1:1 induce entre un 10 y un 15% de disminución del colesterol sérico en pocas semanas. Dada la estrecha asociación entre hipercolesterolemia y riesgo de ateroesclerosis (v. capítulo 11), es posible que una dieta baja en grasas reduzca ese riesgo. Asimismo, cabría prever que la complementación de la dieta con suplementos de grasas «buenas», por ejemplo, ácidos grasos del aceite de pescado que pertenecen a la familia omega 3, protejan contra la ateroesclerosis. Sin embargo, estudios recientes han demostrado que los suplementos de ácidos grasos omega 3 no disminuyen el riesgo de enfermedad cardiovascular. No obstante, se suscita gran interés en torno al papel que la restricción calórica y las dietas especiales pueden desempeñar en el control del peso corporal y la prevención de las patologías cardiovasculares.

Se ha demostrado de forma convincente que la restricción calórica reduce la incidencia de algunas enfermedades y aumenta la esperanza de vida en animales de experimentación. La base de esta asombrosa observación no está totalmente clara, pero parece depender de la activación de las sirtuinas y de la reducción de las concentraciones de insulina e IGF-1 (v. capítulo 2). En los animales sometidos a restricción calórica existe una disminución relacionada con la edad de las funciones inmunológicas más moderada, menor daño oxidativo y mayor resistencia a la carcinogenia.

No sorprende que existan un gran número de dietas comerciales que, según comunican sus defensores, disminuyen el riesgo de cardiopatía. Entre estas se encuentran las dietas bajas en hidratos de carbono y otras dietas milagro. El efecto actual de estas dietas sobre la cardiopatía es muy controvertido.

La mayoría de las dietas dictan lo que no puedes comer (¡naturalmente, tus alimentos favoritos!). Una mejor estrategia es centrarse simplemente en comer una dieta agradable y saludable rica en pescado, verduras, cereales enteros, frutas, aceite de oliva y cacahuete (para sustituir las grasas saturadas y *trans*), hidratos de carbono complejos (en lugar de los hidratos de carbono sencillos que contienen los dulces y refrescos) y baja en sal (para controlar la hipertensión).

Incluso se ha tratado de vender el humilde ajo para proteger contra la cardiopatía (y también contra demonios, hombres lobo, vampiros y, desgraciadamente, contra los besos), aunque la investigación no ha podido probar este efecto inequívocamente. ¡De estos, el efecto sobre los besos es el mejor establecido!

LECTURAS RECOMENDADAS

Cambio climático y salud global

Global Burden of Disease Study 2010, *Lancet*, epublished December 13, 2012. *[Un número completo de esta revista dedicado a un resumen detallado de los datos globales más recientes sobre la enfermedad del proyecto GBD.]*

Jones KE, et al: Global trends in emerging infectious diseases. *Nature* 451:990, 2008. *[Comentario sobre el riesgo de aparición de nuevas enfermedades infecciosas.]*

McMichael AJ, Woodruff RE, Hales S. Climate change and human health: present and future risks. *Lancet* 367:859, 2006. *[Una valoración*

algo antigua, pero que sigue siendo relevante, sobre la posible repercusión del cambio climático en la salud humana.]

Químicos ambientales

Casals-Casas C, Desvergne B: Endocrine disruptors: from endocrine to metabolic disruption. *Annu Rev Phys* 73:135, 2011. *[Actualización sobre el ámbito y las posibles consecuencias de la exposición humana a esta clase de producto químico.]*

Centers for Disease Control and Prevention: Third National Report on Human Exposure to Environmental Chemicals, 2005. *[Encuesta sobre las sustancias químicas ambientales, con comentarios sobre la exposición y las tendencias del riesgo para la salud.]*

Contaminación del aire

McCreanor J, et al: Respiratory effects of exposure to diesel traffic in persons with asthma. *N Engl J Med* 357:2348, 2007. *[Artículo que analiza los peligros de las partículas presentes en el humo del diesel en los pacientes asmáticos.]*

Mills NL, et al: Ischemic and thrombotic effects of dilute diesel-exhaust inhalation in men with coronary heart disease. *N Engl J Med* 357:1075, 2007. *[Artículo que comenta la interacción entre las partículas del humo y la enfermedad ateroesclerótica cardíaca.]*

Pope CA, Ezzati M, Dockery DW: Fine-particulate air pollution and life expectancy in the United States. *N Engl J Med* 360:376, 2009. *[Artículo que correlaciona el aumento de la esperanza de vida en las principales ciudades de EE. UU. con la reducción de la contaminación ambiental por partículas pequeñas.]*

Metales tóxicos

Bellinger DC: Lead. *Pediatrics* 113:1016, 2004. *[Revisión exhaustiva de la toxicidad por plomo.]*

Clarkson TW, Magos L, Myers GJ: The toxicology of mercury—current exposures and clinical manifestations. *N Engl J Med* 349:1731, 2003. *[Una revisión antigua, pero que sigue siendo relevante, sobre esta materia.]*

Tabaco y alcohol

Boffetta P, Hecht S, Gray N, et al: Smokeless tobacco and cancer. *Lancet Oncol* 9:667, 2009. *[Revisión de los riesgos del tabaco sin humo a nivel mundial.]*

Seitz HK, Stickel F: Molecular mechanisms of alcohol-mediated carcinogenesis. *Nat Rev Cancer* 7:599, 2007. *[Revisión de los efectos multifactoriales del alcohol, que pueden contribuir al desarrollo de cáncer.]*

Radiación

Brenner DJ, Hall EJ: Computed tomography—an increasing source of radiation exposure. *N Engl J Med* 357:2277, 2007. *[Artículo que pone de relieve la creciente exposición de los pacientes a la radiación causada por las técnicas radiológicas.]*

Matthew JD, et al: Cancer risk in 680,000 people exposed to computed tomography scans in childhood or adolescence: data linkage study of 11 million Australians. *BMJ* 346:f2360, 2013. *[Reciente artículo que muestra que los niños a los que se han realizado TC tienen un aumento del 24% del riesgo de cáncer, lo que añade más datos sobre la asociación entre las TC y el aumento de riesgo de cánceres secundarios en niños y adolescentes.]*

Stone HB, et al: Effects of radiation on normal tissue: consequences and mechanisms. *Lancet Oncol* 4:529, 2003. *[Comentario acerca de los efectos deletéreos de la radiación sobre las células y tejidos.]*

Estrógenos y progestágenos

Manson JE, Hsia J, Johnson KC, et al: Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease. *N Engl J Med* 349:523, 2003. *[Estudio clave de Women's Health Initiative.]*

Ravdin PM, Cronin KA, Howlader N, et al: The decrease in breast cancer incidence in 2003 in the United States. *N Engl J Med* 356:1670, 2007. *[Artículo que muestra la reducción del cáncer de mama observada tras demostrar su vinculación con el THS.]*

Hormonas y trastornos nutricionales

Hollick MF: Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 357:266, 2007. *[Revisión exhaustiva de la deficiencia de vitamina D.]*

Tang X-H, Gudas LJ: Retinoids, retinoic acid receptors, and cancer. *Annu Rev Pathol* 6:345, 2011. *[Revisión del papel de los retinoides en el cáncer, centrado en los tumores sólidos.]*

Obesidad y síndrome metabólico

Froguel P, Blakemore AIF: The power of the extreme in elucidating obesity. *N Engl J Med* 359:891, 2008. *[Comentario sobre las implicaciones de los infrecuentes genes de la obesidad para comprender la obesidad esporádica típica.]*

Gregor MF, Hotamisligil GS: Inflammatory mechanisms in obesity. *Annu Rev Immunol* 29:445, 2011. *[Comentario conciso sobre las actuales percepciones del estado proinflamatorio asociado a la obesidad.]*

Jornayvaz FR, Samuel VT, Shulman GI: The role of muscle insulin resistance in the pathogenesis of atherogenic dyslipidemia and nonalcoholic fatty liver disease associated with the metabolic syndrome. *Annu Rev Nutr* 30:273, 2010. *[Comentario sobre el síndrome metabólico desde la perspectiva de la resistencia a la insulina en el músculo esquelético.]*

Roberts DL, Dive C, Renehan AG: Biological mechanisms linking obesity and cancer risk: new perspectives. *Annu Rev Med* 61:301, 2010. *[Comentario sobre las posibles interacciones entre la obesidad y el cáncer.]*

Suzuki K, Simpson KA, Minnion JS, et al: The role of gut hormones and the hypothalamus in appetite regulation. *Endocr J* 57:359, 2010. *[Revisión sobre la interacción entre el intestino y el hipotálamo en la regulación del consumo alimentario.]*

Tilg H, Kaser A. Gut microbiome, obesity, and metabolic dysfunction. *J Clin Invest* 121:2126, 2011. *[Revisión que analiza las evidencias a favor y en contra de la implicación del microbioma intestinal en el síndrome metabólico.]*

Véase *TARGETED THERAPY* (TRATAMIENTO DIRIGIDO), disponible *online* en
www.studentconsult.com

CAPÍTULO

10

Enfermedades de la lactancia y la infancia

Anirban Maitra

ÍNDICE DEL CAPÍTULO

Los niños no son adultos en miniatura y sus enfermedades no son meras variantes de la enfermedad adulta. Muchos procesos infantiles son propios, o al menos característicos, de esta fase de la vida y por ese motivo se comentan por separado en este capítulo. Las enfermedades originadas en el período perinatal son importantes porque provocan una importante morbimortalidad. Como cabía esperar, las posibilidades de supervivencia de los lactantes que nacen vivos aumentan cada semana. Este progreso representa, al menos en parte, un triunfo de la asistencia médica. La mejora de la asistencia prenatal, la eficacia de los métodos para monitorizar la situación del feto y el uso juicioso de las cesáreas en niños pretérmino ante cualquier dato de sufrimiento fetal han contribuido a conseguir traer con vida a este mundo a lactantes que hace años habrían nacido muertos. Estos lactantes suponen un alto número de *lactantes de alto riesgo*. A pesar de todo, la mortalidad de lactantes en EE. UU. ha disminuido de 20 muertes por 1.000 nacidos vivos en 1970 a unas 6,1 muertes en 2010, que es el último año del que se dispone de estadísticas. Aunque la mortalidad se ha reducido en todos los lactantes, los afroamericanos siguieron presentando una mortalidad doble en este período (12,4 muertes por 1.000 nacidos vivos) que los americanos de raza blanca (5,6 muertes). A nivel mundial la mortalidad durante la lactancia varía mucho, desde tan solo 1,8 muertes por 1.000 en Luxemburgo hasta un máximo de 180 en el subcontinente africano. En un dato ciertamente desalentador, EE. UU. ocupa la posición número 31 en cuanto a mortalidad de lactantes entre los países desarrollados del hemisferio occidental.

Cada fase del desarrollo de los lactantes y de los niños es susceptible de una serie de trastornos algo distintos. Los datos disponibles permiten definir cuatro períodos temporales: 1) el período neonatal (las cuatro primeras semanas de vida); 2) la lactancia (hasta el primer año); 3) 1-4 años de edad, y 4) 5-14 años.

La tabla 10-1 recoge las principales causas de muerte en lactantes y niños. Las malformaciones congénitas, los trastornos relacionados con una gestación corta (prematuridad) y el bajo peso al nacer, así como el síndrome de muerte súbita del lactante (SMSL), son las principales causas de muerte durante los 12 primeros meses de la vida. Cuando el lactante sobrevive hasta superar este primer año, su perspectiva mejora de forma considerable. En los dos grupos de edad siguientes (1-4 y 5-9 años) las lesiones no intencionales secundarias a accidentes se han convertido en la principal causa de muerte. Entre las afecciones naturales se pueden mencionar, por orden de importancia, las malformaciones congénitas y las neoplasias malignas, que son muy relevantes. Parece que en cierto sentido la vida es una carrera de obstáculos. Afortunadamente, para la gran mayoría, los obstáculos son fácilmente superados.

El siguiente análisis aborda las alteraciones específicas que se hallan en las diferentes etapas de desarrollo del lactante y el niño.

Tabla 10-1 Causas de muerte en relación con la edad

Causas*	Frecuencia†
Por debajo de 1 año	660,6
Malformaciones y deformaciones congénitas, alteraciones cromosómicas	
Trastornos relacionados con una gestación corta y bajo peso al nacer	
Síndrome de muerte súbita del lactante (SMSL)	
Recién nacido afectado por complicaciones maternas durante el embarazo	
Accidentes (lesiones no voluntarias)	
Recién nacido afectado por complicaciones de la placenta, el cordón o las membranas	
Sepsis bacteriana del recién nacido	
Dificultad respiratoria del recién nacido	
Enfermedades del aparato circulatorio	
Hemorragia neonatal	
1-4 años	28,3
Accidentes (lesiones no voluntarias)	
Malformaciones y deformaciones congénitas y alteraciones cromosómicas	
Asalto (homicidio)	
Neoplasias malignas	
Enfermedades cardíacas‡	
5-9 años	12,5
Accidentes (lesiones no voluntarias)	
Neoplasias malignas	
Malformaciones y deformaciones congénitas y alteraciones cromosómicas	
Asalto (homicidio)	
Gripe y neumonía	
10-14 años	15,7
Accidentes (lesiones no voluntarias)	
Neoplasias malignas	
Lesiones autoinfligidas (suicidio)	
Agresiones (homicidio)	
Malformaciones y deformaciones congénitas y alteraciones cromosómicas	

*Las causas se recogen por orden de frecuencia decreciente. Todas las causas y las frecuencias se refieren a datos estadísticos de 2008 (finales) y 2009 (preliminares).
†Las frecuencias se expresan por 100.000 habitantes para todas las causas dentro de cada grupo de edad.
‡Excluidas las cardiopatías congénitas.
Fuente: Centers for Disease Control and Prevention/NCHS, National Vital Statistics System: mortality, 2009 and 2008 (www.cdc.gov/nchs/nvss/mortality_tables.htm).

Malformaciones congénitas

Las malformaciones congénitas son defectos anatómicos presentes al nacer pero algunas, como las malformaciones cardíacas o renales, pueden no causar clínica hasta años después. El término *congénito* significa «nacido con», pero no implica o excluye que esta malformación tenga una base genética. Se estima que aproximadamente 120.000 lactantes (1 de cada 33) nacen cada año con alguna malformación congénita en EE. UU. Se trata de la causa más frecuente de mortalidad durante el primer año de vida y contribuye de forma significativa a la morbimortalidad durante los primeros años de existencia. En cierto sentido las malformaciones que afectan a recién nacidos vivos son los trastornos del desarrollo menos graves durante la embriogenia, porque son compatibles con la vida. Un 20% de los óvulos fecundados tienen tantas alteraciones que se eliminan al principio. Otros pueden ser compatibles con un desarrollo fetal inicial, pero culminan en abortos espontáneos. Las malformaciones menos graves permiten una supervivencia intrauterina más prolongada; algunos cuadros producen la muerte al nacer y los que son todavía menos importantes permiten la vida aunque determinen algunas limitaciones.

Definiciones

El proceso de la morfogenia (desarrollo de órganos y tejidos) puede verse afectado por numerosos errores.

- Las *malformaciones* representan errores primarios de la morfogenia, en los que existe un *proceso intrínsecamente anormal en el desarrollo* (fig. 10-1). Las malformaciones pueden ser consecuencia de defectos en un solo gen o cromosoma, aunque habitualmente son de origen multifactorial. Pueden aparecer malformaciones con varios patrones. Algunas, como las malformaciones cardíacas y la anencefalia (ausencia del encéfalo), afectan a un solo sistema corporal, mientras que en otros casos pueden coexistir múltiples malformaciones con afectación de muchos órganos.
- Las *disrupciones* se deben a la destrucción secundaria de un órgano o región corporal que previamente tenía un desarrollo normal; por tanto, a diferencia de las malformaciones, las disrupciones se deben a una *alteración extrínseca de la morfogenia.* Las *bridas amnióticas,* que se producen por la rotura del amnios con la posterior formación de «bridas» que rodean, comprimen o se anclan a partes del feto en desarrollo, son el ejemplo clásico de disrupción (fig. 10-2). Diversos agentes ambientales pueden producir disrupciones (v. más adelante). Como cabe suponer, las disrupciones no son hereditarias y, por tanto, no se asocian a riesgo de reaparición en embarazos posteriores.
- Las *deformaciones,* igual que las disrupciones, representan una *alteración extrínseca del desarrollo* en lugar de un error intrínseco en la morfogenia. Las deformaciones son frecuentes y afectan a un 2% de los lactantes recién nacidos en grado variable. En la patogenia de las deformaciones resulta esencial la compresión localizada o generalizada del feto en crecimiento por *fuerzas biomecánicas anormales,* que al final provocan diversas alteraciones estructurales. El factor más frecuentemente asociado a las deformaciones son las *constricciones uterinas*. Entre las semanas 35 y 38 de la gestación, el rápido aumento de tamaño del feto supera la velocidad de crecimiento del útero y se produce también una reducción de la cantidad relativa de líquido amniótico (que normalmente actúa como un colchón). Por tanto, incluso los fetos normales sufren cierto grado de constricción uterina. Varios factores aumentan la probabilidad de compresión excesiva sobre el feto y aparición de deformaciones. Los *factores maternos* incluyen primera gestación, útero pequeño, útero malformado (bicorne) y leiomiomas. Los *factores placentarios o fetales* incluyen oligohidramnios, fetos múltiples y alteraciones de la presentación fetal. Un ejemplo de deformación es el pie zambo, que suele ser un elemento de la secuencia de Potter, que se describe más adelante.
- Una *secuencia* es una cascada de malformaciones que se inician a partir de una aberración de comienzo. La mitad de las veces las malformaciones congénitas aparecen aisladas, pero en los demás casos se reconocen malformaciones múltiples. En algunos casos toda la constelación de malformaciones se puede explicar por una aberración única localizada en la organogenia (malformación, disrupción

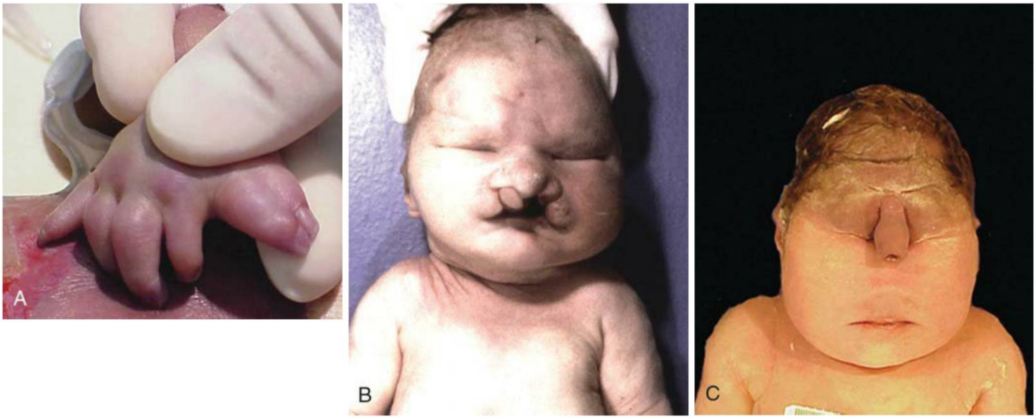


Figura 10-1 Ejemplos de malformaciones. La *polidactilia* (uno o más dedos adicionales) y la *sindactilia* (fusión de dedos), ambas representadas en la figura **A,** tienen pocas repercusiones funcionales cuando aparecen aisladas. Del mismo modo, el *paladar hendido* **(B),** asociado o no a *labio leporino,* es compatible con la vida cuando aparece como malformación asilada; sin embargo, en este caso este neonato tenía un *síndrome malformativo* de base (trisomía 13) y falleció por malformaciones cardíacas graves. **C.** El mortinato que se muestra corresponde a una malformación grave y mortal, en la que las estructuras de la línea media facial están fusionadas o mal formadas; en prácticamente todos los casos, este grado de dismorfogenia externa se asocia a malformaciones internas graves, como mal desarrollo del encéfalo y malformaciones cardíacas. (**A** y **C,** por cortesía del Dr. Reade Quinton. **B,** por cortesía de la Dra. Beverly Rogers, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, Texas.)

o deformación), que activa efectos secundarios en otros órganos. Un buen ejemplo es la *secuencia del oligohidramnios* (o *de Potter*) (fig. 10-3). El oligohidramnios (reducción del líquido amniótico) se puede deber a diversos trastornos maternos, placentarios y fetales no relacionados. Las causas de oligohidramnios incluyen la pérdida crónica de líquido amniótico por rotura del amnios, la insuficiencia uteroplacentaria por hipertensión materna o toxemia grave y la agenesia renal del feto (porque la orina fetal es un elemento esencial del líquido amniótico). La compresión fetal asociada a un oligohidramnios importantes determina el fenotipo clásico del lactante, que incluye cara aplanada y alteraciones en la posición de manos y pies (fig. 10-4). Puede aparecer una luxación de la cadera. El crecimiento de la pared torácica y los pulmones que alberga también se puede comprometer y es frecuente la hipoplasia pulmonar, en ocasiones hasta un grado que provoca la muerte fetal. Es frecuente encontrar nódulos en el amnios *(amnios nudoso).*

- Un *síndrome de malformación* es una constelación de malformaciones congénitas que se consideran relacionadas a nivel patológico y que, a diferencia de la secuencia, no se puede explicar por un defecto inicial único localizado. Los síndromes se suelen deber a un agente etiológico único, como una infección vírica o una alteración cromosómica específica, que afecta de forma simultánea a distintos tejidos.

Además de las definiciones generales descritas hasta ahora, se deberían definir unos pocos términos específicos para algunos órganos. Agenesia alude a la ausencia completa de un órgano y su correspondiente primordio. Un término muy

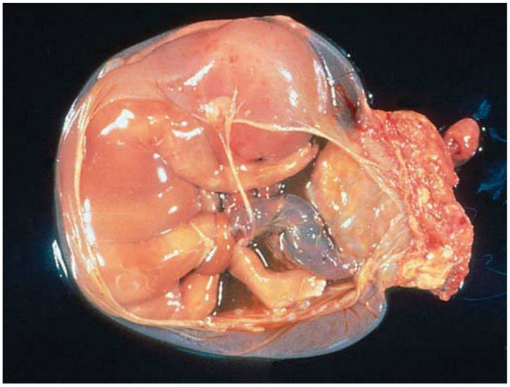


Figura 10-2 Interrupción de la morfogenia por una brida amniótica. Obsérvense la placenta a la derecha de la imagen y la brida de amnios que se extiende desde la parte superior del saco amniótico y que rodea la pierna del feto. (Por cortesía de la Dra. Theonia Boyd, Children's Hospital of Boston, Boston, Mass.)

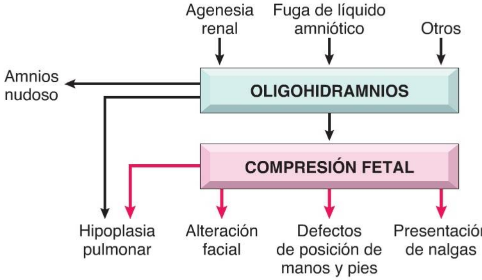


Figura 10-3 Diagrama esquemático de la patogenia de la secuencia del oligohidramnios.



Figura 10-4 Lactante con secuencia de oligohidramnios. Obsérvense la cara aplanada y la deformidad del pie derecho (pie equinovaro).

Tabla 10-2 Causas de malformaciones congénitas en humanos

Causa	Frecuencia (%)
Genética	
Alteraciones cromosómicas	10-15
Herencia mendeliana	2-10
Ambientales	
Infecciones maternas/placentarias	2-3
Rubéola	
Toxoplasmosis	
Sífilis	
Citomegalovirus	
Virus de la inmunodeficiencia humana	
Enfermedades maternas	6-8
Diabetes	
Fenilcetonuria	
Endocrinopatías	
Drogas y sustancias químicas	1
Alcohol	
Antagonistas del ácido fólico	
Andrógenos	
Fenitoína	
Talidomida	
Warfarina	
Ácido 13-*cis*-retinoico	
Otros	
Radiaciones	1
Multifactoriales	20-25
Desconocidas	40-60

Adaptado de Stevenson RE, et al (eds): Human Malformations and related Anomalies. New York, Oxford University Press, 1993, p 115.

relacionado, aplasia, alude a la ausencia de un órgano, pero relacionada con el fallo del crecimiento del primordio. La *atresia* es la ausencia de una apertura, en general de una víscera hueca, como la tráquea o el intestino. La *hipoplasia* es el desarrollo incompleto o el menor tamaño de un órgano en el que existen menos células, mientras que la *hiperplasia* es el fenómeno opuesto, es decir, el aumento de tamaño del órgano por aumento del número de células. Una alteración de un órgano o tejido como consecuencia de un aumento o reducción del tamaño de las células individuales (sin cambios de número) caracteriza la *hipertrofia* y la *hipotrofia,* respectivamente. Por último, la *displasia* define en el contexto de las malformaciones (frente a las *neoplasias*) una organización anormal de las células.

Causas de las malformaciones

En algún momento se creía que la presencia de una malformación externa visible era un castigo divino ante una maldad, algo que en ocasiones ponía en riesgo la vida de la madre. Aunque se están conociendo muchos aspectos de las bases moleculares de las malformaciones congénitas, *la causa exacta sigue siendo desconocida en al menos la mitad o tres cuartas partes de los casos.* **Las causas conocidas más frecuentes de las malformaciones congénitas se pueden agrupar en tres grandes categorías: genéticas, ambientales y multifactoriales** (tabla 10-2).

Las *causas genéticas* de las malformaciones comprenden todos los mecanismos de enfermedad genética antes analizados (v. capítulo 5). Virtualmente, todos los síndromes cromosómicos se asocian a malformaciones congénitas. Entre ellos se cuentan el síndrome de Down y otras trisomías, y los síndromes de Turner y Klinefelter. La mayoría de los trastornos cromosómicos se originan durante la gametogenia y, por tanto, no son familiares. Las mutaciones de un solo gen caracterizadas por herencia mendeliana pueden ser subyacentes a malformaciones mayores. Por ejemplo, la holoprosencefalia es el defecto del desarrollo más común en el prosencéfalo y el tercio medio de la cara en los seres humanos. La vía de transmisión de señales Hedgehog desempeña un papel esencial en la morfogenia de estas estructuras y las mutaciones de pérdida de función de los componentes individuales de esta vía se han descrito en familias con antecedentes de holoprosencefalia recurrente.

Las *influencias ambientales,* como infecciones víricas, fármacos o exposición a radiación de la madre durante el embarazo, pueden causar anomalías fetales. Entre las infecciones víricas enumeradas en la tabla 10-2, la rubéola constituyó un auténtico flagelo durante el siglo XIX y principios del XX. Afortunadamente, la rubéola materna y la consiguiente *embriopatía por rubéola* han sido virtualmente erradicadas en los países desarrollados, debido a la vacunación contra la enfermedad. Son varios los fármacos y productos químicos de los que se ha sospechado una acción teratógena, aunque es probable que el número de malformaciones congénitas debidas a esta causa no alcance el 1% del total. Cabe mencionar entre ellos talidomida, alcohol, anticonvulsionantes, warfarina (anticoagulante oral) y ácido 13-*cis*-retinoico, empleado en el tratamiento del acné grave. Por ejemplo, la *talidomida,* usada en su día como tranquilizante en Europa, genera malformaciones en las extremidades con una incidencia muy elevada (del 50 al 80%). El *alcohol,* consumido durante el embarazo incluso en cantidades moderadas, es un importante teratógeno ambiental. Los afectados presentan retraso del desarrollo pre- y posnatal, anomalías faciales (microcefalia, fisuras palpebrales cortas e

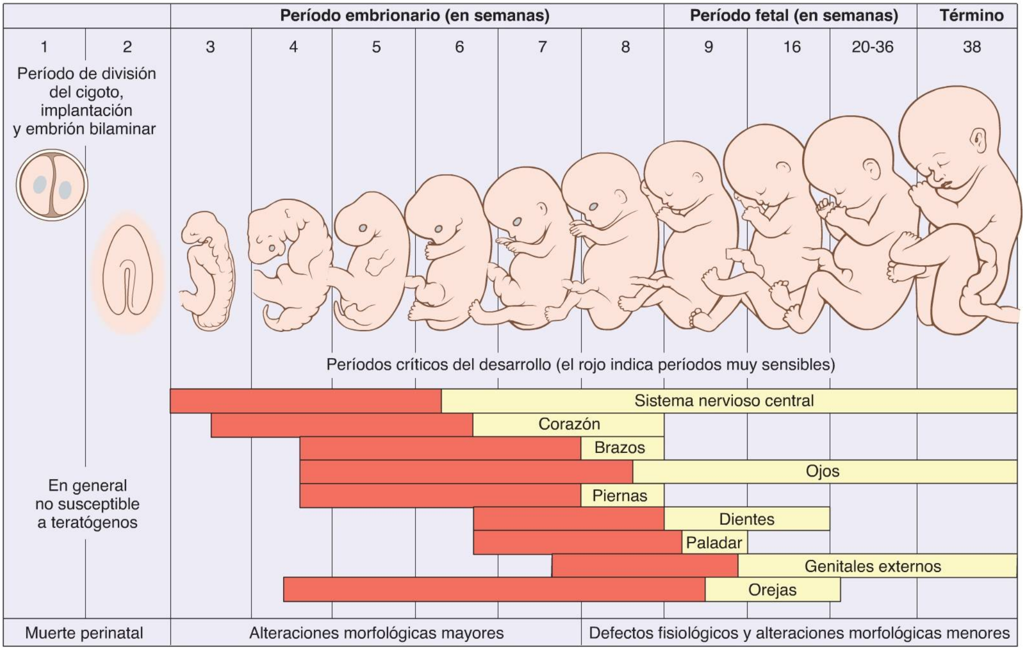


Figura 10-5 Períodos críticos del desarrollo de distintos sistemas orgánicos y malformaciones asociadas. (Modificado y reproducido de Moore KL: The Developing Human, 5th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1993, p 156.)

hipoplasia maxilar) y trastornos psicomotores. Estos signos combinados conforman el *síndrome del alcohol fetal* (analizado en el capítulo 9). Aunque no se ha demostrado de forma convincente la capacidad teratógena de la nicotina del tabaco, en gestantes fumadoras se registra una incidencia elevada de abortos espontáneos, partos prematuros y alteraciones placentarias. Los lactantes de madres fumadoras suelen tener bajo peso al nacer y pueden mostrar propensión al SMSL. *A la vista de estos hallazgos, se recomienda evitar la exposición a la nicotina por completo durante la gestación.* Dentro de las alteraciones maternas enumeradas en la tabla 10-2, la *diabetes mellitus* es una afectación frecuente y, a pesar de los avances en el control obstétrico prenatal y en el de la glucosa, la incidencia de malformaciones importantes en bebés de madres diabéticas se sitúa entre el 6 y el 10% en la mayoría de los estudios seriados. La hiperinsulinemia fetal inducida por hiperglucemia materna produce macrosomía fetal (organomegalia y aumento de la grasa corporal y la masa muscular). Las malformaciones cardíacas, los defectos del tubo neural y otras malformaciones del sistema nervioso central (SNC) son algunas de las principales alteraciones de la *embriopatía diabética*.

La *herencia multifactorial*, que implica la interacción de factores medioambientales con dos o más genes de efecto reducido, es la causa genética más frecuente de malformaciones congénitas. En esta categoría se encuadran algunas malformaciones relativamente frecuentes, como labio leporino, paladar hendido y defectos del tubo neural. La importancia de la contribución ambiental a la herencia multifactorial se pone de relieve por la notable reducción de la incidencia de defectos del tubo neural mediante la ingesta periconcepcional de ácido fólico en la dieta.

Patogenia. La patogenia de las malformaciones congénitas es compleja y no bien comprendida, pero los dos principios generales de la patología del desarrollo son importantes independientemente del agente etiológico.

1. *El momento de la acción teratógena prenatal influye de forma importante sobre la aparición y el tipo de malformación* (fig. 10-5). El desarrollo intrauterino de los seres humanos se puede dividir en dos fases: 1) el período embrionario que ocupa las nueve primeras semanas de la gestación, y 2) el período fetal que culmina con el nacimiento.
   - Durante el *período embrionario precoz* (primeras 3 semanas tras la fecundación), un agente lesivo causa daños en suficientes células para producir la muerte y el aborto o en pocas células, lo que podría permitir la recuperación del embrión sin malformaciones. *Entre las semanas tercera y novena del desarrollo, el embrión resulta extremadamente sensible a los teratógenos* y la máxima sensibilidad durante este período tiene lugar entre las semanas cuarta y quinta. Durante este período se generan los órganos a partir de las capas de células germinales.
   - El *período fetal* que se produce tras la organogenia se caracteriza principalmente por el crecimiento y maduración de los órganos, lo que reduce mucho la sensibilidad a los agentes teratógenos. El feto en este momento resulta susceptible al retraso del crecimiento o a las lesiones sobre los órganos ya formados. Por tanto, es posible que un mismo agente produzca malformaciones distintas, según la exposición se produzca en uno u otro momento de la gestación.

2. La interacción entre los teratógenos ambientales y los defectos genéticos intrínsecos se pone de manifiesto en que las *características de la dismorfogenia secundaria a lesiones ambientales se pueden reproducir mediante defectos genéticos en las vías contra las que se dirigen estos teratógenos.* Los siguientes ejemplos son representativos de esta afirmación:
   - La *ciclopamina* es un teratógeno vegetal y las ovejas gestantes que comen la planta que la contiene paren corderos con malformaciones craneofaciales graves, incluidas holoprosencefalia y «ciclopía» (ojo único fusionado, lo que explica el nombre de la ciclopamina). Este compuesto es un potente inhibidor de la vía de transmisión de señales Hedgehog en el embrión y, como ya se ha comentado, las mutaciones de estos genes Hedgehog se describen en algunos subgrupos de pacientes con holoprosencefalia.
   - El *ácido valproico* es un antiepiléptico y es teratógeno reconocido durante el embarazo. Este compuesto altera la expresión de una familia de factores de transcripción críticos muy conservados durante el desarrollo, que se llaman proteínas de la *homeocaja* (*homeobox,* HOX). En los vertebrados las proteínas HOX se han relacionado con el patrón de distribución de los miembros, las vértebras y las estructuras craneofaciales. No resulta sorprendente que las mutaciones de los genes de la familia *HOX* sean responsables de malformaciones congénitas similares a las descritas en la *embriopatía por ácido valproico.*
   - El derivado de la vitamina A (retinol) llamado *ácido todo-trans-retinoico* resulta esencial para el desarrollo y diferenciación normales y su *ausencia* durante la embriogenia da lugar a una constelación de malformaciones que afectan a múltiples sistemas orgánicos, como ojos, aparato genitourinario, aparato cardiovascular, diafragma y pulmones (v. capítulo 9 con información sobre los efectos de la deficiencia de vitamina A en el período posnatal). Por el contrario, una *exposición excesiva al ácido retinoico también resulta teratógena*. Los lactantes de madres tratadas con ácido retinoico por un acné grave muestran un fenotipo predecible *(embriopatía por ácido retinoico),* que incluye malformaciones del sistema nervioso central, cardíacas y craneofaciales, como *labio leporino y paladar hendido.* Estas últimas pueden deberse a la vía de transmisión del factor de crecimiento transformante β (TGF-β), implicada en la génesis del paladar. Los ratones defectivos para el gen *Tgfb3* desarrollan de forma homogénea un paladar hendido, lo que pone de relieve la relación funcional entre la exposición a teratógenos y las vías de transmisión de señales en la génesis de malformaciones congénitas.

Prematuridad y retraso del crecimiento fetal

La prematuridad definida por una edad gestacional inferior a 37 semanas es la segunda causa más frecuente de mortalidad neonatal, por detrás de las malformaciones congénitas (v. tabla 10-1). El American College of Obstetrics and Gynecology estima que el 12% de los partos en EE. UU. son pretérmino y, a pesar de las amplias investigaciones realizadas en esta área, esta frecuencia ha aumentado en los últimos 20 años. Los principales factores de riesgo para la prematuridad incluyen:

- *Rotura prematura de las membranas placentarias antes del término* (RPMPT): la RPMPT complica un 3% de todos los embarazos y es responsable de un tercio de todos los partos pretérmino. La rotura de membranas (RPM) antes del inicio del parto puede ser espontánea o inducida. La RPMPT alude a la RPM espontánea que sucede *antes* de la semana 37 de gestación (por eso se habla de «pretérmino»). Por el contrario, la RPM se refiere a cualquier rotura de las membranas *después* de la semana 37 de embarazo. Esta diferencia es importante porque pasadas las 37 semanas el riesgo para el feto se reduce de forma importante. Se han identificado varios factores clínicos de riesgo para la RPMPT, que incluyen los antecedentes de partos pretérmino previos, el parto pretérmino y/o la hemorragia vaginal durante el embarazo actual, el tabaquismo materno, el nivel socioeconómico bajo y la mala nutrición materna. La evolución fetal y materna tras la RPMPT depende de la edad gestacional del feto (la RPMPT durante el segundo trimestre se asocia a un pronóstico muy malo) y la profilaxis eficaz de la infección en la cavidad amniótica expuesta.
- *Infección intrauterina:* se trata de una causa importante de parto pretérmino asociado o no a membranas intactas. Existe una infección intrauterina en el 25% de los partos pretérmino, aproximadamente, y cuanto menor sea la edad gestacional en el momento del parto, mayor es la frecuencia de infección intraamniótica. Los correlatos histológicos de la infección intrauterina incluyen inflamación de las membranas placentarias *(corioamnionitis)* e inflamación del cordón umbilical fetal *(funisitis).* Los gérmenes implicados con mayor frecuencia en las infecciones intrauterinas que culminan con un parto pretérmino son *Ureaplasma urealiticum, Mycoplasma hominis, Gardnerella vaginalis* (el germen predominante en la «vaginosis bacteriana», una infección polimicrobiana), *Trichomonas,* gonorrea y *clamidias*. En los países en vías de desarrollo el paludismo y el VIH también contribuyen de forma significativa al problema de los partos pretérmino y la prematuridad. Estudios recientes han empezado a aclarar los mecanismos moleculares del parto pretérmino secundario a inflamación. Se ha observado que los receptores de tipo señuelo (TLR) endógenos, que se ligan a componentes bacterianos como ligandos naturales (v. capítulo 6), son parte esencial de este proceso. Se plantea que las señales producidas por TLR-4 desregulan la expresión de prostaglandinas, lo que induce las contracciones del músculo liso uterino.
- *Malformaciones estructurales uterinas, cervicales y placentarias:* la distorsión uterina (p. ej., fibroides uterinos), la alteración del soporte estructural del cérvix (insuficiencia cervical), la *placenta previa* y el *desprendimiento de placenta* (v. capítulo 22) se asocian a un riesgo aumentado de prematuridad.
- *Gestación múltiple* (gemelos).

Los riesgos de la prematuridad para el recién nacido son múltiples y pueden dar lugar a una o más de las siguientes alteraciones:

- Síndrome de dificultad respiratoria neonatal, también llamado enfermedad de la membrana hialina.
- Enterocolitis necrosante.
- Sepsis.
- Hemorragia intraventricular y de la matriz germinal.

Retraso del crecimiento fetal

Aunque los lactantes pretérmino pesan poco al nacer, si se ajusta en función de la edad gestacional, a menudo el peso es adecuado. Por el contrario, al menos un tercio de los lactantes que pesan menos de 2.500 g nacen a término y, por tanto,

muestran un desarrollo inferior al normal, pero sin ser inmaduros. Estos niños pequeños para la edad gestacional (PEG) padecen un crecimiento fetal retrasado (CFR). El CFR puede deberse a anomalías fetales, maternas o placentarias, aunque muchas veces la causa específica se desconoce.

Anomalías fetales. Las influencias fetales son las que reducen el potencial de crecimiento del feto de forma intrínseca, a pesar de que la madre aporte nutrientes de forma adecuada. Entre estos cuadros fetales destacan los *trastornos cromosómicos, las malformaciones congénitas y las infecciones congénitas.* Los trastornos cromosómicos se encuentran hasta en un 17% de los fetos estudiados por CFR y hasta en un 66% de los fetos con malformaciones demostradas en la ecografía. Dentro del primer grupo destacan las triploidías (7%), la trisomía 18 (6%), la trisomía 21 (1%), la trisomía 13 (1%) y diversas deleciones y translocaciones (2%). Se debería plantear una *infección fetal* en todos los lactantes con CFR. Los procesos que con más frecuencia producen CFR son las infecciones del grupo TORCH (toxoplasmosis, rubéola, citomegalovirus, virus del herpes y otros virus y bacterias, como la sífilis). Los lactantes PEG por factores fetales suelen tener una limitación simétrica del crecimiento (que se llama también *CFR proporcionado*), lo que indica una afectación similar de todos los sistemas orgánicos.

Anomalías placentarias. Durante el primer trimestre de la gestación, el vigoroso crecimiento fetal representa una demanda especialmente intensa para el aporte uteroplacentario. Por tanto, la adecuación del crecimiento placentario en el trimestre intermedio es muy importante y *la insuficiencia uteroplacentaria es una causa extremadamente importante de limitación del crecimiento.* Esta limitación se puede deber a *alteraciones vasculares umbilicoplacentarias* (como una arteria umbilical única, una inserción anormal del cordón y un hemangioma placentario), a *desprendimiento de placenta, placenta previa, trombosis e infartos placentarios, infecciones placentarias* o *gestaciones múltiples* (v. capítulo 22). En algunos casos la placenta puede ser pequeña sin una causa de base detectable. Las causas placentarias de CFR suelen provocar un retraso del crecimiento *asimétrico* (o desproporcionado) del feto con conservación relativa del encéfalo. A nivel fisiológico este tipo general de CFR se interpreta como una regulación a la baja del crecimiento en la última mitad de la gestación por la limitada disponibilidad de oxígeno y nutrientes.

Anomalías maternas. Los factores que con más frecuencia se asocian a lactantes PEG son los procesos maternos que determinan una reducción del flujo placentario. Las enfermedades vasculares, como la *preeclampsia (toxemia del embarazo)* y la *hipertensión crónica,* suelen ser la causa de base. Otra clase de enfermedades maternas cada vez más identificadas en un contexto de CFR son las *trombofilias,* como el síndrome por anticuerpos antifosfolipídicos adquirido (v. capítulo 6). Las enfermedades hereditarias que cursan con hipercoagulabilidad se asocian también a abortos precoces de repetición. La lista de trastornos maternos que se asocian a lactantes PEG es larga, pero algunos de los factores evitables que se pueden mencionar son el *abuso materno de narcóticos, la ingesta de alcohol* y el *tabaquismo importante.* Los *fármacos* que producen CFR incluyen algunos teratógenos clásicos, como los fármacos quimioterapéuticos, y algunos fármacos muy empleados, como fenitoína. La *malnutrición materna* (sobre todo, la hipoglucemia prolongada) puede afectar también al crecimiento fetal, aunque la asociación entre los lactantes PEG y el estado nutricional de la madre es compleja.

El lactante PEG asume una evolución difícil, no solo durante su lucha por sobrevivir en el período perinatal, sino también en la infancia y la vida adulta. Según la causa subyacente del CFR y, en menor medida, el grado de prematuridad, existe un riesgo significativo de morbilidad en forma de grandes discapacidades, disfunción cerebral, dificultad para el aprendizaje o alteraciones visuales o auditivas.

Síndrome de dificultad respiratoria neonatal

Existen muchas causas de dificultad respiratoria en el recién nacido. La causa más frecuente es el síndrome de dificultad respiratoria neonatal (SDR), llamado también *enfermedad de membrana hialina* porque se producen depósitos de una capa de material proteináceo hialino en los espacios aéreos periféricos de los lactantes que fallecen por este proceso. Otras son la sedación excesiva de la madre, los traumatismos craneales en el feto durante el parto, la aspiración de sangre o líquido amniótico y la hipoxia intrauterina provocadas por el anudamiento del cordón umbilical alrededor del cuello. Se estima que cada año se notifican en EE. UU. unos 24.000 casos de SDR y la mejora del tratamiento de este cuadro ha reducido de forma espectacular la frecuencia de muertes por insuficiencia respiratoria desde unos 5.000 anuales hace una década a menos de 900 casos por año en la actualidad.

En los lactantes no tratados (que no reciben surfactante), el SDR suele cursar de una forma estereotipada, con hallazgos clínicos característicos. El lactante casi siempre es pretérmino y de peso apropiado para la edad gestacional y se describen asociaciones potentes, aunque no invariables, con el *sexo masculino, la diabetes materna* y el parto por *cesárea.* Puede ser precisa la reanimación al nacer, pero en general tras unos minutos se recuperan las respiraciones rítmicas y el color normal. Al poco tiempo, habitualmente en 30 min, la respiración se vuelve más dificultosa y en unas horas aparece una cianosis evidente. En ese momento se pueden auscultar *roncus* finos en ambos campos pulmonares. La radiografía de tórax realizada en esta fase muestra en general múltiples densidades reticulogranulares uniformes de pequeño tamaño, que producen la *imagen en vidrio esmerilado.* En el cuadro florido persiste la dificultad respiratoria, aumenta la cianosis e incluso pese a la administración de oxígeno al 80% con diversos métodos de ventilación no se consigue mejorar la situación. Si el tratamiento evita la muerte durante 3-4 días, el lactante tiene un pronóstico de recuperación excelente.

Patogenia. **La inmadurez de los pulmones es el sustrato más importante en el que se produce SDR.** Puede afectar a lactantes a término, pero es mucho más frecuente en los pacientes que «nacen antes de tiempo a este mundo de respiración». La incidencia de SDR es inversamente proporcional a la edad gestacional. Se produce en un 60% de los lactantes que nacen antes de las 28 semanas de gestación, 30% de los nacidos entre las semanas 28 y 34 de gestación y menos de 5% de los nacidos después de las 34 semanas.

El defecto fundamental del SDR es una deficiencia de surfactante pulmonar. Como se comenta en el capítulo 15, el surfactante está constituido principalmente por dipalmoitilfosfatidilcolina (lecitina), cantidades menores de fosfatidilglicerol y dos grupos de proteínas asociadas al surfactante. El primer grupo está constituido por glucoproteínas hidrófilas SP-A y SP-D, que interviene en las defensas pulmonares del anfitrión (inmunidad innata). El segundo grupo incluye las proteínas hidrófobas del surfactante, SP-B y SP-C, que en conjunto con los lípidos del surfactante participan en la reducción de la tensión superficial en la barrera

aire-líquido de los alvéolos pulmonares. Cuando se reduce la tensión superficial de los alvéolos, se necesita menos presión para mantenerlos permeables y aireados. La importancia de las proteínas del surfactante en la función pulmonar normal se pone de manifiesto en la aparición de un fracaso respiratorio grave en los neonatos con deficiencia congénitas de surfactante causada por mutaciones de los genes *SFTPB* o *SFTBC.*

La producción de surfactante en las células alveolares de tipo II se acelera en el feto después de la semana 35 de gestación. En el momento del parto, la primera respiración para poder vivir exige unas presiones inspiratorias elevadas para expandir los pulmones. Cuando las concentraciones de surfactante son normales, los pulmones consiguen hasta un 40% del volumen de aire residual tras la primera respiración; por tanto, las respiraciones posteriores exigen presiones inspiratorias muy inferiores. Cuando falta surfactante, los pulmones se colapsan con cada respiración y los lactantes se deben esforzar igual en todas las respiraciones que en la primera. El problema de los pulmones atelectásicos *rígidos* se complica todavía más por la pared torácica *blanda,* que es empujada hacia dentro cuando desciende el diafragma. La atelectasia progresiva y la reducción de la distensibilidad pulmonar determinan una cascada de acontecimientos que se recogen en la figura 10-6 y que determinan una exudación rica en proteínas y fibrina hacia los espacios alveolares, con formación de las membranas hialinas. Las membranas de fibrina hialina suponen una barrera para el intercambio de los gases y condicionan una retención de dióxido de carbono e hipoxemia. La propia hipoxemia agrava todavía más la síntesis de surfactante y se produce un círculo vicioso.

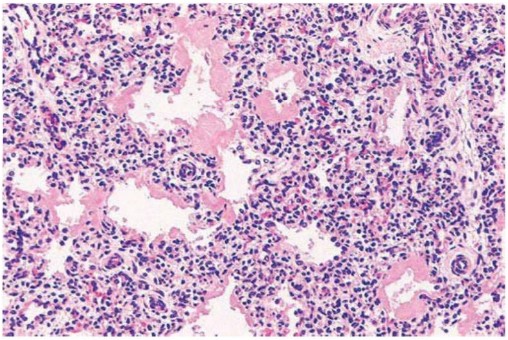


Figura 10-7 Enfermedad por membrana hialina. Se reconoce alternancia de atelectasia y dilatación alveolar. Obsérvense las gruesas membranas hialinas eosinófilas que revisten los alvéolos dilatados.

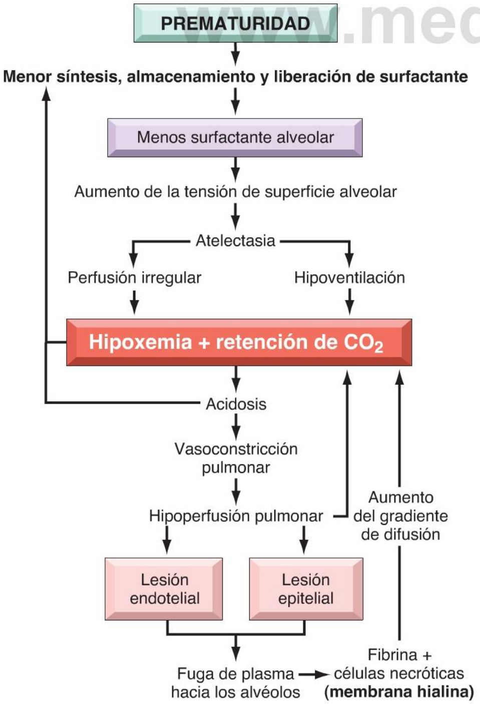


Figura 10-6 Esquema resumen de la fisiopatología del síndrome de dificultad respiratoria (v. texto).

La síntesis de surfactante viene modulada por diversas hormonas y factores de crecimiento, entre otros cortisol, insulina, prolactina, tiroxina y TGF-β. *El papel de los glucocorticoides es particularmente importante.* Los trastornos que cursan con estrés intrauterino y CFR aumentan la liberación de corticoesteroides y reducen el riesgo de desarrollar un SDR. La síntesis de surfactante se puede suprimir mediante las elevadas concentraciones de insulina en la sangre en los lactantes de madres diabéticas, y estas contrarrestan los efectos de los corticoesteroides. Esto podría explicar, en parte, por qué los lactantes de las madres diabéticas tienen un riesgo aumentado de desarrollar un SDR. Se sabe que el parto aumenta la síntesis de surfactante; por tanto, la cesárea previa al comienzo de este podría aumentar el riesgo de SDR.

MORFOLOGÍA

Los pulmones son característicos a nivel macroscópico. Aunque su tamaño es normal, son sólidos, están vacíos de aire y tienen un color rojo púrpura, parecido al hígado y en general se hunden en el agua. A nivel histológico, los alvéolos están poco desarrollados y los existentes aparecen colapsados (fig. 10-7). Cuando el lactante fallece en las primeras fases del proceso, se pueden reconocer restos celulares necróticos en los bronquíolos terminales y los conductos alveolares. Este material necrótico se incorpora en las **membranas hialinas eosinófilas** que tapizan los bronquíolos respiratorios, los conductos alveolares y los alvéolos. Las membranas están constituidas básicamente por fibrina mezclada con restos celulares derivados sobre todo de neumocitos de tipo II necrótico. La figura 10-6 muestra la secuencia de acontecimientos que culminan con la formación de membranas hialinas. La reacción inflamatoria neutrófila es muy escasa en estas membranas. Las lesiones de la enfermedad por membrana hialina no se encuentran nunca en mortinatos.

En los lactantes que sobreviven más de 48 h se encuentran cambios reparativos pulmonares. El epitelio alveolar prolifera bajo la superficie de la membrana, que se puede descamar hacia el espacio aéreo, donde se puede digerir de forma parcial o ser fagocitada por los macrófagos.

Características clínicas. Ya se ha descrito la presentación clínica clásica antes de la era de tratamiento con surfactante exógeno. En la actualidad, la evolución clínica y el pronóstico del

SDR neonatal varían según la madurez y el peso al nacer del lactante y la rapidez con la que se inició el tratamiento. *Un hito importante para el control del SDR es la prevención, bien retrasando el parto hasta que el pulmón fetal madure o bien induciendo la maduración pulmonar en los fetos de riesgo.* Para conseguir estos objetivos es fundamental la capacidad de valorar la madurez pulmonar fetal con precisión. Dado que las secreciones pulmonares se secretan hacia el líquido amniótico, el análisis de los fosfolípidos en este permite estimar bien las concentraciones de surfactante en el revestimiento alveolar. La administración profiláctica de surfactante en el momento del parto a los lactantes muy prematuros (edad gestacional < 28 semanas) ha resultado extremadamente beneficiosa, de forma que ahora es poco frecuente que un lactante muera por un SDR agudo.

En casos no complicados, la recuperación comienza a producirse a los 3 o 4 días. En los neonatos afectados se requiere oxígeno. Sin embargo, la administración de altas concentraciones de oxígeno por respirador durante períodos de tiempo prolongados determina dos complicaciones conocidas: *fibroplasia retrolental* (llamada también *retinopatía del prematuro*), a nivel ocular, y *displasia broncopulmonar*. Por fortuna, ambas son actualmente infrecuentes, debido a la mejora de las técnicas de ventilación, al tratamiento prenatal con glucocorticoides y a los tratamientos profilácticos con surfactante.

- La retinopatía del prematuro presenta una patogenia en dos fases. Durante la fase *hiperóxica* inicial del tratamiento del SDR (fase 1), la expresión del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) proangiógeno disminuye sustancialmente, lo que produce apoptosis de las células endoteliales. El VEGF aumenta cuando se vuelve a iniciar una ventilación con aire ambiente relativamente hipóxico (fase II), lo que induce la proliferación de los vasos retinianos *(neovascularización),* típica de las lesiones de la retina.
- *La principal anomalía en la displasia broncopulmonar* es la sorprendente disminución de la tabicación alveolar (que se traduce en estructuras alveolares grandes y simplificadas), con configuración dismórfica de los capilares. Por tanto, actualmente se cree que la displasia broncopulmonar se debe a una alteración potencialmente reversible del desarrollo de los tabiques alveolares, en la llamada fase «sacular». Múltiples factores (hiperoxemia, hiperventilación, prematuridad, citocinas inflamatorias y mal desarrollo vascular) contribuyen al desarrollo de displasia broncopulmonar y, posiblemente, se comportan de forma aditiva o sinérgica para fomentar la lesión. Las concentraciones de diversas citocinas proinflamatorias (TNF, interleucina 1β [IL-1β], IL-6 e IL-8) están aumentadas en los alvéolos de los lactantes que desarrollan una displasia broncopulmonar, lo que indica que estas citocinas participan en la detención del desarrollo pulmonar.

Los lactantes que se recuperan de un SDR presentan mayor riesgo de sufrir diversas complicaciones de otro tipo asociadas al parto pretérmino. Cabe citar el *conducto arterioso persistente,* la *hemorragia intraventricular* y la *enterocolitis necrosante.* Así pues, aunque la tecnología actual permite salvar a muchos lactantes con SDR, también pone de manifiesto la extrema fragilidad del neonato inmaduro.

Enterocolitis necrosante

La enterocolitis necrosante es más frecuente en lactantes prematuros y la incidencia de la enfermedad es inversamente proporcional a la edad gestacional. Se produce en 1 de cada 10 nacidos de muy bajo peso (< 1.500 g). Cada año se producen unos 2.500 casos en EE. UU.

La patogenia de la enterocolitis necrosante es incierta, pero con toda posibilidad es multifactorial. Además de la prematuridad, la mayoría de los casos se asocian a la alimentación enteral, lo que sugiere que algún tipo de agresión posnatal (como la entrada de bacterias) activa la cascada que culmina en la destrucción tisular. Mientras que los agentes infecciosos influyen posiblemente en la patogenia de la enterocolitis necrosante, no se ha conseguido relacionar a ningún patógeno bacteriano aislado con la enfermedad. Un gran número de mediadores inflamatorios se han asociado a la enterocolitis necrosante y comentarlos no forma parte del objetivo de este libro. Un mediador concreto, el factor activador de plaquetas (PAF), se ha relacionado con un aumento de la permeabilidad mucosa mediante la inducción de la apoptosis de enterocitos y la alteración de las uniones estrechas intercelulares, lo que añade «gasolina al fuego». Las muestras de heces y suero de los lactantes con enterocolitis necrosante contienen concentraciones de PAF superiores a los controles de la misma edad. Por último, la degradación de la función de barrera de la mucosa permite la migración transluminal de las bacterias intestinales, lo que da lugar a un círculo vicioso de inflamación, necrosis de la mucosa y mayor entrada bacteriana, que culmina en sepsis y shock (v. capítulo 4).

La evolución clínica es bastante típica y aparecen heces sanguinolentas, distensión abdominal y colapso circulatorio. Las radiografías abdominales suelen mostrar gas dentro de la pared intestinal *(neumatosis intestinal).*

MORFOLOGÍA

La enterocolitis necrosante suele afectar al íleon terminal, el ciego y el colon derecho, aunque se puede afectar cualquier región de los intestinos delgado y grueso. El segmento afectado aparece distendido, friable y congestivo o puede observarse una gangrena franca; puede encontrarse una perforación intestinal con la consiguiente peritonitis. A nivel microscópico se observa necrosis coagulativa mucosa o transmural, ulceraciones, colonización bacteriana y burbujas de gas a nivel submucoso (fig. 10-8). Poco después del episodio agudo aparecen cambios reparativos, como formación de tejido de granulación y fibrosis. Cuando se detecta en fases precoces, la enterocolitis necrosante puede tratarse a menudo de forma conservadora, aunque muchos casos (20-60%) se tienen que realizar una extirpación de los segmentos intestinales necróticos. La enterocolitis necrosante se asocia a una elevada mortalidad perinatal y los pacientes supervivientes desarrollan *estenosis postenterocolitis necrosante* por la fibrosis ocasionada por el proceso cicatricial.

Infecciones perinatales

En general, las infecciones fetales y perinatales se adquieren a través de una de dos vías esenciales: transcervical (llamada también ascendente) o transplacentaria (hematológica). En algunas ocasiones las infecciones se producen por una combinación de estas dos vías, de forma que el microorganismo ascendente puede infectar el endometrio y posteriormente invade la corriente circulatoria fetal a través de las vellosidades coriales.

Infecciones transcervicales (ascendentes)

La mayoría de las infecciones bacterianas y unas pocas infecciones víricas (p. ej., infección por virus del herpes simple II) se adquieren por la vía cervicovaginal. Estas infecciones se



Figura 10-8 Enterocolitis necrosante (ECN). **A.** Estudio *post mortem* en un caso de ECN grave que muestra que todo el intestino delgado está muy distendido, con una pared peligrosamente delgada (que suele indicar una perforación inminente). **B.** La parte congestionada del íleon se corresponde con las zonas de infarto hemorrágico y necrosis transmural microscópicas. Se pueden reconocer burbujas de gas en la submucosa *(neumatosis intestinal)* a distintos niveles *(flechas).*

pueden adquirir dentro del útero o en el momento del parto. En general el feto se infecta mediante la inhalación de líquido amniótico infectado hacia los pulmones poco antes del parto o al atravesar el canal del parto infectado. Como se ha comentado antes, el parto pretérmino es una consecuencia común y desafortunada de la infección. El parto pretérmino debido a infección puede relacionarse con lesiones o rotura del saco amniótico como consecuencia directa de la inflamación o con la inducción del parto por la liberación de prostaglandinas por los neutrófilos infiltrantes. Se suele encontrar inflamación de las membranas placentarias y el cordón, aunque la existencia o no y la gravedad de la corioamnionitis no se correlaciona de forma necesaria con la gravedad de la infección fetal. En el feto infectado mediante la inhalación de líquido amniótico, las secuelas más frecuentes son neumonía, sepsis y meningitis.

Infecciones transplacentarias (hematológicas)

La mayoría de las infecciones parasitarias (p. ej., paludismo, toxoplasma) y víricas y algunas infecciones bacterianas (p. ej., *Listeria, Treponema*) consiguen acceder a la corriente circulatoria fetal a través de las vellosidades coriales de la placenta. La transmisión hematógena puede observarse en cualquier momento de la gestación o, en algunos casos como sucede en la hepatitis B o el VIH, durante el parto por transfusión maternofetal. Las manifestaciones clínicas de estas infecciones son muy variables, según la edad gestacional y el microorganismo implicado, principalmente.

El parvovirus B19, que produce el eritema infeccioso o «quinta enfermedad infantil» en niños mayores inmunocompetentes, puede infectar al 1-5% de las gestantes seronegativas (no inmunes) y la inmensa mayoría muestran un embarazo normal. Los malos resultados asociados en una minoría de los casos de infección intrauterina incluyen abortos espontáneos (sobre todo durante el segundo trimestre), mortinatos, hidropesía fetal (v. más adelante) y anemia congénita. El parvovirus B19 muestra un tropismo especial por las células eritroides y se pueden reconocer inclusiones víricas diagnósticas en las células progenitoras eritroides más precoces de los lactantes infectados (fig. 10-9).

El *grupo de infecciones TORCH* (v. anteriormente) se agrupa porque pueden producir manifestaciones clínicas y patológicas parecidas, como *fiebre, encefalitis, coriorretinitis, hepatoesplenomegalia, neumonitis, miocarditis, anemia hemolítica y lesiones cutáneas vesiculares o hemorrágicas.* La aparición de estas infecciones en fases precoces de la gestación también puede provocar secuelas crónicas en el niño, incluido retraso del crecimiento y retraso mental, cataratas, malformaciones cardíacas congénitas y defectos óseos.

Sepsis

Según la clínica es posible dividir la sepsis perinatal en ***aparición precoz*** **(en los primeros 7 días de vida) o** ***de aparición tardía*** **(desde los 7 días a los 3 meses).** La mayoría de casos de sepsis de aparición precoz se adquieren durante el

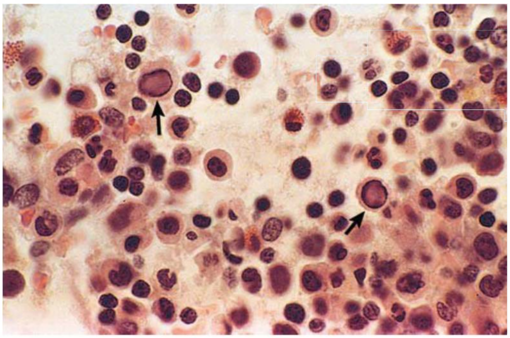


Figura 10-9 Médula ósea de un lactante infectado por parvovirus B19. Las *flechas* marcan dos precursores eritroides con grandes inclusiones intranucleares homogéneas y un halo periférico de cromatina residual.

parto o poco después y suelen producir signos y síntomas clínicos de neumonía, sepsis y a veces meningitis a los 4-5 días de vida. Los estreptococos del grupo B son la causa más frecuente de sepsis y, también, de meningitis bacteriana de inicio temprano. Las infecciones por *Listeria* y *Candida* tienen un período de latencia mayor desde que se inocula el germen hasta que aparecen los síntomas clínicos y producen una sepsis de aparición tardía.

Hidropesía fetal

La hidropesía fetal alude a la acumulación de líquido de edema en el feto durante el crecimiento intrauterino. Hasta hace poco tiempo, la anemia hemolítica secundaria a una incompatibilidad del grupo Rh de la sangre entre la madre y el feto *(hidropesía inmunitaria)* era la causa más frecuente, pero el éxito de la profilaxis de este cuadro durante el embarazo ha determinado que la *hidropesía no inmunitaria* se convierta en la causa más importante (tabla 10-3). La acumulación de líquido intrauterino puede ser bastante variable, desde un edema generalizado y progresivo fetal *(hidropesía fetal),* que suele causar la muerte, a un edema más localizado, como derrame pleural o peritoneal localizados, o acumulación de líquido en la parte posterior de la nuca (*higroma quístico;* v. más adelante), que son compatibles con la vida.

Hidropesía inmunitaria

La hidropesía inmunitaria es una enfermedad hemolítica secundaria a incompatibilidad en el grupo sanguíneo entre la madre y el feto. Cuando el feto hereda determinantes antigénicos de los eritrocitos del padre que resultan extraños para la madre, puede producirse una reacción inmunitaria materna. *Los principales antígenos de los que se sabe que inducen enfermedad inmunológica con repercusión clínica son ciertos antígenos Rh y los de los grupos sanguíneos del sistema ABO.* La reacción se produce en el segundo embarazo y los siguientes, cuando la madre es Rh-negativa y el padre Rh-positivo.

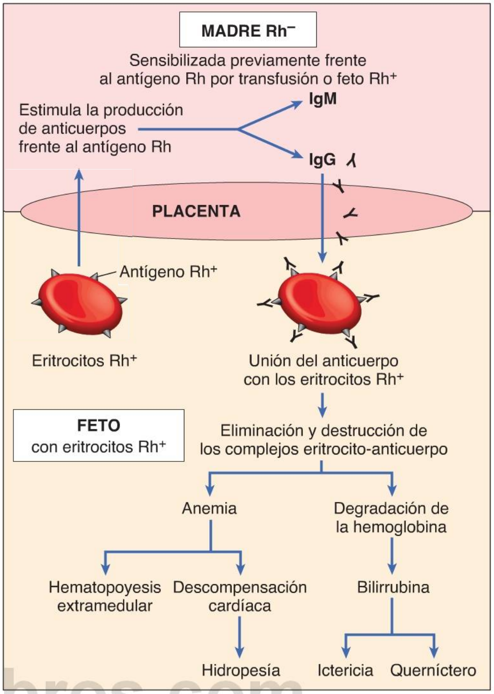


Figura 10-10 Patogenia de la hidropesía fetal inmunitaria (v. texto).

Tabla 10-3 Causas seleccionadas de hidropesía fetal no inmunitaria

Cardiovasculares
Malformaciones Taquiarritmias Insuficiencia de alto gasto
Cromosómicas
Síndrome de Turner Trisomía 21, trisomía 18
Causas torácicas
Malformación adenomatoide quística Hernia diafragmática
Anemia fetal
α-talasemia homocigótica Parvovirus B19 Hidropesía inmunitaria (Rh y ABO)
Gestación gemelar
Transfusión fetofetal
Infección (salvo parvovirus)
Citomegalovirus Sífilis Toxoplasmosis
Malformaciones genitourinarias
Tumores
Trastornos metabólicos/genéticos

La causa de hidropesía fetal puede ser indeterminada («idiopática») hasta en un 20% de los casos.
Datos tomados de Machin GA: Hydrops, cystic hygroma, hydrothorax, pericardial effusions, and fetal ascites. In Gilbert-Barness E, et al (eds): Potter's Pathology of the Fetus, Infant, and Child. St. Louis, Mosby, 2007, p 33.

Etiología y patogenia. La base de la hidropesía inmunitaria es la inmunización de la madre por antígenos de los grupos sanguíneos en los eritrocitos fetales y el paso libre de anticuerpos a través de la placenta de la madre al feto (fig. 10-10). Los eritrocitos fetales pueden llegar a la circulación materna durante el último trimestre de la gestación, cuando no existe ya citotrofoblasto como barrera o durante el propio parto. La madre se sensibiliza así a estos antígenos extraños. La exposición inicial al antígeno Rh induce la formación de anticuerpos IgM que, a diferencia de los IgG, no atraviesan la placenta. Así pues, la enfermedad por Rh rara vez se registra en el primer embarazo. La exposición durante una gestación posterior generalmente da lugar a una brusca respuesta de los anticuerpos IgG, con riesgo de hidropesía inmunitaria.

De los numerosos antígenos incluidos en el sistema Rh, solo el antígeno D es una causa importante de incompatibilidad Rh. Varios factores condicionan la respuesta inmunitaria frente a los eritrocitos fetales Rh positivos que llegan a la circulación materna.

- La incompatibilidad ABO simultánea protege a la madre frente a la inmunización Rh, porque los eritrocitos fetales son revestidos y eliminados de la circulación materna con

rapidez por anticuerpos IgM frente a A o B, que no atraviesan la placenta.
- La respuesta de anticuerpos depende de la dosis del antígeno inmunizante; por tanto, la enfermedad hemolítica solo se desarrolla cuando la madre ha sufrido una hemorragia transplacentaria importante (más de 1 ml de eritrocitos fetales positivos para Rh).

La incidencia de isoinmunización Rh materna se ha reducido de forma importante desde la introducción de la inmunoglobulina Rhesus (RhIg) que contiene anticuerpos frente a D. La administración de RhIg a las 28 semanas y a las 72 h del parto de madres Rh negativas reduce de forma significativa el riesgo de enfermedad hemolítica en los neonatos Rh positivos y en los embarazos posteriores; también se debe administrar RhIg tras un aborto, porque estos también pueden ocasionar la inmunización. La identificación y tratamiento antenatales de los fetos de riesgo se han visto muy facilitadas por la amniocentesis y la introducción del muestreo de sangre de las vellosidades coriales y fetal. Además, la clonación del gen *RHD* ha permitido tratar de determinar el estado del Rh fetal utilizando suero materno, ya que contiene ADN fetal. Cuando se identifican, es posible tratar los casos de hemólisis intrauterina graves con transfusiones intravasculares fetales a través del cordón umbilical y con un parto temprano.

La patogenia de la hemólisis fetal secundaria a la incompatibilidad ABO fetomaterna es algo distinta de la secundaria a las diferencias en los antígenos Rh. La incompatibilidad ABO se produce en un 20-25% de todos los embarazos, pero solo se encuentran datos de hemólisis en el laboratorio en 1 de cada 10 casos y la enfermedad hemolítica solo tiene gravedad suficiente para necesitar tratamiento en 1 de cada 200 casos. Existen varios factores que explican esta observación. En primer lugar, como ya se ha dicho, la mayoría de los anticuerpos frente a A y B son de tipo IgM y no atraviesan la placenta. En segundo lugar, los eritrocitos neonatales expresan poco los antígenos de los grupos sanguíneos A y B. En tercer lugar, muchas otras células, además de los eritrocitos, expresan los antígenos A y B y por eso absorben algunos de los anticuerpos transferidos. La enfermedad hemolítica ABO se describe de forma casi exclusiva en lactantes de los grupos A y B hijos de madres del grupo O. Por motivos desconocidos, algunas mujeres del grupo O expresan anticuerpos IgG frente a los antígenos de los grupos A, B o ambos, aunque no se hayan sensibilizado antes. Por tanto, se puede afectar el primer hijo. Por suerte, incluso cuando se adquieren anticuerpos por vía transplacentaria, la lisis de los eritrocitos del lactante es mínima. No existe ninguna protección eficaz frente a las reacciones ABO.

De la destrucción excesiva de eritrocitos en los neonatos se derivan dos consecuencias (v. fig. 10-10) cuya gravedad varía en función del grado de hemólisis y la madurez del lactante.

- La *anemia* es consecuencia directa de la pérdida de eritrocitos. Si la hemólisis es leve, el aumento de la producción de eritrocitos puede bastar para mantener su concentración en niveles próximos a los normales. Sin embargo, cuando los grados de hemólisis son más intensos, se desarrolla una anemia progresiva y pueden producirse lesiones hipóxicas hepáticas y cardíacas. Las lesiones hepáticas determinan una disminución de la síntesis de proteínas plasmáticas y las concentraciones de proteínas pueden reducirse a 2-2,5 mg/dl. La hipoxia cardíaca puede ocasionar descompensación e insuficiencia cardíaca. La combinación de una menor presión oncótica del plasma con un aumento de la presión hidrostática de la circulación (secundaria a una insuficiencia cardíaca) determina un edema generalizado con anasarca, que culminan en hidropesía fetal.
- La *ictericia* se desarrolla porque la hemólisis produce bilirrubina no conjugada (v. capítulo 18). La bilirrubina cruza la barrera hematoencefálica poco desarrollada del lactante. Al ser insoluble en agua, la bilirrubina se une a los lípidos en el encéfalo, pudiendo dañar el SNC y generando *kernícter*o (v. figura 10-13).

Hidropesía no inmunitaria

Las tres causas más importantes de hidropesía no inmunitaria son *malformaciones cardiovasculares, alteraciones cromosómicas* y *anemia fetal* (v. tabla 10-3). Las malformaciones cardiovasculares estructurales y las alteraciones funcionales, como las malformaciones congénitas y las arritmias, pueden ser causa de insuficiencia cardíaca intrauterina con hidropesía. Dentro de las alteraciones cromosómicas, el cariotipo 45,X (síndrome de Turner) y las trisomías 21 y 18 se asocian a hidropesía fetal, debida a las malformaciones cardíacas estructurales concomitantes. Sin embargo, en el síndrome de Turner, las alteraciones del drenaje linfático del cuello pueden hacer que se acumule líquido en la nuca *(higromas quísticos)*. La anemia fetal, no asociada a anticuerpos contra Rh o ABO, también es causa de hidropesía. De hecho, en algunas regiones del mundo (p. ej., en el Sudeste asiático), la anemia fetal grave secundaria a α-talasemia homocigótica, por deleción de los cuatro genes de la α-globina, es posiblemente la causa más frecuente de hidropesía no inmunitaria (v. capítulo 14). La infección transplacentaria por el parvovirus B19 se está convirtiendo con rapidez en una causa importante de hidropesía (v. anteriormente). Este virus entra principalmente en los precursores eritroides (normoblastos), donde se replica y provoca la apoptosis de los progenitores eritroides y una aplasia aislada de los eritrocitos. Es posible reconocer inclusiones intranucleares del parvovirus dentro de los precursores eritroides circulantes y medulares (v. fig. 10-9). Aproximadamente un 10% de los casos de hidropesía no inmunitaria se relacionan con embarazos gemelares monocigóticos y la transfusión fetofetal que se produce por anastomosis entre las dos circulaciones.

MORFOLOGÍA

Las alteraciones anatómicas en los fetos con acumulación intrauterina de líquido dependen de la gravedad del cuadro y de la etiología asociada. Como ya se ha comentado, la hidropesía fetal es la forma más grave y generalizada (fig. 10-11) y pueden aparecer grados menos importantes de edema en forma de derrame pleural o peritoneal aislado o acumulaciones de líquido en la parte posterior de la nuca. Por tanto, los lactantes pueden nacer muertos, morir en los primeros días o recuperarse por completo. La existencia de alteraciones dismórficas faciales sugiere una alteración cromosómica y el estudio autópsico puede mostrar una malformación cardíaca de base.

En la hidropesía secundaria a anemia fetal, el feto y la placenta están pálidos; en la mayoría de los casos el hígado y el bazo muestran aumento de su tamaño por insuficiencia cardíaca y congestión. Además, en la médula ósea se reconoce una hiperplasia compensadora de los precursores eritroides (una excepción importante es la aplasia de eritrocitos secundaria a parvovirus) y se observa hematopoyesis extramedular en el hígado, el bazo y los ganglios y posiblemente también en otros tejidos, como riñones, pulmones e incluso corazón. El aumento de la actividad hematopoyética explica la existencia en la sangre periférica de un gran número de células de la serie roja inmaduras, entre otras: reticulocitos, normoblastos y eritroblastos **(eritroblastosis fetal)** (fig. 10-12).



Figura 10-11 Hidropesía fetal. **A.** Se reconoce una acumulación generalizada de líquido en el feto. **B.** La acumulación de líquido es más llamativa en las partes blandas del cuello, y este cuadro se ha llamado *higroma quístico.* Los higromas quísticos se encuentran de forma típica, aunque no exclusiva, en anomalías cromosómicas constitucionales, como los cariotipos 45,X. (Por cortesía de la Dra. Beverly Rogers, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, Texas.)

La amenaza más grave en la hidropesía fetal es la lesión del SNC denominada **querníctero** (fig. 10-13). El encéfalo afectado está aumentado de tamaño y aparece edematoso y, al corte, muestra un color amarillo brillante, sobre todo en los ganglios basales, el tálamo, el cerebelo, la sustancia gris cerebral y la médula espinal. No se puede predecir qué concentración de bilirrubina concreta induce querníctero, pero para que se produzcan lesiones neurológicas suelen ser necesarias concentraciones superiores a 20 mg/dl en los lactantes a término; en los prematuros este umbral puede ser notablemente menor.

Características clínicas. Las manifestaciones clínicas de la hidropesía fetal pueden variar en función de la gravedad de la enfermedad y se deducen del comentario previo. Los lactantes afectados de forma mínima muestran palidez, asociada posiblemente a hepatoesplenomegalia (a la que se puede sumar ictericia en las reacciones hemolíticas de mayor gravedad), mientras que los lactantes más graves pueden mostrar ictericia intensa, edema generalizado y signos de lesión neurológica. Estos lactantes se pueden mantener con diversas medidas, como fototerapia (la luz visible oxida la bilirrubina no conjugada tóxica para dar lugar a unos dipiroles hidrosolubles, que se excretan con facilidad y resultan inocuos) y, en los casos más graves, una exanguinotransfusión total del lactante.

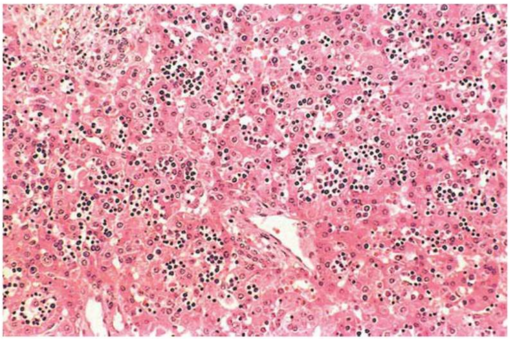


Figura 10-12 Numerosos islotes de hematopoyesis extramedular (células pequeñas azules) dispersos entre los hepatocitos maduros en el hígado de este lactante con hidropesía fetal no inmunitaria.



Figura 10-13 Querníctero. Obsérvese la decoloración amarillenta del parénquima cerebral por acumulación de bilirrubina, que es más llamativa en los ganglios basales profundos a los ventrículos.

Errores congénitos del metabolismo y otros trastornos genéticos

Los errores congénitos del metabolismo son anomalías genéticas bien caracterizadas que dan lugar a trastornos metabólicos. Desde que Sir Archibald Garrod acuñó el término en 1908, el número de este tipo de trastornos que se han ido identificando ha crecido de forma exponencial y un análisis exhaustivo de estas enfermedades trasciende el ámbito de cobertura de este capítulo. *La mayoría de los errores congénitos del metabolismo son infrecuentes y se heredan, principalmente, de forma autosómica recesiva o ligada al cromosoma X* (v. capítulo 5). Los trastornos mitocondriales (v. capítulo 5) son una entidad distinta en sí mismos. Algunas de las características clínicas que indican un trastorno metabólico de base en un neonato se enumeran en la tabla 10-4. Se han elegido tres trastornos metabólicos de origen genético para tratarlos a continuación: la fenilcetonuria (FCN), la galactosemia y la fibrosis quística. La FCN y la galactosemia se analizan porque su diagnóstico precoz (mediante programas de detección selectiva neonatal) resulta especialmente importante, dado que un régimen dietético adecuado puede evitar la muerte precoz o el retraso mental. La fibrosis quística se incluye por ser una de las enfermedades potencialmente mortales más frecuentes en personas de raza blanca.

Fenilcetonuria

Existen diversas variantes de este error congénito del metabolismo, que afectan a 1 de cada 10.000 lactantes de raza blanca nacidos vivos. La forma más común, llamada *fenilcetonuria clásica,* es frecuente en personas de origen escandinavo, mientras que es característicamente inhabitual en las poblaciones de afroamericanos y judíos.

Tabla 10-4 Alteraciones que sugieren errores congénitos del metabolismo

Generales
Características dismórficas
Sordera
Automutilación
Pelo anormal
Olor corporal o de la orina anormales («pies sudorosos», «olor ratonil», «jarabe de arce»)
Hepatoesplenomegalia, cardiomegalia
Hidropesía
Neurológicas
Hipotonía o hipertonía
Coma
Obnubilación persistente
Convulsiones
Digestivas
Mala ingesta
Vómitos de repetición
Ictericia
Oculares
Cataratas
Mácula de color rojo cereza
Luxación del cristalino
Glaucoma
Musculares, articulares
Miopatía
Movilidad anormal

Adaptado de Barness LA, Gilbert-Barness E: Metabolic diseases. In Gilbert-Barness E, et al (eds): Potter's Pathology of the Fetus, Infant, and Child. St. Louis, Mosby, 2007.

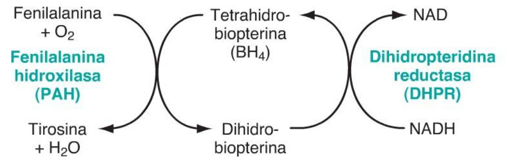


Figura 10-14 Sistema de la fenilalanina hidroxilasa. La carencia de PAH y DHPR puede generar fenilcetonuria.

La fenilcetonuria (FCN) es un trastorno autosómico recesivo causado por carencia grave de la enzima fenilalanina hidroxilasa (PAH) y la consiguiente hiperfenilalaninemia. Los lactantes afectados son normales al nacer, pero en pocas semanas sufren un aumento de las concentraciones plasmáticas de fenilalanina, que altera el desarrollo cerebral. En general, el *retraso mental grave* se hace evidente a los 6 meses de vida. Menos del 4% de los niños con FCN no tratados alcanzan un CI superior a 50-60. Un tercio de estos niños nunca consiguen caminar y dos tercios nunca logran hablar. El *retraso mental* en los niños no tratados se suele asociar a *convulsiones,* otras alteraciones neurológicas, *disminución de la pigmentación de pelo y piel,* y *eccema.* La hiperfenilalaninemia y el consiguiente retraso mental se evitan limitando la ingesta de fenilalanina desde el principio de la vida. Por ello se aplican diversos métodos de detección selectiva para la detección de la FCN en el período posnatal inmediato.

Muchas mujeres con FCN que reciben tratamiento dietético desde el comienzo de su vida llegan a la edad reproductora y son clínicamente asintomáticas. La mayoría de ellas presentan una significativa hiperfenilalaninemia, por haber interrumpido el tratamiento dietético al alcanzar la edad adulta. Entre el 75 y el 90% de los hijos de estas mujeres sufren retraso mental y microcefalia, y el 15% presentan malformaciones cardíacas congénitas, aunque los lactantes sean heterocigóticos. Este síndrome, que se ha llamado *FCN materna,* se debe a los efectos teratógenos de la fenilalanina o sus metabolitos, que atraviesan la placenta y afectan a órganos fetales específicos durante el desarrollo. La presencia y la gravedad de las malformaciones fetales se correlacionan de forma directa con las concentraciones de fenilalanina maternas, *por lo que resulta obligado iniciar la limitación de fenilalanina en la dieta materna antes de la concepción, manteniéndola durante todo el embarazo.*

La alteración bioquímica en la FCN es la incapacidad de convertir la fenilalanina en tirosina. En los niños normales se necesita menos del 50% de ingesta diaria de fenilalanina para la síntesis de proteínas. El resto se convierte en tirosina mediante el sistema fenilalanina hidroxilasa (fig. 10-14). Cuando se bloquea el metabolismo de la fenilalanina por falta de PAH, se activan vías de derivación, dando lugar a diversos productos intermedios que son excretados en grandes cantidades por la orina y el sudor. Ello confiere a los lactantes afectados un *intenso olor a moho.* Se cree que el exceso de fenilalanina o de sus metabolitos contribuye a la lesión cerebral en la FCN. La falta concomitante de tirosina (v. fig. 10-14), un precursor de la melanina, es responsable del color claro del pelo y la piel.

A nivel molecular se han identificado más de 500 alelos mutantes del gen *PAH,* solo algunos de los cuales producen carencia grave de la enzima y, en consecuencia, dan lugar a FCN clásica. Los lactantes cuyas mutaciones producen ausencia completa de actividad de PAH presentan las característi-

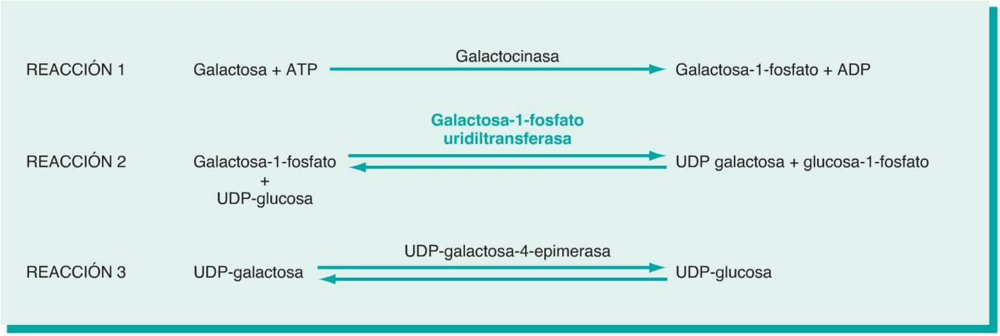


Figura 10-15 Vías de metabolismo de la galactosa. ADP, difosfato de adenosina; ATP, trifosfato de adenosina; UDP, difosfato de uridina.

cas clásicas de la FCN, mientras que los que tienen hasta un 6% de actividad residual desarrollan una forma más leve. Además, algunas mutaciones determinan una elevación solo modesta de las concentraciones de fenilalanina en la sangre, sin lesiones neurológicas asociadas. Es importante reconocer este último proceso, que se llama *hiperfenilalaninemia benigna,* dado que los individuos pueden tener resultados positivos en las pruebas de detección selectiva, pero no desarrollan los estigmas de la FCN clásica. Dados los numerosos alelos causantes de enfermedad del gen de la fenilalanina oxidasa, el diagnóstico molecular no es posible, y es necesario medir las concentraciones de fenilalanina sérica para distinguir la hiperfenilalaninemia benigna de la FCN. En esta es característico que las concentraciones sean cinco o más veces superiores a las normales. Una vez establecido el diagnóstico bioquímico, es posible determinar la mutación específica causante de la FCN. Con la identificación de la mutación, se puede efectuar la prueba de portadores a los miembros de la familia que presentan riesgo.

Aunque el 98% de los casos de FCN es atribuible a mutaciones de la PAH, en torno al 2% son debidos a alteraciones en la síntesis o el reciclado del cofactor *tetrahidrobiopterina* (BH_4) (v. fig. 10-14). *Es clínicamente importante reconocer estas variantes de la FCN, puesto que no se pueden tratar mediante control dietético de la cantidad de fenilalanina.*

Galactosemia

La galactosemia es un trastorno autosómico recesivo del metabolismo de la galactosa debido a la acumulación de galactosa-1-fosfato en los tejidos. Normalmente la lactosa, que es el principal hidrato de carbono de la leche de los mamíferos, se degrada en glucosa y galactosa en las microvellosidades intestinales por acción de la lactasa. La galactosa se convierte a continuación en glucosa mediante tres pasos (fig. 10-15). *Existen dos variantes de galactosemia. En la más frecuente se produce una ausencia completa de galactosa-1-fosfato uridil transferasa* (llamada también *GALT*), *que está implicada en la reacción 2. La variante menos frecuente se debe a una deficiencia de la galactocinasa, que participa en la reacción 1.* Dado que la deficiencia de galactocinasa produce una forma más leve de enfermedad no ligada a retraso mental, no se considera en este comentario. Cuando falta la transferasa, se produce una acumulación de *galactosa-1-fosfato* en muchos órganos, incluidos el hígado, el bazo, el cristalino, los riñones, el músculo cardíaco, la corteza cerebral y los eritrocitos. Se activan vías metabólicas alternativas, que producen *galactitol* (un metabolito poliol de la galactosa) y *galactonato,* un derivado oxidado del exceso de galactosa, productos que se acumulan ambos en los tejidos. La toxicidad a largo plazo de la galactosemia se ha explicado por estos intermediarios metabólicos. Los heterocigotos pueden tener una deficiencia enzimática leve, pero no sufren las consecuencias clínicas y patológicas del estado homocigótico.

La clínica es variable, lo que posiblemente se debe a la heterogeneidad de las mutaciones del gen de la galactosa-1-fosfato uridiltransferasa. El mayor daño se produce a nivel hepático, ocular y cerebral. La *hepatomegalia* de aparición precoz se debe principalmente a cambio graso, pero con el tiempo se producen cicatrices difusas, que se parecen a la cirrosis secundaria al alcoholismo en algunos casos (fig. 10-16). Se produce una *opacificación del cristalino (cataratas),* posiblemente porque el cristalino absorbe agua y desarrolla edema, dado que el galactitol, que se produce por vías metabólicas alternativas, se acumula y aumenta la presión osmótica. Se producen alteraciones inespecíficas en el SNC, incluidas *pérdida de las células nerviosas, gliosis y edema, sobre todo en el núcleo dentado del cerebelo y en los núcleos olivares del bulbo raquídeo.* Se pueden encontrar cambios similares en la corteza cerebral y la sustancia blanca.

Los lactantes *sufren retraso del crecimiento* casi desde que nacen. Aparecen *vómitos y diarrea* a los pocos días de la ingesta de leche. La *ictericia y la hepatomegalia* resultan evidentes

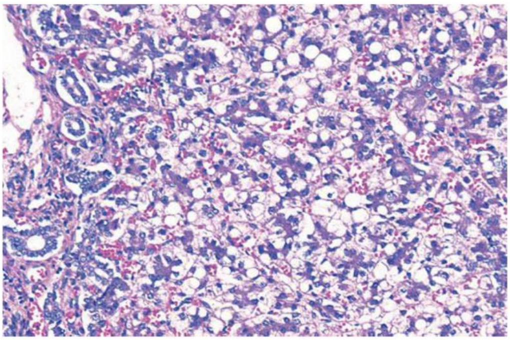


Figura 10-16 Galactosemia. El hígado muestra un extenso cambio graso y una discreta fibrosis. (Por cortesía del Dr. Wesley Tyson, The Children's Hospital, Denver, Colo.)

durante las primeras semanas de vida y pueden parecer una continuación de la ictericia fisiológica del recién nacido. Las *cataratas* aparecen en unas pocas semanas y durante los primeros 6-12 meses de vida se detecta *retraso mental*. Sin embargo, incluso en los lactantes no tratados la deficiencia mental no suele ser tan grave como la observada en la FCN. La acumulación renal de galactosa y galactosa-1-fosfato altera el transporte de aminoácidos, produciendo *aminoaciduria*. Se describe un aumento de la frecuencia de septicemia fulminante por *Escherichia coli,* debida posiblemente a una reducción de la actividad bactericida. Pueden encontrarse también *hemólisis* y *coagulopatía* durante el período neonatal.

Muchas de las alteraciones clínicas y morfológicas de la galactosemia se pueden prevenir o mejorar eliminando de forma precoz la galactosa de la dieta durante al menos los 2 primeros años de vida. El control iniciado poco después del nacimiento previene las cataratas y las lesiones hepáticas y permite un desarrollo prácticamente normal. Sin embargo, incluso con las limitaciones dietéticas se sabe actualmente que los pacientes de mayor edad suelen sufrir un trastorno del lenguaje y una insuficiencia gonadal (sobre todo insuficiencia ovárica prematura) y, con menos frecuencia, ataxia.

Fibrosis quística (mucoviscidosis)

La fibrosis quística es un trastorno hereditario del transporte de iones, que afecta a la secreción de líquido en las glándulas exocrinas y el revestimiento epitelial de los aparatos respiratorio, digestivo y reproductor. En muchos lactantes este trastorno determina secreciones anormalmente viscosas, que obstruyen el paso de los órganos y son responsables de la mayoría de los rasgos clínicos del cuadro, como la *neumopatía crónica secundaria a infecciones de repetición, la insuficiencia pancreática, la esteatorrea, la malnutrición, la cirrosis hepática, la obstrucción intestinal y la infertilidad masculina*. Estas manifestaciones pueden aparecer en cualquier momento de la vida, desde el nacimiento hasta etapas muy tardías de la infancia o incluso en la adolescencia.

Con una incidencia de 1 por cada 2.500 nacidos vivos, la *fibrosis quística es la enfermedad genética mortal más frecuente en las poblaciones caucásicas.* La frecuencia de portadores en EE. UU. es 1 de cada 20 en los pacientes de origen caucásico, pero es muy inferior entre los afroamericanos, asiáticos e hispanos. Aunque la fibrosis quística se transmite de forma *autosómica recesiva,* datos recientes indican que incluso *los portadores heterocigóticos muestran una incidencia aumentada de enfermedad pancreática y respiratoria* en comparación con la población general. Además, aunque esta enfermedad se considera un trastorno «mendeliano», existen amplios grados de variabilidad fenotípica, que se deben a distintas mutaciones en el gen asociado a la fibrosis quística, a los efectos tisulares específicos del producto génico codificado y a la influencia de los llamados genes modificadores de la enfermedad.

Gen de la fibrosis quística: estructura y función normales. En los epitelios de los conductos normales, el cloruro se transporta a través de unos canales de la membrana plasmática (canales del cloro). **El defecto principal en la fibrosis quística se relaciona con una función anormal de una proteína de los canales del cloro epiteliales codificada por el gen del regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR) en el cromosoma 7q31.2.** El polipéptido de 1.480 aminoácidos codificado por *CFTR* tiene dos dominios transmembrana (cada uno con seis hélices α), dos dominios de unión a los nucleótidos citoplásmicos (NBD) y un dominio regulador (dominio R), que contiene los sitios de fosforilación

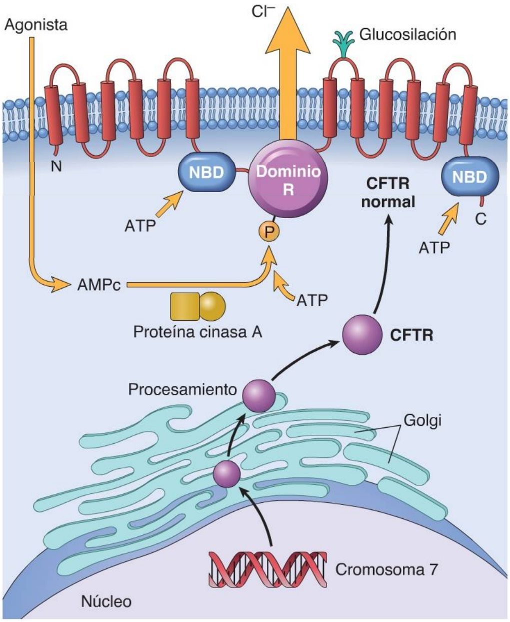


Figura 10-17 *Arriba.* Estructura y activación normales del regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR). CFTR está constituido por dos dominios transmembrana, dos dominios de unión a nucleótidos (NBD) y un dominio R regulador. Los agonistas (p. ej., acetilcolina) se ligan a las células epiteliales y aumentan el monofosfato de adenosina cíclico (AMPc), que activa la proteína cinasa A, que se encarga de fosforilar el dominio R de CFTR utilizando ATP. Esto se traduce en la apertura de los canales para el cloro. *Abajo.* CFTR de gen a proteína. La mutación más frecuente del gen *CFTR* determina un plegamiento defectuoso de las proteínas en el Golgi/retículo endoplásmico y la degradación de CFTR antes de que alcance la superficie celular. Otras mutaciones afectan a la síntesis de CFTR, de los dominios NBD y R y también a los dominios transmembrana. (Véanse detalles en el texto.)

para las proteínas cinasas A y C (fig. 10-17). Los dos dominios transmembrana forman un canal a través del cual pasa el cloro. La activación del canal CFTR viene mediada por aumentos inducidos por los agonistas de monofosfato de adenosina cíclico (AMPc), seguidos de la activación de una proteína cinasa A, que fosforila el dominio R. La unión del trifosfato de adenosina (ATP) y su hidrólisis tienen lugar a nivel de los NBD y resulta esencial para la apertura y cierre de los poros del canal en respuesta a la transmisión de señales mediadas por AMPc. En estos últimos años se han descubierto diversos aspectos importantes de la función de CFTR:

- *CFTR regula múltiples canales iónicos y procesos celulares más.* Aunque inicialmente se caracterizó como un canal de conductancia para el cloruro, ahora se sabe que CFTR puede regular múltiples canales iónicos y procesos celulares, sobre todo a través de interacciones en las que participan sus NBD. Entre ellos se incluyen los denominados canales de extracción de cloruro rectificado, los canales de introducción de potasio rectificados (Kir6.1), el canal epitelial de sodio (ENaC), los canales de las uniones en hendidura y los procesos celulares implicados en el transporte de ATP y la secreción del moco. De ellos, parece que la interacción entre CFTR y el ENaC es la más importante a nivel fisiopatológico en la

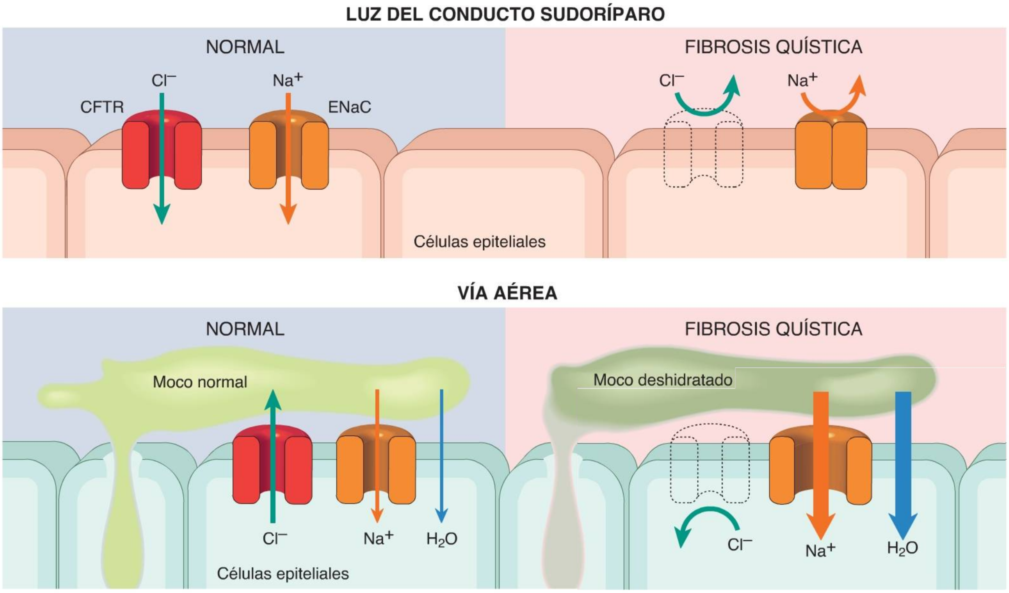


Figura 10-18 El defecto de los canales de cloruro en el conducto sudoríparo *(arriba)* provoca un aumento de las concentraciones de cloruro y sodio en el sudor. En la vía aérea *(abajo)*, los pacientes con fibrosis quística presentan una menor secreción de cloruro con aumento de la reabsorción de sodio y aguda, lo que deshidrata la capa de moco que recubre las células epiteliales, altera la función mucociliar y condiciona el taponamiento por moco de la vía aérea. CFTR, regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística; ENaC, canal de sodio epitelial.

fibrosis quística. El ENaC se encuentra situado en la superficie apical de las células epiteliales exocrinas y es responsable de la captación de sodio desde el líquido luminal, de forma que este se vuelve hipotónico. El ENaC se *inhibe* por el CFTR que funciona con normalidad; por tanto, en la *fibrosis quística la actividad del ENaC aumenta, lo que incrementa mucho la captación de sodio a través de la membrana apical.* La importancia de este fenómeno se comenta más adelante al hablar sobre la patología pulmonar y digestiva en la fibrosis quística. La única excepción a esta regla se encuentra en los conductos sudoríparos humanos, en los que la actividad del ENaC *disminuye* como consecuencia de las mutaciones de *CFTR;* por lo tanto, se forma un líquido luminal hipertónico que contiene mucho cloruro sódico en sudor (la característica *sine qua non* de la fibrosis quística clásica). Esta alteración constituye la base del sudor «salado» que suelen detectar las madres en los lactantes afectados.

- *Las funciones de* CFTR *son específicas en cada tejido, de forma que la influencia de una mutación de* CFTR *también lo es.* La principal función de CFTR en los *conductos de las glándulas sudoríparas* es reabsorber los iones cloruro luminales y aumentar la reabsorción de sodio a través del ENaC (v. anteriormente). Por lo tanto, en los conductos sudoríparos una pérdida de la función de CFTR reduce la reabsorción de cloruro sódico y da lugar a un sudor hipertónico (fig. 10-18). Sin embargo, en los *epitelios intestinal y respiratorio,* el CFTR es uno de los sistemas más importantes para la *secreción luminal activa de cloruro.* En estos lugares, las mutaciones de *CFTR* determinan una pérdida o reducción de la secreción de cloruro hacia la luz (v. fig. 10-18). La absorción luminal activa de sodio también aumenta (por la pérdida de la inhibición de la actividad del ENaC) y estos dos cambios iónicos aumentan la reabsorción pasiva de aguda desde la luz, *lo que reduce la cantidad de agua en la capa de líquido superficial que reviste las células mucosas.* Por tanto, a diferencia de lo que sucede en los conductos sudoríparos, no existirán diferencias entre las concentraciones de sal en la superficie de líquido que recubre las células de las mucosas respiratoria e intestinal entre los individuos normales y los enfermos con fibrosis quística. *La patogenia de las complicaciones respiratorias e intestinales en esta enfermedad parecen deberse a una capa de líquido superficial isotónica, pero de escaso volumen.* En los pulmones esta deshidratación determina una acción mucociliar defectuosa y la acumulación de secreciones viscosas hiperconcentradas, que obstruyen las vías aéreas y predisponen al paciente a sufrir infecciones pulmonares de repetición.
- CFTR *regula el transporte de iones bicarbonato.* La función de CFTR en el transporte de bicarbonato viene mediada por interacciones recíprocas con una familia de intercambiadores aniónicos llamados SLC26, que se coexpresan en la superficie apical junto con CFTR. En algunas variantes mutantes de *CFTR,* el transporte de cloruro está total o sustancialmente preservado, mientras que *existen alteraciones notables en el transporte de bicarbonato.* Los líquidos alcalinos son secretados por los tejidos normales, mientras que los líquidos ácidos (por ausencia de iones bicarbonato) son secretados por los epitelios que albergan estos alelos mutantes de *CFTR.* La acidez de las secreciones reduce el pH luminal, lo que produce distintos efectos adversos, como aumento de la precipitación de la mucina y formación de tapones en los conductos, así como incremento de la unión de las bacterias a los tapones de mucina. *La insuficiencia pancreática, una característica de la fibrosis quística clásica, aparece casi siempre cuando existen mutaciones de CFTR con alteraciones en la conductancia del bicarbonato.*

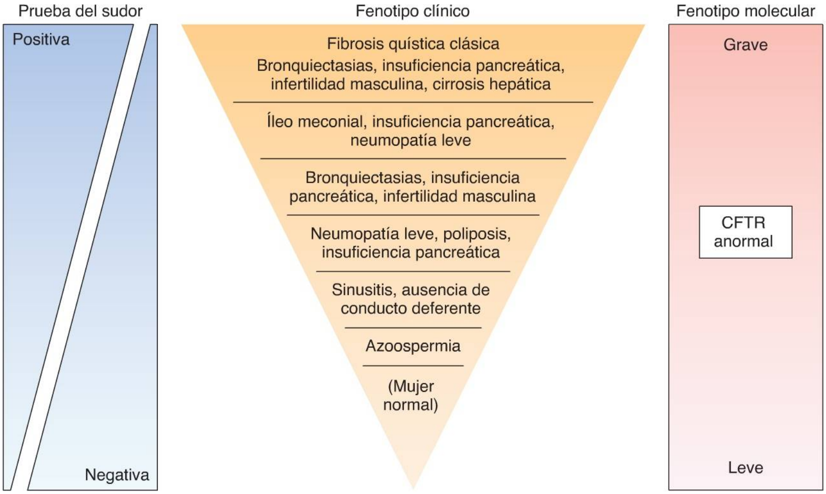


Figura 10-19 Las múltiples manifestaciones clínicas de las mutaciones del gen de la fibrosis quística, desde las más graves hasta las asintomáticas. (Reproducido de Wallis C: Diagnosing cystic fibrosis: blood, sweat, and tears. Arch Dis Child 76:85, 1997.)

Gen de la fibrosis quística: espectro de mutaciones y correlación genotipo-fenotipo. Desde que se clonó el gen de *CFTR* en 1989, se han identificado más de 1.800 mutaciones relacionadas con la enfermedad. Las mutaciones se pueden agrupar en seis «clases» en función de sus efectos sobre la proteína CFTR:

- Clase I: *síntesis defectuosa de la proteína.* Estas mutaciones se asocian a una ausencia completa de proteína CFTR en la superficie apical de las células epiteliales.
- Clase II: *plegamiento, procesamiento y circulación anormales de la proteína.* Estas mutaciones determinan una alteración del procesamiento de la proteína desde el retículo endoplásmico al aparato de Golgi; la proteína no se pliega del todo ni se glucosila y se degrada antes de alcanzar la superficie celular. La mutación de clase II más frecuente es una deleción de tres nucleótidos que codifican la fenilalanina en la posición 508 del aminoácido (ΔF508). A nivel mundial se puede encontrar esta mutación en un 70% de los pacientes con fibrosis quística. Las mutaciones de clase II se asocian a una falta completa de la proteína CFTR en la superficie apical de las células epiteliales.
- Clase III: *regulación defectuosa.* Las mutaciones de esta clase impiden la activación de CFTR porque impiden la unión y la hidrólisis del ATP, un requisito esencial para el transporte de iones (v. más atrás). Por tanto, se encuentra una cantidad normal de CFTR en la superficie apical, pero no es funcional.
- Clase IV: *reducción de la conductancia.* Estas mutaciones se producen de forma característica en el dominio transmembrana de *CFTR,* que forma el poro iónico para el transporte de cloruro. Se encuentra una cantidad de CFTR normal en la membrana apical, pero con una función reducida. Esta clase se suele asociar a un fenotipo más leve.
- Clase V: *reducción de la abundancia.* Estas mutaciones afectan a los sitios de separación de intrones en el promotor de *CFTR,* de forma que se reduce la cantidad de proteína normal. Como se comenta más adelante, las mutaciones de clase V se asocian también a un fenotipo más leve.
- Clase VI: *función alterada en la regulación de los canales iónicos.* Como se ha indicado, el CFTR está implicado en la regulación de numerosos canales iónicos diferenciados, para los que es necesaria la función de regulación de la secreción de bicarbonato a través de los pertinentes canales apicales, a fin de mantener el equilibrio del pH luminal. Las mutaciones de esta clase afectan al papel regulador de CFTR. En algunos casos, una mutación determinada altera la conductancia de CFTR y también la regulación de otros canales iónicos. Por ejemplo, la mutación ΔF508 es de las clases II y VI.

Dado que la fibrosis quística es un proceso autosómico recesivo, las personas afectadas portan mutaciones en ambos alelos. Sin embargo, la naturaleza de las mutaciones en los dos alelos influye significativamente sobre el fenotipo global y las manifestaciones específicas en cada órgano (fig. 10-19). Por tanto, en el fenotipo de la fibrosis quística clásica (insuficiencia pancreática, infecciones sinopulmonares y síntomas digestivos) se producen dos mutaciones «graves» (p. ej., una combinación de clases I, II o III para cualquier permutación), que determinan la virtual ausencia de CFTR en la membrana, mientras que la existencia de una mutación «leve» (de clases IV o V) en uno o ambos alelos ocasiona un fenotipo más leve. Esta afirmación general sobre la correlación genotipo-fenotipo es más constante para la enfermedad pancreática, en la que la presencia de una mutación leve en un alelo asociada con alguna actividad de CFTR puede revertir el fenotipo de insuficiencia pancreática que se asocia a la homocigosidad para las mutaciones «graves». Por el contrario, las correlaciones genotipo-fenotipo son mucho menos constantes en la enfermedad pulmonar, por el efecto de los modificadores secundarios (v. más adelante). Conforme se han ampliado las pruebas genéticas para detección de las mutaciones de *CFTR, cada vez ha quedado más claro que pacientes que presentan rasgos clínicos no relacionados con la fibrosis quística pueden mostrar mutaciones de* CFTR. Entre ellos se incluyen pacientes con *pancreatitis crónica idiopática, enfermedad pulmonar crónica de aparición tardía, bronquiectasias idiopáticas y azoospermia obstructiva*

por ausencia bilateral de conducto deferente (v. el análisis detallado de estos fenotipos más adelante). La mayoría de estos pacientes no tienen otros rasgos de fibrosis quística, aunque presentan mutaciones de *CFTR* en los dos alelos y se clasifican como *fibrosis quísticas atípicas* o *no clásicas.* La identificación de estos individuos resulta importante no solo para su tratamiento, sino para el pertinente consejo genético.

Modificadores genéticos y ambientales. **Aunque la fibrosis quística sigue siendo uno de los ejemplos mejor conocidos del axioma «un gen, una enfermedad», cada vez existen más pruebas de que genes distintos del *CFTR* modifican la frecuencia y gravedad de ciertas manifestaciones específicas de cada órgano, en especial pulmonares y de íleo meconial.** No sorprende que los polimorfismos de los genes cuyos productos modulan la función neutrófila, en respuesta a las infecciones bacterianas, actúen como *loci* modificadores de la gravedad de la enfermedad pulmonar en la fibrosis quística. Ejemplos de dichos genes son el de la *lectina de unión a manosa 2 (MBL2),* el del *factor del crecimiento transformante* β*1 (TGFB1)* y el del *regulador del desarrollo 1 asociado a interferón (IFRD1).* Se ha apuntado que los polimorfismos en estos genes regulan la resistencia de los pulmones a las infecciones exógenas por microorganismos virulentos (v. más adelante), modificando la evolución natural de la fibrosis quística. Del mismo modo se han reconocido diversos modificadores genéticos probables, que influyen sobre la incidencia de íleo meconial en la fibrosis quística, aunque el grado de asociación es menos rígido que el observado en las manifestaciones pulmonares.

Los modificadores ambientales también pueden provocar importantes diferencias fenotípicas entre los individuos que comparten el mismo genotipo para *CFTR.* Esto se pone de manifiesto especialmente en la enfermedad pulmonar, en la que las correlaciones entre el genotipo y el fenotipo de *CFTR* pueden resultar sorprendentes. Como se ha comentado antes, una acción mucociliar defectuosa por la deshidratación del moco determina una incapacidad de eliminar las bacterias de las vías aéreas. Las especies de *Pseudomonas aeruginosa* colonizan la vía respiratoria baja, inicialmente de forma intermitente y luego de forma crónica. Las infecciones víricas simultáneas predisponen a esta colonización. El moco estático genera un microambiente hipóxico en el líquido de la superficie de las vías aéreas, lo que favorece la producción de *alginato,* una cápsula de polisacáridos mucoides, por las bacterias colonizadoras. La producción de alginato facilita la formación de una biopelícula que protege a las bacterias de los anticuerpos y los antibióticos, permitiéndoles escapar de las defensas del anfitrión y esto culmina en una enfermedad pulmonar destructiva crónica. Las reacciones inmunitarias mediadas por anticuerpos y células inducidas por estos gérmenes contribuyen todavía más a la destrucción pulmonar, pero resultan ineficaces frente a los microorganismos. Resulta evidente, por tanto, que además de los factores genéticos (p. ej., el tipo de mutación), diversos modificadores ambientales (p. ej., virulencia de los gérmenes, eficacia del tratamiento, infecciones intercurrentes o simultáneas por otros gérmenes, exposición al tabaco o alérgenos) pueden condicionar la gravedad y la progresión de la neumopatía en la fibrosis quística.

MORFOLOGÍA

Los cambios anatómicos muestran una distribución y gravedad muy variables. En los pacientes con una fibrosis quística no clásica, la enfermedad es bastante leve y no altera de forma grave el crecimiento y desarrollo. En otros, la afectación pancreática es grave y altera

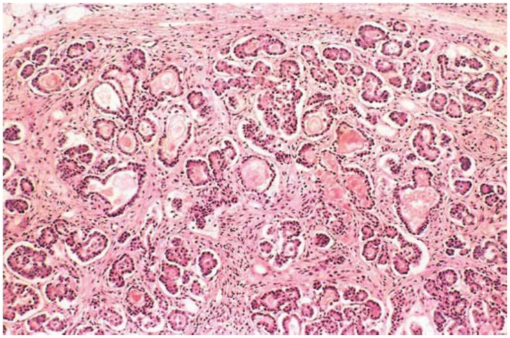


Figura 10-20 El páncreas en la fibrosis quística. Los conductos están dilatados y taponados con mucina eosinófila, y las glándulas parenquimatosas están atróficas y sustituidas por tejido fibroso.

la absorción Los cambios anatómicos muestran una distribución y gravedad muy variables. En los pacientes con una fibrosis quística no clásica, la enfermedad es bastante leve y no altera de forma grave el crecimiento y desarrollo. En otros, la afectación pancreática es grave y altera la absorción intestinal por la insuficiencia pancreática (v. capítulo 19) y esta mala absorción reduce el crecimiento y desarrollo posnatales. En otros casos, las alteraciones de la secreción de moco determinan una acción mucociliar defectuosa, con obstrucción de bronquios y bronquíolos e infecciones pulmonares mortales. En ninguna de las variantes **se encuentra alteración morfológica de las glándulas sudoríparas.**

Las **alteraciones pancreáticas** se describen en el 85-90% de los pacientes con fibrosis quística. En los casos más leves puede existir exclusivamente una acumulación de moco en los conductos pequeños con cierta dilatación de las glándulas exocrinas. En los casos más graves, en general en adolescentes o niños mayores, los conductos están taponados por completo y esto produce atrofia del componente exocrino glandular y fibrosis progresiva (fig. 10-20). Puede producirse una atrofia de la parte exocrina del páncreas, de forma que solo persisten los islotes en un estroma fibroadiposo. La pérdida de la secreción exocrina pancreática altera la absorción de las grasas y la consiguiente avitaminosis A puede contribuir a la metaplasia escamosa del epitelio de revestimiento de los conductos del páncreas, que ya están lesionados por el moco denso. Pueden encontrarse tapones de moco denso viscoso en el intestino delgado de los lactantes que pueden provocar obstrucción intestinal, en un cuadro llamado **íleo meconial.**

La **afectación hepática** sigue el mismo patrón básico. Los canalículos biliares aparecen taponados por material mucoso, que se asocia a proliferación de conductillos e inflamación portal. La **esteatosis** hepática no es infrecuente en las biopsias hepáticas. Con el tiempo se desarrolla una **cirrosis biliar focal** en un tercio de los pacientes (v. capítulo 18), que al final puede afectar a todo el hígado y provocar una nodularidad hepática difusa. Esta grave afectación hepática se describe en menos del 10% de los pacientes.

Las **glándulas salivales** suelen mostrar cambios histológicos similares a los descritos en el páncreas, con dilatación progresiva de los conductos, metaplasia escamosa del epitelio de revestimiento y atrofia glandular seguida de fibrosis.

Los **cambios pulmonares** son las complicaciones más graves de la enfermedad (fig. 10-21). Se deben a las secreciones mucosas viscosas de las glándulas submucosas del árbol respiratorio, que determinan obstrucción secundaria con infección de las vías aéreas. Los bronquíolos suelen aparecer distendidos por moco denso, asociado a una notable hiperplasia e hipertrofia de las células secretoras de

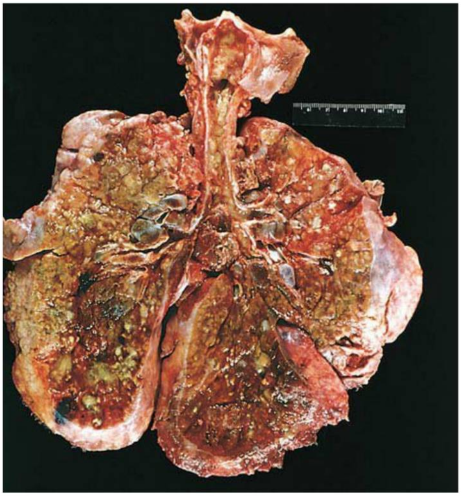


Figura 10-21 Pulmones de un paciente fallecido por fibrosis quística. Se reconocen extensos tapones de moco con dilatación del árbol traqueobronquial. El parénquima pulmonar está consolidado por una combinación de secreciones y neumonía; el color verde está asociado a las infecciones por *Pseudomonas.* (Por cortesía del Dr. Eduardo Yunis, Children's Hospital of Pittsburgh, Pittsburgh, Pa.)

moco. Las infecciones superpuestas pueden ocasionar una bronquitis crónica grave con bronquiectasias (v. capítulo 15). En muchos casos, se desarrollan abscesos pulmonares. Los tres gérmenes que con más frecuencia producen infecciones pulmonares son *Staphylococcus aureus, Haemophilus influenzae* y *Pseudomonas aeruginosa*. Como se ha comentado antes, una variante mucoide de *P. aeruginosa* (productora de alginato) es especialmente frecuente y produce inflamación crónica. Incluso más siniestra todavía resulta la creciente frecuencia de infección por otro grupo de pseudomonas, el complejo *Burkholderia cepacia,* en el que se incluyen al menos nueve especies distintas; dentro de este complejo las infecciones por *B. cenocepacia* son las más frecuentes en los pacientes con fibrosis quística. Esta bacteria oportunista resulta especialmente difícil de tratar y la infección por este germen se ha asociado a una enfermedad fulminante («síndrome por cepacia»), una prolongación de los ingresos hospitalarios y un aumento de la mortalidad. Otros patógenos bacterianos oportunistas son *Stenotrophomonas maltophilia* y las *micobacterias no tuberculosas;* también se produce un aumento de la frecuencia de *aspergilosis broncopulmonar alérgica* en los pacientes con fibrosis quística.

Se describe **azoospermia e infertilidad** en 95% de los hombres que alcanzan la edad adulta; es frecuente encontrar una **ausencia bilateral congénita de los conductos deferentes** en estos casos. En algunos hombres esta ausencia bilateral de los conductos deferentes es la única característica sugestiva de una mutación asociada de *CFTR*.

Características clínicas. Pocas enfermedades infantiles muestran una clínica tan variopinta como la fibrosis quística (tabla 10-5). Los síntomas son muy variados y pueden aparecer desde el nacimiento hasta muchos años después y afectar a un solo sistema orgánico o a muchos. Un 5-10% de los casos consultan en el momento del nacimiento o poco después por un *íleo meconial.* La obstrucción intestinal distal puede aparecer en individuos mayores y cursar como episodios repetidos de dolor en el cuadrante inferior derecho, que en ocasiones se asocian a una masa palpable en el meconio, con o sin invaginación asociada, en la fosa ilíaca derecha.

Se produce *insuficiencia exocrina pancreática* en la mayoría de los enfermos con fibrosis quística (85-90%) y se asocia a mutaciones «graves» de *CFTR* en *ambos* alelos (p. ej., *ΔF508/ΔF508*), aunque un 10-15% de los pacientes que tienen una mutación de *CFTR* «grave» y otra «leve *(ΔF508/R117H)* o dos «leves» conservan una cantidad suficiente de la función exocrina pancreática como para no necesitar suplementos enzimáticos (fenotipo con *suficiencia pancreática*). La insuficiencia pancreática se asocia a mala absorción de proteínas y grasas y aumento de la pérdida fecal de grasas. Las manifestaciones de esta mala absorción (p. ej., heces voluminosas y malolientes, distensión abdominal y poca ganancia de peso) pueden aparecen durante el primer año de la vida. La mala absorción de las grasas puede ocasionar deficiencias de vitaminas liposolubles, lo que se traduce en manifestaciones de avitaminosis A, D y K. La hipoproteinemia puede ser lo bastante grave para causar edema generalizado. La diarrea persistente produce prolapso rectal hasta en un 10% de los niños con esta enfermedad. El fenotipo con *suficiencia pancreática* no suele presentar otras complicaciones digestivas y en general estos individuos muestran un crecimiento y desarrollo excelentes. Un subgrupo de pacientes con fibrosis quística con suficiencia pancreática

Tabla 10-5 Características clínicas y criterios diagnósticos de la fibrosis quística

Características clínicas de la fibrosis quística
1. *Enfermedad sinopulmonar crónica caracterizada por:* a. Colonización/infección persistente por patógenos típicos de la fibrosis quística, como *Staphylococcus aureus, Haemophilus influenzae* no tipificable, *Pseudomonas aeruginosa* mucoide y no mucoide, *Burkholderia cepacia* b. Tos crónica con expectoración c. Alteraciones persistentes en la radiografía de tórax (p. ej., bronquiectasias, atelectasias, infiltrados, hiperinsuflación) d. Obstrucción de la vía aérea que determina sibilancias y atrapamiento del aire e. Pólipos nasales; alteraciones radiológicas o en tomografía computarizada de los senos paranasales f. Acropaquias digitales
2. *Alteraciones nutricionales y digestivas, como:* a. Intestinales: íleo meconial, síndrome por obstrucción intestinal distal, prolapso rectal b. Pancreáticas: insuficiencia pancreática, pancreatitis agudas de repetición, pancreatitis crónica c. Hepáticas: hepatopatía crónica manifestada con datos histológicos o clínicos de cirrosis biliar primaria o cirrosis multilobular, ictericia neonatal prolongada d. Nutricionales: retraso del crecimiento (malnutrición proteínico-calórica), hipoproteinemia, edema, complicaciones secundarias a una deficiencia de vitaminas liposolubles
3. *Síndromes de pérdida de sal; depleción aguda de sal, alcalosis metabólica crónica*
4. *Alteraciones urogenitales masculinas que determinan una azoospermia obstructiva (ausencia congénita bilateral del conducto deferente)*
Criterios para el diagnóstico de fibrosis quística
Una o más características fenotípicas específicas O antecedentes de fibrosis quística en un hermano O un resultado positivo en la prueba de detección selectiva neonatal Y Aumento de la concentración de cloruro en el sudor en dos ocasiones o más O identificación de dos mutaciones para la fibrosis quística O demostración de un transporte anormal de iones en el epitelio nasal

Adaptado con autorización de Rosenstein BJ, Cutting GR: The diagnosis of cystic fibrosis: a consensus statement. J Pediatr 132:589, 1998.

presenta brotes recidivantes de pancreatitis con dolor abdominal agudo y, ocasionalmente, complicaciones de riesgo vital. Estos pacientes presentan otros rasgos de fibrosis quística clásica, como enfermedad pulmonar. Por el contrario, puede aparecer una *pancreatitis crónica «idiopática»* como hallazgo tardío aislado sin otros estigmas de la fibrosis quística (v. capítulo 19); en la mayoría de los individuos con formas de *fibrosis quística atípica o no clásica* se demuestran mutaciones bialélicas de *CFTR* (en general una «leve» y otra «grave»). La *insuficiencia pancreática endocrina* (es decir, la diabetes), infrecuente en la fibrosis quística, es causada por la destrucción importante de parénquima pancreático, incluidos los islotes.

Las *complicaciones cardiorrespiratorias,* como infecciones pulmonares persistentes, enfermedad pulmonar obstructiva y *cor pulmonale,* son la causa más frecuente de la muerte (~80%) de los pacientes en EE. UU. Hacia los 18 años de edad, un 80% de los pacientes con fibrosis quística clásica son portadores de *P. aeruginosa* y un 3,5% son portadores de *B. cepacia*. Con el uso indiscriminado de la profilaxis antibiótica frente a *Staphylococcus* se ha producido una reaparición desafortunada de cepas resistentes de *Pseudomonas* en muchos pacientes. Los pacientes que son portadores de una mutación «grave» de *CFTR* y otra mutación «leve» pueden desarrollar una enfermedad pulmonar leve de inicio tardío y son otro ejemplo de una fibrosis quística no clásica o atípica. Los pacientes con una afectación pulmonar leve suelen tener escasa o nula afectación pancreática. Las *bronquiectasias «idiopáticas»* de aparición en la edad adulta se han relacionado con mutaciones de *CFTR* en un subgrupo de enfermos. Pueden aparecer *pólipos nasosinusales de repetición* en el 10-25% de los pacientes con fibrosis quística; por tanto, en niños que cursan con este cuadro se deben realizar pruebas para descartar la fibrosis quística.

La *hepatopatía* grave aparece en fases tardías de la evolución natural de la fibrosis quística y cada vez adquiere más importancia clínica por la mejora de la esperanza de vida. De hecho, tras las complicaciones relacionadas con los trasplantes y cardiopulmonares, la hepatopatía es la causa más frecuente de muerte en la fibrosis quística. La mayoría de los estudios sugieren que la hepatopatía sintomática o bioquímica aparece hacia el momento de la pubertad e indican una prevalencia aproximada del 13-17%. Sin embargo, puede encontrarse una *hepatomegalia asintomática* hasta en un tercio de los individuos. Puede producirse una obstrucción del colédoco por cálculos o barro biliar y produce dolor abdominal e ictericia de aparición aguda. Como se ha comentado antes, la *cirrosis biliar difusa* se desarrolla en menos del 10% de los pacientes con fibrosis quística.

Aproximadamente un 95% de los hombres con fibrosis quística son *infértiles* como consecuencia de una azoospermia obstructiva. Como se comentó antes, esta suele guardar relación con una ausencia congénita y bilateral del conducto deferente, que en el 80% de los casos se debe a mutaciones en ambos alelos de *CFTR*.

En la mayoría de los casos, el diagnóstico de fibrosis quística se realiza ante concentraciones de electrólitos elevadas de forma persistente en el sudor (con frecuencia es la madre la que sugiere el diagnóstico al decir que el sudor del lactante tiene un sabor salado anormal), por los trastornos clínicos característicos (enfermedad sinopulmonar y digestiva), por la realización de una prueba de detección selectiva neonatal con resultados anormales o por los antecedentes familiares. Una minoría de los casos de fibrosis quística, sobre todo los que tienen una mutación de *CFTR* «leve», pueden tener resultados de la prueba del sudor normales o casi (< 60 mM/l). La determinación de la diferencia de potencial transepitelial nasal *in vivo* puede ser un complemento útil en estos casos, ya que los pacientes afectados por fibrosis quística muestran una diferencia de potencial significativamente más negativa en el momento basal que los controles. La secuenciación del gen de *CFTR* es la prueba de referencia para el diagnóstico de la fibrosis quística. Por tanto, en los pacientes con clínica sugestiva, antecedentes familiares o ambos puede estar indicado el análisis genético.

Se han conseguido grandes avances en el tratamiento de las complicaciones agudas y crónicas de la fibrosis quística, como el uso de antibióticos más potentes, sustitución de las enzimas pancreáticas y trasplante pulmonar bilateral. Nuevas modalidades de tratamiento para restaurar la función de CFTR mutante están siendo probadas en ensayos clínicos. Por ejemplo, el principal integrante de un grupo de fármacos conocidos como «potenciadores» de CFTR ha sido aprobado recientemente para ser utilizado en una minoría de pacientes afectados de fibrosis quística (~3-5%), que albergan una mutación G155D en el gen *CFTR*. Esta mutación en particular es una alteración de clase IV, en la que un CFTR funcionalmente defectuoso está presente en cantidades que, en ausencia de él, serían normales, en la membrana celular. El «potenciador» de CFTR, biodisponible por vía oral, recupera las funciones esenciales de transporte iónico del canal defectuoso. En conjunto, las mejoras del tratamiento de la fibrosis quística han permitido aumentar la mediana de esperanza de vida hasta casi 40 años, y la que era una enfermedad mortal de la infancia está pasando a convertirse en una enfermedad crónica de adultos.

Síndrome de muerte súbita del lactante (SMSL)

El National Institute of Child Health and Human Development **define el SMSL como «la muerte súbita de un lactante menor de un año de edad, que no se consigue explicar tras una investigación exhaustiva del caso, que debe incluir una autopsia completa, la valoración del lugar de la muerte y la revisión de la historia clínica».** Es importante recordar que muchos casos de muerte súbita en la lactancia obedecen a una causa anatómica o bioquímica inesperada que se revela en la autopsia (tabla 10-6), aunque estos casos no se deben encuadrar dentro del SMSL, sino más bien considerarse casos de *muerte súbita inesperada del lactante (MSIL).* Los Centers for Disease Control and Prevention estiman que, en EE. UU., el SMSL es responsable de alrededor de la mitad de los casos de MSIL. Un aspecto del SMSL que no se incluye en su definición es que el lactante suele morir durante el sueño, sobre todo en postura lateral o prona y por eso se suele llamar también *muerte en la cuna.*

Epidemiología. Desde que se ha conseguido controlar las muertes de lactantes secundarias a problemas nutricionales o infecciosos en los países desarrollados, el SMSL ha adquirido mayor importancia, incluido en EE. UU. El SMSL es una de las principales causas de muerte en lactantes de 1 mes a 1 año en este país y la tercera causa de muerte global durante la lactancia, tras las malformaciones congénitas y los procesos ligados a la prematuridad y el bajo peso al nacimiento. Se ha conseguido una reducción significativa de la mortalidad ligada al SMSL en esta última década, principalmente en relación con las campañas nacionales de concienciación sobre este proceso desarrolladas por organizaciones, como la American Academy of Pediatrics y se ha conseguido pasar de unas 120 muertes por cada 100.000 nacidos vivos en 1992 a 54 por 100.000 en 2005. Este número se traduce en cerca de 2.000 muertes por SMSL en EE. UU. A nivel mundial y considerando solo los países en

Tabla 10-6 Factores de riesgo y hallazgos *post mortem* asociados al síndrome de muerte súbita del lactante

Parentales
Edad materna juvenil (< 20 años)
Tabaquismo de la madre durante la gestación
Abuso de drogas de *cualquiera* de los progenitores, especialmente consumo paterno de marihuana y materno de opiáceos o cocaína
Intervalos cortos entre las gestaciones
Asistencia prenatal tardía o nula
Bajo nivel socioeconómico
Origen afroamericano o nativos americanos (¿factores socioeconómicos?)
Lactante
Alteraciones del tronco del encéfalo, asociadas a un retraso en el desarrollo del control del despertar y cardiorrespiratorio
Prematuridad y/o bajo peso al nacer
Sexo masculino
Producto de una gestación múltiple
SMSL en un hermano anterior
Antecedentes de infecciones respiratorias
Polimorfismos en línea germinal de genes del sistema nervioso autónomo
Ambientales
Postura prona o lateral para dormir
Dormir sobre una superficie blanda
Hipertermia
Dormir con otra persona durante los 3 primeros meses de vida
Alteraciones *post mortem* en casos de muerte súbita inesperada del lactante*
Infecciones
Miocarditis vírica
Bronconeumonía
Malformaciones congénitas inesperadas
Estenosis congénita de aorta
Origen anormal de la arteria coronaria izquierda en la arteria pulmonar
Malos tratos infantiles con traumatismos
Asfixia intencionada (filicidio)
Defectos genéticos y metabólicos
Síndrome de QT prolongado (mutaciones de *SCN5A* y *KCNQ1*)
Trastornos de la oxidación de los ácidos grasos (mutaciones de *MCAD*, *LCHAD*, *SCHAD*)
Miocardiopatía histiocitoide (mutaciones de *MTCYB*)
Respuestas inflamatorias alteradas (deleciones parciales en *C4a* y *C4b*)

*El SMSL no es la única causa de muerte súbita inesperada en lactantes, sino que es un *diagnóstico de exclusión*. Por tanto, la autopsia suele revelar hallazgos que podrían justificar la causa de la muerte inesperada. Estos casos *no* se deberían clasificar, en sentido estricto, como «SMSL». C4, componente 4 del complemento; KCNQ1, canal de potasio regulado por voltaje, subfamilia parecida a KQT, miembro 1; LCAHD, 3-hidroxiacilcoenzima A deshidrogenasa de cadena larga; MCAD, acilcoenzima A deshidrogenasa de cadena intermedia; MTCYB, citocromo *b* mitocondrial; SCHAD, 3-hidroxiacilcoenzima A deshidrogenasa de cadena corta; SCN5A, polipéptido α de los canales de sodio regulados por voltaje.

los que las muertes súbitas de lactantes se clasifican como SMSL tras el pertinente estudio autópsico, la frecuencia de este cuadro oscila entre 10 por cada 100.000 nacidos vivos en Holanda y 80 por cada 100.000 en Nueva Zelanda.

El 90% de las muertes por SMSL, aproximadamente, se producen en los primeros 6 meses de vida, sobre todo entre los 2 y 4 meses. Este estrecho período de ventana de máxima susceptibilidad es una característica propia e independiente de otros factores de riesgo (que se comentarán a continuación) y de la localización geográfica. La mayoría de los lactantes que fallecen por un SMSL lo hacen en sus domicilios, en general durante la noche tras el sueño. Durante muchos años se consideró que la apnea prolongada era un factor de riesgo de SMSL. Los lactantes que presentaban el denominado «*episodio de riesgo vital aparente*» (ERVA), que se caracterizaba por una combinación de apnea, cambio notable de color o tono muscular, atragantamiento o ahogo, se consideraban en riesgo de sufrir posteriormente un SMSL. Sin embargo, los estudios epidemiológicos han demostrado que estos «episodios de riesgo vital» y el SMSL se asocian a factores de riesgo distintos y afectan a edades diferentes, por lo que posiblemente no se relacionen entre ellos. Los niños que sufren ERVA suelen ser prematuros o presentar una base mecánica para la dificultad respiratoria. Esta diferencia puede explicar por qué algunos monitores para la apnea, que han proliferado entre las familias norteamericanas como «prevención del SMSL», han influido de forma mínima en la reducción del riesgo de SMSL.

MORFOLOGÍA

En la autopsia de los lactantes fallecidos por sospecha de SMSL se han descrito diversas alteraciones. En general son sutiles y de significado incierto, además de no encontrarse en todos los casos. La alteración más frecuente son petequias múltiples (80% de los casos), que en general se localizan en el timo, la pleura visceral y parietal y el epicardio. A nivel macroscópico se observan pulmones congestivos y el estudio histológico muestra ingurgitación vascular asociada o no a edema pulmonar. Estos cambios posiblemente se relacionan con fenómenos agónicos, dado que se encuentran con una frecuencia similar en las muertes súbitas de *origen conocido* de los lactantes. Dentro del aparato respiratorio alto (laringe y tráquea), se pueden encontrar datos histológicos de infecciones recientes (que se correlacionan con los síntomas clínicos), aunque estos cambios no alcanzan suficiente magnitud para justificar la muerte y no excluyen el diagnóstico de SMSL. El sistema nervioso central presenta astrogliosis en el tronco y el cerebelo. Estudios morfométricos sofisticados han mostrado alteraciones cuantitativas del tronco del encéfalo, como hipoplasia del núcleo arciforme o reducción de sus poblaciones neuronales en varios casos; sin embargo, estas observaciones no se producen siempre. Los hallazgos inespecíficos incluyen frecuente persistencia de la hematopoyesis extramedular a nivel hepático y grasa parda perisuprarrenal; resulta tentador plantear que estos hallazgos se explican por una hipoxemia crónica, por retraso del desarrollo normal y estrés crónico. Por tanto, la autopsia no consigue demostrar una causa evidente de muerte y esto puede deberse a la heterogeneidad etiológica del SMSL. La importancia de la autopsia es que permite descartar otras causas de muerte súbita inesperada en lactantes, como infecciones no sospechadas, malformaciones congénitas o trastornos genéticos (v. tabla 10-6), cuya presencia *excluye* el diagnóstico de SMSL. Además, también descarta los desgraciados casos de malos tratos traumáticos infantiles.

Patogenia. Las circunstancias que rodean al SMSL se han analizado en detalle y en general se acepta que es un *proceso multifactorial*, con una mezcla variable de factores implicados. **Se ha propuesto un «modelo de triple riesgo», que plantea la intersección de tres factores solapados: 1) un lactante vulnerable; 2) un período del desarrollo crítico para el control homeostático, y 3) un factor estresante exógeno.** Según este modelo, varios factores determinan que el lactante sea susceptible de sufrir una muerte súbita durante el período de desarrollo crítico (es decir, los seis primeros meses de la vida). Estos factores de vulnerabilidad se pueden atribuir a los padres del lactante, mientras que los estresores exógenos pueden atribuirse al entorno (v. tabla 10-6).

Aunque se han propuesto múltiples factores que explican que un lactante sea vulnerable, *la hipótesis más atractiva es que el SMSL refleja un desarrollo tardío en el control del despertar y cardiorrespiratorio.* El tronco del encéfalo, y en concreto el bulbo raquídeo, realiza un papel fundamental en la respuesta de «despertar» del organismo frente a estímulos nocivos, como la hipercapnia episódica, la hipoxia y el estrés térmico que se producen durante el sueño. El sistema serotoninérgico bulbar

(5-HT) participa en estas respuestas de «despertar» y también en la regulación de otras funciones homeostáticas esenciales, como el impulso respiratorio, la presión arterial y los reflejos de las vías aéreas altas. Las alteraciones en la transmisión de señales dependiente de serotonina en el tronco del encéfalo pueden ser la base del SMSL en algunos casos.

Los estudios genéticos y epidemiológicos han descrito otros factores de vulnerabilidad adicionales en el SMSL, distintos de los recogidos en el modelo de «triple riesgo». Los lactantes pretérmino o de bajo peso muestran un aumento del riesgo y este riesgo aumenta al reducirse la edad gestacional o el peso al nacimiento. Como se ha comentado antes, el SMSL en un hermano anterior se asocia a un riesgo de reaparición del cuadro de cinco veces, lo que confirma la importancia de la predisposición genética; *en estos casos se deben descartar los malos tratos infantiles traumáticos de forma minuciosa.* La mayoría de los bebés fallecidos por SMSL tienen antecedentes recientes de infecciones respiratorias leves, pero no se ha conseguido aislar un solo germen responsable. Estas infecciones pueden predisponer a un lactante ya vulnerable para que sufra una alteración todavía mayor del control del despertar y cardiorrespiratorio. En este contexto, los *quimiorreceptores laríngeos* se han considerado un «eslabón perdido» posible entre las infecciones respiratorias altas, la posición prona y el SMSL. La activación de estos quimiorreceptores laríngeos induce un reflejo inhibidor cardiorrespiratorio. La estimulación de estos quimiorreceptores aumenta con las infecciones respiratorias, porque aumentan el volumen de las secreciones, pero también por la posición prona, que altera la capacidad de deglución y limpieza de las vías aéreas incluso en lactantes sanos. En un lactante ya vulnerable con alteraciones del despertar, los reflejos cardiorrespiratorios inhibidores pueden resultar mortales. Entre los factores de vulnerabilidad genética del lactante se cuentan polimorfismos relacionados con la transmisión de señal serotoninérgica y la inervación autónoma, indicativos de la importancia de estos procesos en la fisiopatología del SMSL.

Además de los factores de vulnerabilidad del lactante, se han descrito varios factores de riesgo maternos. El *consumo de tabaco por parte de la madre durante el embarazo* se ha identificado siempre como un factor de riesgo en los estudios epidemiológicos sobre el SMSL y los niños expuestos intrauterinamente al humo del tabaco tienen más del doble de riesgo de sufrir un SMSL que los niños de madres no fumadoras. La edad materna joven, los partos frecuentes y un cuidado prenatal inadecuado son también factores de riesgo que se asocian a un aumento de la incidencia de SMSL en la descendencia.

Entre los «factores de estrés ambientales», la postura en decúbito lateral o prono durante el sueño, compartir cama con los padres durante los primeros 3 meses de vida, dormir sobre superficies blandas y el estrés térmico son probablemente los factores de riesgo modificables de SMSL más importantes. Las posturas pronas o laterales predisponen al lactante a uno o más estímulos nocivos reconocidos (hipoxia, hipercapnia y estrés térmico) durante el sueño. La posición lateral se considera una alternativa fiable a la postura en decúbito prono, pero *la American Academy of Pediatrics reconoce actualmente que la posición en decúbito supino es la única segura que reduce el riesgo de SMSL.* Esta campaña de «dormir boca arriba» ha conseguido una reducción notable de las muertes por SMSL desde su inicio en 1994.

Como se ha comentado antes, el SMSL no es la única causa de muerte inesperada de bebés durante la lactancia. **De hecho, el diagnóstico de SMSL se realiza por exclusión y es obligado un estudio detenido del lugar de la muerte y una autopsia completa.** En esta última se pueden encontrar causas inesperadas de muerte hasta en un 20% de los casos de SMSL o incluso más. Las infecciones (p. ej., miocarditis vírica o bronconeumonía) son las causas más frecuentes de muertes inesperadas súbitas, seguidas de las malformaciones congénitas no sospechadas. También han aparecido varias causas genéticas de muerte súbita inesperada de lactantes, en parte por los avances en las técnicas de diagnóstico molecular y el conocimiento del genoma humano. Por ejemplo, los trastornos de la oxidación de los ácidos grasos, que se caracterizan por defectos en las enzimas oxidativas de los ácidos grasos mitocondriales, pueden ser responsables hasta de un 5% de las muertes súbitas en lactantes. La tabla 10-6 recoge otras causas genéticas cada vez más importantes de muerte súbita en lactantes.

Tumores y lesiones seudotumorales en lactantes y niños

Solo un 2% de los tumores malignos aparecen en la lactancia o en la infancia; a pesar de todo, el cáncer (incluida la leucemia) representa un 9% de las muertes que se producen en niños entre 4 y 14 años en EE. UU. y solo los accidentes producen un número de muertes significativamente superior. Los tumores benignos son incluso más frecuentes que los cánceres. La mayoría de los tumores benignos causan poca preocupación, pero en algunos casos producen complicaciones graves por su localización o aumento rápido de tamaño.

En ocasiones resulta difícil distinguir a nivel morfológico un tumor o neoplasia real de una lesión seudotumoral en lactantes y niños. En este sentido se deberían distinguir dos categorías de lesiones seudotumorales especiales de los tumores reales.

- El término *heterotopia* (o *coristoma*) se aplica a células o tejidos normales a nivel microscópico, que se encuentran en una localización anormal. Ejemplos de heterotopias son un resto de tejido pancreático en la pared del estómago o el intestino delgado o una pequeña masa de células suprarrenales localizada en el pulmón, el riñón, el ovario o a otro nivel. Estos restos heterotópicos suelen tener poca importancia, pero a nivel clínico se pueden confundir con neoplasias. Es raro que sean el origen de neoplasias verdaderas y pueden dar lugar a paradojas, como un carcinoma suprarrenal de origen ovárico.
- El término *hamartoma* alude a un sobrecrecimiento excesivo y focal de células y tejidos nativos del órgano en el que se localizan. Aunque los elementos celulares son maduros e idénticos a los presentes en el resto del órgano, no reproducen la arquitectura normal del tejido circundante. La distinción entre un hamartoma y una neoplasia benigna con frecuencia es poco nítida, porque ambas lesiones pueden ser clonales. Los hemangiomas, linfangiomas, rabdomiomas cardíacos, adenomas hepáticos y los quistes intrarrenales, pulmonares o pancreáticos se consideran hamartomas por algunos autores y neoplasias reales por otros. Sin embargo, su histología claramente benigna no impide que en algunos casos produzcan problemas complicados e incluso con riesgo vital.

Tumores benignos y lesiones seudotumorales

En los niños se puede producir prácticamente cualquier tumor, pero entre ellos destacan una amplia gama de hemangiomas, linfangiomas, lesiones fibrosas y teratomas. Es fácil apreciar que las neoplasias más frecuentes durante la infancia son tumores de partes blandas de origen mesenquimatoso, lo que contrasta con los adultos en los que la mayoría de los

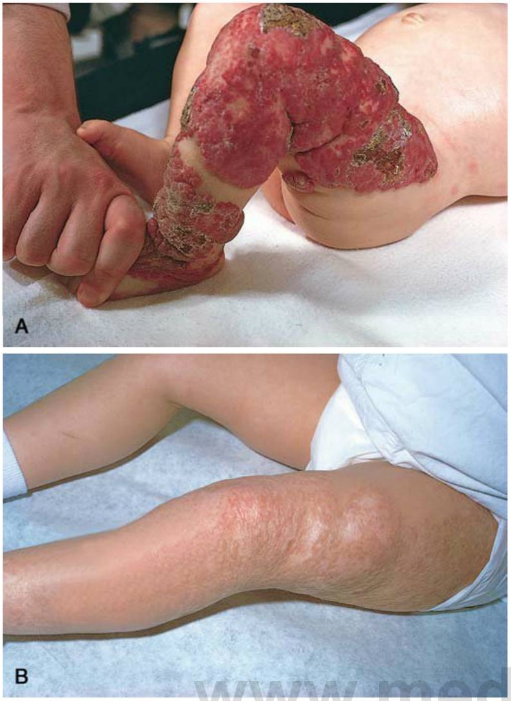


Figura 10-22 Hemangioma capilar congénito al nacer **(A)** y a los 2 años de edad **(B)** tras su regresión espontánea. (Por cortesía del Dr. Eduardo Yunis, Children's Hospital of Pittsburgh, Pittsburgh, Pa.)

tumores, tanto benignos como malignos, tienen un origen epitelial. Los tumores benignos de distintos tejidos se describen de forma detallada en los correspondientes capítulos y en este se realizan unos pocos comentarios sobre las características especiales en la infancia.

Hemangiomas. *Los hemangiomas son los tumores más frecuentes en lactantes* (v. capítulo 11). A nivel arquitectural no se distinguen de los descritos en adultos. Se pueden encontrar angiomas cavernosos y capilares, aunque estos últimos suelen ser más celulares que en adultos, un rasgo que los hace innecesariamente preocupantes. En los niños, la mayoría afectan a la piel, sobre todo la cara y el cuero cabelludo, donde dan lugar a masas rojo-azuladas planas o elevadas e irregulares; algunas de las lesiones planas más extensas (que algunos autores consideran ectasias vasculares) se llaman *manchas en vino de Oporto*. Los hemangiomas pueden aumentar de tamaño al hacerlo el niño, pero en muchos casos experimentan una regresión espontánea (fig. 10-22). Además de su importancia estética, algunos pueden representar una característica del síndrome hereditario llamado enfermedad de Von Hippel Lindau (v. capítulo 28). Un subgrupo de hemangiomas cavernosos del SNC puede tener una transmisión familiar; en estas familias se describen mutaciones de uno de los tres genes de las *malformaciones cerebrales cavernosas* (CCM).

Tumores linfáticos. Existen diversas lesiones de origen linfático. Algunas de ellas, *linfangiomas*, son hamartomatosas o neoplásicas, mientras que otras parecen corresponder a dilataciones anormales de conductos linfáticos preexistentes que se llaman *linfangiectasias*. Los *linfangiomas* suelen mostrar espacios quísticos y cavernosos. Las lesiones de este tipo pueden afectar a la piel, aunque con más frecuencia se localizan en las regiones profundas del cuello, axila, mediastino, tejidos retroperitoneales y otras localizaciones. Aunque a nivel histológico son benignos, suelen aumentar de tamaño tras el nacimiento por acumulación de líquido y gemación de los espacios preexistentes. De este modo pueden rodear estructuras vitales, como las mediastínicas o los troncos nerviosos de la axila y causar problemas clínicos. Por el contrario, las *linfangiectasias* suelen manifestarse con edema difuso de una parte o de toda una extremidad; se produce una deformidad notable por los linfáticos dilatados y esponjosos del tejido subcutáneo y más profundo. La lesión no es progresiva y no supera su localización original, pero genera problemas estéticos, que resultan difíciles de corregir de forma quirúrgica.

Tumores fibrosos. Los tumores fibrosos de lactantes y niños van desde proliferaciones poco celulares de células fusiformes (que se conocen como *fibromatosis*) a lesiones muy celulares, que no se pueden diferenciar de los fibrosarcomas de adultos (los denominados *fibrosarcomas congénitos de la lactancia*). La conducta biológica no se puede predecir en función meramente de la histología, porque a pesar de su similitud histológica con los fibrosarcomas del adulto, las variantes congénitas del lactante de estos tumores muestran un pronóstico excelente. *Se ha descrito una translocación cromosómica característica t(12;15)(p13;q25) en los fibrosarcomas congénitos del lactante, que determina la generación de un transcrito de fusión ETV6-NTRK3.* El producto normal del gen *ETV6* es un factor de transcripción, mientras que el producto del gen *NTRK3* (llamado también TRKC) es una tirosina cinasa. Igual que sucede con otras proteínas de fusión con actividad tirosina cinasa presentes en los tumores humanos, ETV6-TRKC se activa de forma constitutiva y estimula la transmisión de señales a través del oncogén RAS y la vía de transmisión de señales PI-3K/AKT (v. capítulo 7). El transcrito de fusión ETV6-NTRK3 es único de los fibrosarcomas del lactante y se convierte en una herramienta útil para el diagnóstico.

Teratomas. Los teratomas demuestran la relación entre la madurez histológica y el comportamiento biológico. Pueden ser lesiones quísticas maduras benignas y bien diferenciadas (teratomas maduros) o lesiones de potencial maligno indeterminado (teratomas inmaduros) e incluso teratomas francamente malignos (en general se mezclan con otro componente de tumor de células germinales, como el tumor del seno endodérmico) (v. capítulo 21). Muestran dos picos de incidencia, el primero hacia los 2 años de edad y el segundo al final de la adolescencia o los primeros años adultos. El primero de los picos son neoplasias congénitas, mientras que las lesiones más tardías también pueden tener un origen prenatal, pero crecen más lentas. Los *teratomas sacrococcígeos* son los teratomas más frecuentes en la infancia y representan un 40% de los casos o más (fig. 10-23). Se describen con una frecuencia de 1 por cada 20.000-40.000 nacidos vivos y afectan cuatro veces más a niñas que a niños. Dado el solapamiento de los mecanismos responsables de la teratogenia y la oncogenia, resulta interesante destacar que un 10% de los teratomas sacrococcígeos se asocian a malformaciones congénitas, principalmente en el intestino posterior o la región de la cloaca o bien defectos en la línea media (p. ej., meningocele o espina bífida), que no se consideran consecuencia de los efectos locales del tumor. Un 75% aproximadamente de estos tumores son teratomas maduros y un 12% son malignos y mortales. El resto corresponden



Figura 10-23 Teratoma sacrococcígeo. Obsérvese el tamaño de la lesión comparado con el mortinato.

a teratomas inmaduros; la capacidad maligna se correlaciona con la cantidad de tejido inmaduro, que en general se corresponden con elementos neuroepiteliales inmaduros. La mayoría de los teratomas benignos afectan a lactantes pequeños (< 4 meses), mientras que los niños con tumores malignos son más mayores. Otras localizaciones de los teratomas en la infancia incluyen testículos (v. capítulo 21), ovarios (v. capítulo 22) y diversas localizaciones a lo largo de la línea media, como mediastino, retroperitoneo y cabeza y cuello.

Tumores malignos

Los cánceres de lactantes y niños son distintos a nivel biológico e histológico de los equivalentes adultos. Las principales diferencias son las siguientes, algunas ya comentadas:

- Incidencia y tipo de tumor.
- Demostración relativamente frecuente de una relación estrecha entre una alteración del desarrollo (teratogenia) y la inducción del tumor (oncogenia).
- Prevalencia de alteraciones genéticas o familiares de base de forma espontánea.
- Tendencia de los tumores malignos neonatales y fetales a regresar de forma diferenciada espontáneamente.
- Mejora de la supervivencia o curación de los tumores infantiles, de forma que actualmente se está dirigiendo más atención a reducir los efectos adversos tardíos de la quimioterapia o la radioterapia en los supervivientes, incluidas las segundas neoplasias malignas.

Incidencia y tipos. Los cánceres más frecuentes durante la infancia se originan en el sistema hematopoyético, el tejido nervioso (tanto sistema nervioso central como simpático, médula suprarrenal y retina), las partes blandas, huesos y riñones. Esta distribución contrasta mucho con los adultos, en los que la piel, la mama, el pulmón, la próstata y el colon son los orígenes más frecuentes de los tumores.

Las neoplasias que muestran un pico de incidencia definido en niños menores de 10 años incluyen: 1) leucemias (sobre todo la leucemia linfoblástica aguda); 2) neuroblastoma; 3) tumor de Wilms; 4) hepatoblastoma; 5) retinoblastoma; 6) rabdomiosarcoma; 7) teratoma; 8) sarcoma de Ewing y neoplasias de la fosa posterior; principalmente; 9) astrocitoma juvenil; 10) meduloblastoma, y 11) ependimoma. Otros tipos de cáncer son frecuentes en la infancia, pero no muestran este llamativo pico precoz. La distribución aproximada de estos tumores por edades se recoge en la tabla 10-7. Dentro de todos estos tipos, la leucemia por sí sola es responsable de más muertes en pacientes menores de 15 años que todos los demás tumores juntos.

A nivel histológico, muchas de las neoplasias pediátricas malignas no hematopoyéticas son únicas. En general suelen tener un aspecto no diferenciado más primitivo *(embrionario)*, con frecuencia se caracterizan por láminas de células con núcleos pequeños redondeados y con frecuencia muestran rasgos de organogenia específica del lugar de origen del tumor. Esta última característica determina que muchos de estos tumores reciban un nombre que incluye el sufijo *-blastoma,* como por ejemplo nefroblastoma (tumor de Wilms), hepatoblastoma o neuroblastoma. Dado su aspecto histológico primitivo, muchos de los tumores de la infancia se han llamado de forma conjunta *tumores de células azules redondas y pequeñas*. El diagnóstico diferencial de este conjunto de lesiones incluye neuroblastoma, tumor de Wilms, linfoma (v. capítulo 13), rabdomiosarcoma (v. capítulo 27), sarcoma de Ewing/tumor neuroectodérmico primitivo (v. capítulo 26), meduloblastoma (v. capítulo 28) y retinoblastoma (v. capítulo 29). Cuando se conoce el sitio de origen anatómico, el diagnóstico se puede realizar con criterios puramente histológicos. En ocasiones se necesita una combinación de estudios cromosómicos, técnicas de inmunoperoxidasa o microscopia electrónica. Dos tumores de este grupo resultan especialmente demostrativos y se comentan a continuación: los tumores neuroblásticos, sobre todo el neuroblastoma, y el tumor de Wilms. Los demás tumores se analizan en los correspondientes capítulos dedicados a los órganos concretos.

Tumores neuroblásticos

El término tumor neuroblástico alude a tumores de los ganglios simpáticos y la médula suprarrenal, derivados de las células primordiales de la cresta neural que residen en estas localizaciones. En su conjunto, los tumores neuroblásticos comparten algunos rasgos, como la *diferenciación espontánea o inducida por el tratamiento de los neuroblastos primitivos a elementos maduros, la regresión espontánea y una amplia gama de comportamientos clínicos y pronóstico,* que refleja con frecuencia el grado de diferenciación histológica. El neuroblastoma es el más importante de este grupo. Se trata del tumor sólido extracraneal más frecuente en niños y del tumor más diagnosticado en la lactancia. La prevalencia aproximada es de un caso

Tabla 10-7 Neoplasias malignas frecuentes en la lactancia y la infancia

0-4 años	5-9 años	10-14 años
Leucemia	Leucemia	
Retinoblastoma	Retinoblastoma	
Neuroblastoma	Neuroblastoma	
Tumor de Wilms		
Hepatoblastoma	Hepatocarcinoma	Hepatocarcinoma
Sarcoma de partes blandas (sobre todo rabdomiosarcoma)	Sarcoma de partes blandas	Sarcoma de partes blandas
Teratomas		
Tumores del sistema nervioso central	Tumores del sistema nervioso central Sarcoma de Ewing Linfoma	Osteosarcoma Carcinoma de tiroides Enfermedad de Hodgkin

por cada 7.000 nacidos vivos y se diagnostican unos 700 casos anuales en EE. UU. La mediana de edad en el momento del diagnóstico son 18 meses y un 40% de los casos se diagnostican en lactantes. La mayoría de los neuroblastomas son esporádicos, pero un 1-2% son familiares y, en este caso, las neoplasias pueden afectar a ambas suprarrenales o a múltiples órganos autónomos primarios. Las mutaciones en línea germinal del gen de la *cinasa del linfoma anaplásico (ALK)* (v. capítulo 13) se han identificado recientemente como una causa fundamental de la predisposición familiar al neuroblastoma. Las mutaciones somáticas con ganancia de función de *ALK* se observan también en menos del 10% de los neuroblastomas esporádicos. Se considera que los tumores que portan mutaciones de *ALK* en línea germinal o a nivel somático pueden tratarse con inhibidores de moléculas pequeñas dirigidos contra la actividad de esta cinasa.

A pesar de los notables progresos conseguidos en el tratamiento de estos tumores, el pronóstico a largo plazo de los subgrupos de alto riesgo sigue siendo moderadamente malo, con supervivencias a los 5 años alrededor del 40%. Como se comenta más tarde, la edad y el estadio tienen una importante influencia sobre el pronóstico y, en general, los niños menores de 18 meses, suelen tener un pronóstico significativamente mejor que los niños mayores para la misma carga tumoral.



Figura 10-24 Neuroblastoma suprarrenal en un niño de 6 meses. El tumor hemorrágico y encapsulado de forma parcial ha desplazado al riñón izquierdo operado y está comprimiendo la aorta y la arteria renal izquierda. (Por cortesía del Dr. Arthur Weinberg, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, Texas.)

MORFOLOGÍA

En la infancia un 40% de los neuroblastomas se originan en la médula suprarrenal. El resto pueden localizarse en cualquier punto de la cadena simpática, destacando como localizaciones más habituales la región paravertebral del abdomen (25%) y el mediastino posterior (15%). Los tumores se pueden originar en otras muchas localizaciones, como la pelvis, el cuello y dentro del encéfalo (neuroblastomas cerebrales).

El tamaño de los neuroblastomas oscila desde nódulos diminutos (las denominadas **lesiones *in situ***) a grandes masas que pueden superar un kilogramo de peso (fig. 10-24). Se describe que los neuroblastomas *in situ* son 40 veces más frecuentes que los tumores clínicamente evidentes. La mayoría de estos tumores silentes regresan de forma espontánea, dejando en el adulto un foco de calcificación o fibrosis; esto ha llevado a algunos autores a cuestionarse la significación neoplásica de estas lesiones *in situ* y a recomendar llamarlas malformaciones del desarrollo («restos»).

Algunos neuroblastomas están bien delimitados por una seudocápsula fibrosa, mientras que otros son más infiltrantes y crecen invadiendo las estructuras vecinas, como los riñones, la vena renal y la vena cava e incluso rodeando la aorta. Al corte corresponden a un tejido grisáceo oscuro blando. Los tumores más grandes muestran focos de necrosis, ablandamiento quístico y hemorragia. En ocasiones se pueden palpar focos de calcificación intratumoral puntiformes.

Histológicamente, los neuroblastomas clásicos están constituidos por células de aspecto primitivo pequeñas de núcleos oscuros, con escaso citoplasma y límites mal definidos, que crecen formando láminas sólidas. Puede resultar difícil distinguir estos tumores a nivel morfológico de otros tumores de células redondas azules y pequeñas. Pueden observarse llamativos fenómenos de degradación nuclear («cariorrexis») y mucho pleomorfismo y mitosis. En el fondo del tumor se suele encontrar un material eosinófilo claro fibrilar **(neuropilo),** que se corresponde con las prolongaciones neuríticas de los neuroblastos primitivos. Es típico encontrar rosetas **(seudorrosetas de Homer-Wright)** en las que las células tumorales se disponen de forma concéntrica alrededor de un espacio central relleno de neuropilo (fig. 10-25). Otros rasgos útiles incluyen la positividad de los marcadores inmunohistoquímicos para la enolasa neuronal específica y la demostración ultraestructural en el citoplasma de gránulos de secreción,

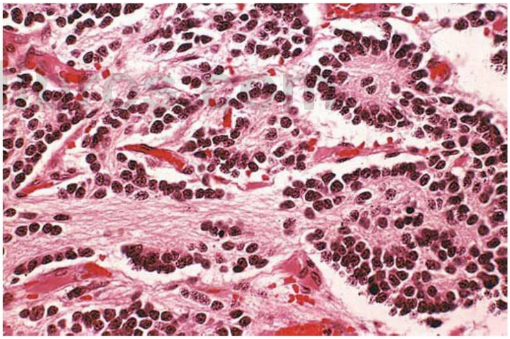


Figura 10-25 Neuroblastoma suprarrenal. Este tumor está constituido por células pequeñas inmersas en una matriz finamente fibrilar.

pequeños y rodeados de membrana, que contienen catecolaminas; estos últimos contienen núcleos densos centrales característicos rodeados de un halo periférico (gránulos de centro denso). Algunas neoplasias pueden mostrar signos de maduración, espontánea o inducida por el tratamiento. Las células grandes que tienen citoplasma más abundante, núcleos vesiculosos grandes y llamativo nucléolo se corresponden con las *células ganglionares* en diversos estadios de maduración y se pueden encontrar en los tumores mezcladas con los neuroblastos primitivos **(ganglioneuroblastoma).** Las lesiones todavía mejor diferenciadas contienen muchas más células grandes que se parecen a las células ganglionares maduras y con persistencia de pocos o ningún neuroblasto residual; estas neoplasias se pueden llamar **ganglioneuromas** (fig. 10-26). La maduración de los neuroblastos a células ganglionares se suele asociar a la aparición de **células de Schwann.** De hecho, la existencia del denominado estroma schwanniano constituido por fascículos ordenados de prolongaciones neuríticas, células de Schwann maduras y fibroblastos es un requisito

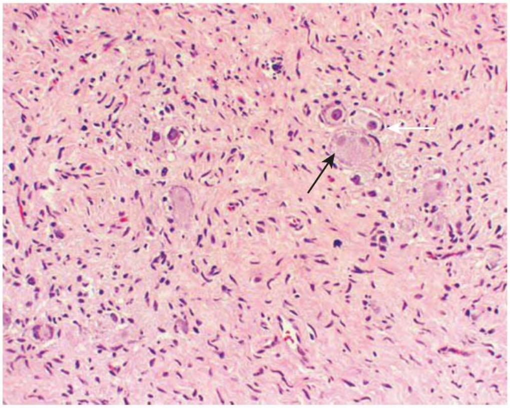


Figura 10-26 Los ganglioneuromas originados a partir de la maduración espontánea o inducida por el tratamiento de los neuroblastomas se caracterizan por agregados de células grandes de núcleos vesiculosos con abundante citoplasma eosinófilo, que se corresponden con células ganglionares neoplásicas *(flecha).* Existen células de Schwann fusiformes en el estroma de fondo.

histológico para poder llamar a un tumor ganglioneuroblastoma o ganglioneuroma; las células ganglionares aisladas no son un criterio suficiente de maduración. El origen de las células de Schwann en los neuroblastomas sigue siendo tema de discusión; algunos investigadores consideran que se trata de una población reactiva reclutada por las células tumorales. Sin embargo, estudios con técnicas de microdisección han demostrado que las células de Schwann albergan al menos un subgrupo de las alteraciones genéticas presentes en los neuroblastos, de forma que se consideran parte de la colona maligna. Independientemente de la histogenia, la demostración de estroma schwanniano resulta esencial, dado que su presencia se asocia a un **pronóstico favorable** (tabla 10-8).

Las metástasis, cuando se producen, aparecen de forma precoz y extensa. Además de la infiltración local y la afectación ganglionar, se observa una notable tendencia a diseminarse por vía hematógena para afectar al hígado, los pulmones, la médula ósea y los huesos.

Estadificación. A continuación se describe el International Neuroblastoma Staging System, que es el sistema de estadificación más empleado en todo el mundo:

- **Estadio 1:** tumor localizado con resección macroscópicamente completa asociada o no a enfermedad residual microscópica; ganglios ipsolaterales representativos no adheridos al tumor sin afectación tumoral (los ganglios adheridos al tumor primario pueden contener tumor).
- **Estadio 2A:** tumor localizado con resección macroscópicamente incompleta; ganglios ipsolaterales no adheridos representativos negativos para células tumorales en el estudio histológico.
- **Estadio 2B:** tumor localizado con o sin resección macroscópicamente completa; presencia de afectación ganglionar en ganglios ipsolaterales adherentes; aumento de tamaño de los ganglios contralaterales, pero sin evidencia histológica de afectación tumoral.
- **Estadio 3:** tumor unilateral no resecable, que infiltra la línea media con o sin afectación de ganglios regionales; o tumor unilateral localizado con afectación de ganglios linfáticos regionales contralaterales.
- **Estadio 4:** cualquier tumor primario que afecta a ganglios linfáticos alejados, hueso, médula ósea, hígado, piel y/u otros órganos *(salvo los que definen el estadio 4S).*
- **Estadio 4S** («S» = especial): tumor primario localizado (según se define para los estadios 1, 2A o 2B) con diseminación limitada a la piel, hígado y/o médula ósea; *el estadio 4S se limita a lactantes menores de 1 año.*

Por desgracia, la mayoría de los niños (60-80%) se presentan con tumores en estadios 3 o 4 y solo un 20-40% de ellos presentan tumores en estadio 1, 2A, 2B o 4S. El sistema de estadificación resulta esencial para determinar el pronóstico.

Evolución clínica y criterios de pronóstico. En los niños pequeños (menores de 2 años) los neuroblastomas suelen manifestarse como grandes masas abdominales, fiebre y posible adelgazamiento. En niños mayores pueden pasar desapercibidos hasta que las metástasis producen clínica, como dolor óseo, síntomas respiratorios o molestias digestivas. Los neuroblastomas pueden producir metástasis extensas por vía hematógena o linfática, que suelen afectar a los pulmones, hígado, huesos y médula ósea. Pueden aparecer proptosis o equimosis, debido a la propagación de la región periorbitaria, un lugar frecuente de metástasis. Puede observarse una disfunción vesical o intestinal en los neuroblastomas paravertebrales, que atrapan los nervios. En los neonatos, un neuroblastoma diseminado puede manifestarse con múltiples metástasis cutáneas que producen una decoloración azul de la piel (lo que ha motivado el desafortunado nombre de *«bebé en magdalena de arándanos»*). *Un 90% de los neuroblastomas, sea cual sea su localización, producen catecolaminas* (igual que los feocromocitomas), que son esenciales para el diagnóstico (p. ej., aumento de las concentraciones sanguíneas de catecolaminas o urinarias de los metabolitos ácido vainillilmandélico [AVM] y ácido homovainíllico [AHV]). A pesar de la pro-

Tabla 10-8 Factores pronósticos en los neuroblastomas

Variable	Favorable	Desfavorable
Estadio*	Estadios 1, 2A, 2B, 4S	Estadios 3, 4
Edad*	< 18 meses	> 18 meses
Histología*		
Evidencia de estroma schwanniano y diferenciación gangliocítica†	Presente	Ausente
Índice mitosis-cariorrexis‡	< 200/5.000 células	> 200/5.000 células
Ploidía del ADN*	Hiperploidías (ganancias cromosómicas completas)	Casi diploides (pérdidas cromosómicas segmentarias; cromotripsia)
*N-MYC**	No amplificado	Amplificado
Pérdida del cromosoma 1p	Ausente	Presente
Pérdida del cromosoma 11q	Ausente	Presente
Expresión de TRKA	Presente	Ausente
Expresión de TRKB	Ausente	Presente
Mutaciones de genes de neuritogenia	Ausente	Presente

*Se trata de los parámetros más empleados en clínica para valorar el pronóstico y estratificar el riesgo.
†No es solo la presencia de estroma schwanniano la que define una histología favorable, sino también la cantidad. Se necesita al menos un *50% o más de estroma schwanniano* para poder clasificar un tumor como ganglioneuroblastoma o ganglioneuroma.
‡El índice mitosis-cariorrexis (IMC) se define como el número de células en mitosis o cariorrexis por cada 5.000 células tumorales en focos elegidos al azar.

ducción de catecolaminas, la hipertensión es mucho menos frecuente en este tipo de tumores que en los feocromocitomas (v. capítulo 24). Los ganglioneuromas, a diferencia de su equivalente maligno, suelen producir masas asintomáticas o síntomas secundarios a compresión.

La evolución de los neuroblastomas es muy variable. Se han descrito varios factores clínicos, histopatológicos, moleculares y bioquímicos que influyen en el pronóstico (v. tabla 10-8); según los factores pronósticos presentes en un paciente determinado, se clasifica como de riesgo «bajo», «intermedio» o «alto». Las mejoras del tratamiento han permitido conseguir supervivencias a largo plazo superiores al 90% en los dos primeros grupos, que contrastan con menos del 50% en los pacientes de alto riesgo. Los factores pronósticos más importantes son:

- *La edad y el estadio son los determinantes más importantes del pronóstico.* Los neuroblastomas en estadios 1, 2A o 2B suelen tener un pronóstico excelente, independientemente de la edad (tumores de riesgo «bajo» o «intermedio»); la única excepción importante a esta regla son los tumores que presentan amplificación del oncogén *N-MYC.* Los lactantes con tumores primarios localizados y extensas metástasis hepáticas, medulares y cutáneas (estadio 4S) son un subtipo especial, porque en ellos no es raro que la enfermedad sufra una regresión espontánea. La base biológica de esta conducta favorable no está clara. *La edad de 18 meses se ha definido como el punto crítico de dicotomía en el pronóstico.* Los niños menores de 18 meses, y sobre todo los menores de 12 meses, muestran un excelente pronóstico, independientemente del estadio del tumor, mientras que los mayores de 18 meses se incluyen dentro de la categoría de «riesgo intermedio» como mínimo y los pacientes con tumores en estadios más avanzados o que tienen factores pronósticos desfavorables, como la amplificación de *N-MYC* en las células neoplásicas, se pueden considerar ya de «riesgo alto».
- *La morfología* es un factor pronóstico independiente en los tumores neuroblásticos. Recientemente se ha planteado una clasificación morfológica vinculada con la edad de estos tumores, que los divide en subtipos histológicos *favorables y desfavorables.* La tabla 10-8 recoge las características morfológicas con repercusión pronóstica.
- *La amplificación del oncogén* N-MYC *en los neuroblastomas es una alteración molecular que posiblemente influye de forma esencial en el pronóstico,* sobre todo cuando se produce en tumores que deberían tener un pronóstico favorable por sus otros rasgos. La existencia de amplificación de *N-MYC* condiciona que el tumor sea de «alto riesgo», independientemente de la edad, la histología o el estadio. *N-MYC* se localiza en el brazo corto distal del cromosoma 2 (2q23-p24). La amplificación de *N-MYC* no se manifiesta a nivel del cariotipo en el sitio residente 2p23-p24, sino que produce cromosomas dobles diminutos extracromosómicos o regiones de tinción homogénea en otros cromosomas (fig. 10-27). Se encuentra amplificación de *N-MYC* en un 20-30% de los tumores primarios, la mayoría de los cuales se manifiestan como una enfermedad en estadios avanzados y el grado de amplificación se correlaciona con un peor pronóstico. En este momento la amplificación de *N-MYC* es la alteración genética más importante empleada para la estratificación del riesgo en los tumores neuroblásticos (v. más adelante).
- La *ploidía* de las células tumorales se correlaciona con el pronóstico en niños menores de 2 años, pero pierde su significación pronóstica independiente en niños mayores. En sentido amplio es posible dividir los neuroblastomas en dos grandes grupos: *tumores casi diploides* e *hiperdiploides (ganancias cromosómicas completas),* asociándose estos últimos a mejor pronóstico. Se ha postulado que los neuroblastomas con hiperdiploidía tienen un defecto subyacente en la maquinaria mitótica, que determina falta de separación de los cromosomas y ganancias cromosómicas completas, pero que sus cariotipos son relativamente banales. Por el contrario, los tumores casi diploides, de comportamiento más agresivo, presentan inestabilidad generalizada del genoma con múltiples aberraciones cromosómicas segmentarias, que dan lugar a un cariotipo complejo, con implicaciones de mal pronóstico. Una peculiar forma de aberración cromosómica recientemente descrita en los neuroblastomas agresivos es la *cromotripsia* (v. capítulo 7), que conlleva fragmentación de un segmen-

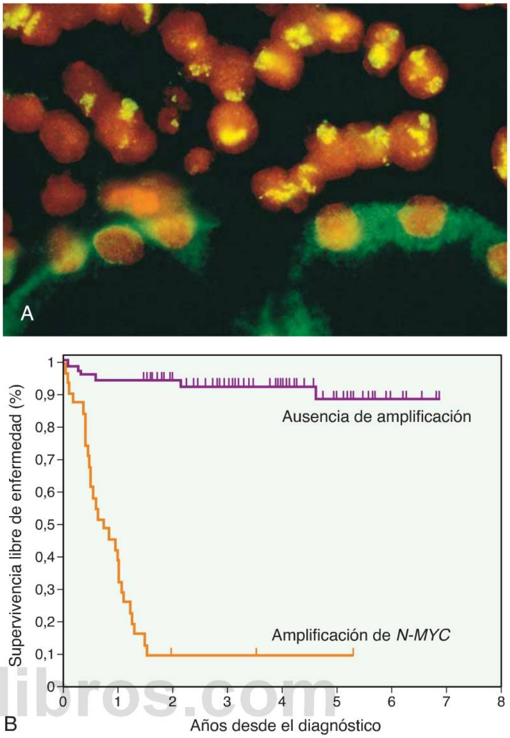


Figura 10-27 A. Hibridación *in situ* fluorescente usando una sonda cósmida marcada con fluoresceína de *N-myc* sobre un corte de tejido. Obsérvense las células del neuroblastoma en la mitad superior de la fotografía con extensas áreas de tinción *(verde-amarillo);* esta tinción se corresponde con *N-MYC* amplificado en forma de regiones que se tiñen de forma homogénea. Las células epiteliales tubulares renales de la mitad inferior de la fotografía no muestran tinción nuclear pero sí una tinción citoplásmica de fondo *(verde).* **B.** Curva de supervivencia de Kaplan-Meier para los lactantes menores de 1 año con neuroblastoma metastásico. La supervivencia libre de enfermedad a los 3 años de los lactantes cuyos tumores no tenían amplificación de *N-MYC* fue del 93%, mientras que la de los niños con amplificación de *N-MYC* fue solo del 10%. (**A,** por cortesía del Dr. Timothy Triche, Children's Hospital, Los Angeles, Calif. **B,** reproducido con autorización de Brodeur GM: Neuroblastoma: biological insights into a clinical enigma. Nat Rev Cancer 3:203-216; 2003.)

to cromosómico seguida de ensamblaje aleatorio de los fragmentos. En un subgrupo de neuroblastomas, la cromotripsia induce, en ocasiones, amplificación de *N-MYC* u otros oncogenes, o bien pérdida de *loci* supresores tumorales.

Aunque los criterios «clave» empleados para la estratificación formal del riesgo y la toma de decisiones terapéuticas son la *edad, el estadio, el estado de N-MYC, el tipo histológico* y la *ploidía del ADN,* se han descrito algunas variables moleculares más con significado pronóstico. Dentro de ellas destacan:

- *Deleción hemicigótica del brazo corto distal del cromosoma 1* en la región de la nada p36, que se ha encontrado en 25-35% de los tumores primarios. La pérdida de 1p36 en los neuroblastomas muestra una correlación importante con la amplificación de *N-MYC* y también se asocia a una enfermedad en estadio avanzado y un mayor riesgo de recaída de la enfermedad en tumores localizados. *La pérdida hemicigótica del material genético del cromosoma 11q* es otro factor pronóstico adverso y puede ser la deleción más frecuente en los neuroblastomas.
- *La expresión de receptores específicos para la neurotrofina* es otro marcador pronóstico en neuroblastoma. Los receptores de neurotrofina son una familia de receptores de tirosina cinasa, sobre todo TrkA, TrkB y TrkC (llamados también NTRK3; v. anteriormente), que regulan el crecimiento, la supervivencia y la diferenciación de las células neurales. La elevada expresión de TrkA se asocia a un buen pronóstico en neuroblastomas y suele indicar tumores de bajo estadio, sin amplificación de *N-MYC* y que afectan a pacientes más jóvenes. Por el contrario, el aumento de la expresión de TrkB se asocia a unas características biológicas desfavorables, como amplificación de *N-MYC* y estadios más altos del proceso.
- Por último, la aplicación de técnicas de secuenciación de última generación para descifrar el genoma del neuroblastoma ha identificado mutaciones recurrentes en genes cuyos productos están implicados en la *neuritogenia* (un proceso de la diferenciación neuronal que comprende el desarrollo de neuritas, que posteriormente dan lugar a la formación de axones). Entre los ejemplos de genes mutados que forman parte de esta clase funcional se cuentan el de la *alfa talasemia/retraso mental*, el *ligado al cromosoma X (ATRX)* y el del *receptor de tipo D proteína tirosina fosfatasa (PTPRD)*. Las mutaciones de los genes asociados a la neuritogenia estaban presentes en los neuroblastomas avanzados, más agresivos (incluidos los desarrollados en ausencia de amplificación de *N-MYC*). Se cree que estas alteraciones producen efectos en la diferenciación neuronal en las células neoplásicas, tomando, probablemente, como base su histología mal diferenciada.

Aunque el comentario detallado sobre las opciones terapéuticas en los neuroblastomas se sale del objetivo de esta obra, se van a mencionar de forma breve dos opciones experimentales prometedoras. La primera es el uso de retinoides como tratamiento complementario para inducir la diferenciación de los neuroblastomas. Recuerde que la vía del ácido retinoico desempeña un papel esencial en la diferenciación celular durante la embriogenia. La segunda se centra en los tumores que albergan mutaciones del *ALK* activadoras, ya que son objetivo potencial de los inhibidores dirigidos de la cinasa codificada; estos agentes están siendo actualmente estudiados en ensayos clínicos.

Por último, vamos a mencionar la situación actual de los programas para la detección selectiva de los neuroblastomas. Dado que la inmensa mayoría de estos tumores liberan catecolaminas hacia la circulación, la detección de sus metabolitos en la orina (AVM y AHV) en principio podría servir para la detección selectiva de tumores asintomáticos en niños. Sin embargo, dos amplios estudios realizados en Europa y Norteamérica no han conseguido demostrar que la mortalidad mejore al realizar esta detección selectiva de base poblacional, porque la mayoría de los tumores detectados tienen características biológicas favorables. Por tanto, en este momento no se plantea la realización de programas de detección selectiva de base comunitaria para los neuroblastomas.

Tumor de Wilms

El tumor de Wilms afecta aproximadamente a uno de cada 10.000 niños en EE. UU., lo que le hace el tumor renal primario más frecuente en la infancia y el cuarto tumor maligno pediátrico más frecuente en este país. La incidencia máxima de tumor de Wilms se produce a los 2-5 años de edad y un 95% de los casos se producen antes de los 10 años. Un 5-10% de los tumores de Wilms afectan a los dos riñones, de forma simultánea *(sincrónica)* o uno después de otro *(metacrónica).* Los tumores de Wilms bilaterales aparecen a una edad mediana 10 meses menor que los tumores limitados a un solo riñón y se asume que estos pacientes son portadores de una mutación en la línea germinal para uno de los genes predisponentes al tumor de Wilms (v. más adelante). La biología de este tumor ilustra varios aspectos importantes de las neoplasias infantiles, como la relación entre *malformaciones y neoplasias,* las similitudes histológicas entre *organogenia* y *oncogenia,* la *teoría de los dos golpes* para los genes supresores de tumores recesivos (v. capítulo 7), la importancia de las *lesiones premalignas,* y quizá –y de forma más importante– la posibilidad de modificar el pronóstico y la evolución de forma muy notable mediante un *uso juicioso de las distintas opciones terapéuticas.* Las mejoras en las frecuencias de curación del tumor de Wilms (desde 30% hace unos pocos años a aproximadamente 90% actualmente) suponen uno de los mayores éxitos en la oncología pediátrica.

Patogenia y genética. *El riesgo de tumor de Wilms aumenta con al menos tres grupos reconocibles de malformaciones genéticas, que se vinculan con distintos* loci *cromosómicos.* Aunque los tumores de Wilms originados sobre esta base suponen no más del 10% de los casos, estos *tumores sindrómicos* han aportado información importante sobre la biología de estas neoplasias.

- El primer grupo de pacientes sufre el *síndrome WAGR,* que se caracteriza por tumor de Wilms, aniridia, malformaciones genitales y retraso mental. El riesgo de desarrollar tumor de Wilms a lo largo de la vida es de aproximadamente el 33%. Los individuos con síndrome WAGR son portadores de deleciones constitucionales (en la línea germinal) de 11p13. Los estudios realizados en estos pacientes permitieron identificar el primer gen asociado al tumor de Wilms, el *WT1,* y un gen autosómico dominante delecionado contiguo para la aniridia, *PAX6,* localizados ambos en el cromosoma 11p13. Los pacientes con deleciones limitadas a *PAX6,* pero que conservan una función normal de *WT1,* desarrollan una aniridia esporádica, pero *no* presentan un aumento del riesgo de tumores de Wilms. La presencia de deleciones de *WT1* en la línea germinal en el síndrome WAGR supone el «primer golpe»; el desarrollo de un tumor de Wilms en estos pacientes se correlaciona a

menudo con la aparición de una mutación de la pauta de lectura o sin sentido en el segundo alelo de *WT1* («segundo golpe»).

- Un segundo grupo de pacientes con un riesgo significativamente superior de tumor de Wilms (~90%) padecen el *síndrome de Denys-Drash*, que se caracteriza por *disgenesia gonadal* (seudohermafroditismo masculino) y una *nefropatía de inicio precoz* que produce fracaso renal. La lesión glomerular típica de estos enfermos es una *esclerosis mesangial difusa* (v. capítulo 20). Igual que sucede a los pacientes con WAGR, en estos enfermos también se demuestran alteraciones en la línea germinal de *WT1*. Sin embargo, en los pacientes con síndrome de Denys-Drash, la alteración genética es una *mutación sin sentido dominante negativa* en la región del dedo de cinc de la proteína WT1 que afecta a su capacidad de unirse al ADN. Esta mutación interfiere con la función del alelo de tipo salvaje residual, aunque curiosamente solo es capaz de producir alteraciones genitourinarias, pero no tumores. La aparición de tumores de Wilms en el síndrome de Denys-Drash se relaciona con una inactivación de los dos alelos de *WT1*. Además de tumores de Wilms estos pacientes tienen riesgo aumentado de desarrollar tumores de células germinales llamados *gonadoblastomas* (v. capítulo 21), casi con certeza como consecuencia de las alteraciones en el desarrollo gonadal normal.

  WT1 codifica un factor de transcripción que se une al ADN y se expresa en diversos tejidos, incluidos el riñón y las gónadas, durante la embriogenia. La proteína WT1 resulta esencial para el desarrollo gonadal y renal normal. WT1 se liga a múltiples parejas y su elección puede condicionar que WT1 se comporte como un activador o represor de la transcripción en un contexto celular determinado. Se han identificado numerosas dianas transcripcionales de WT1, entre ellas los genes que codifican proteínas glomerulares específicas de podocitos y proteínas implicadas en la inducción de la diferenciación renal. A pesar de la importancia de *WT1* para la nefrogenia y su indudable papel como gen supresor de tumores, solo un 10% de los pacientes con tumores de Wilms *esporádicos* (no sindrómicos) muestran mutaciones de este gen, lo que sugiere que la mayoría de estos tumores se deben a mutaciones en otros genes.

- Un tercer grupo que tiene un proceso diferente a nivel clínico de los dos grupos anteriores de pacientes, pero que también presenta un riesgo aumentado de sufrir tumor de Wilms, es el *síndrome de Beckwith-Wiedemann* (SBW), caracterizado por hipertrofia de los órganos corporales (organomegalia), macroglosia, hemihipertrofia, onfalocele y células de tamaño anormalmente grande en la corteza suprarrenal (citomegalia suprarrenal). El SBW ha servido como un modelo para el mecanismo no clásico de la carcinogenia en humanos: la *impronta genética* (v. capítulo 5). La región cromosómica implicada en el SBW se ha localizado en la banda 11p15.5 («WT2»), distal al *locus* de *WT1*. En esta región se incluyen múltiples genes que normalmente se expresan a partir de solo uno de los alelos parentales con silenciamiento en la transcripción (es decir, impronta) del homólogo del otro padre mediante metilación de su región promotora. A diferencia de los síndromes WAGR o de Denys-Drash, la base genética del SBW es mucho más heterogénea dado que no se afecta un único gen 11p15.5 en todos los casos. Además, el fenotipo del SBW, incluida la predisposición a la carcinogenia, viene determinado por las alteraciones concretas de la impronta de «WT2». Uno de los genes de esta región, el factor de crecimiento insulínico 2 *(IGF-2)*, se expresa normalmente solo a partir del *alelo paterno* y el alelo materno queda silenciado por impronta. En algunos tumores de Wilms se puede demostrar esta *pérdida de la impronta* (es decir, la reexpresión del alelo *IGF2* materno), que condiciona la sobreexpresión de la proteína IGF-2. En otros casos se produce una deleción selectiva del alelo materno improntado, combinada con una duplicación del alelo paterno activo a nivel de la transcripción en el tumor *(disomía paterna uniparental)*, que tiene un efecto funcional idéntico en cuanto a la sobreexpresión de IGF-2. Dado que la proteína IGF-2 es un factor de crecimiento embrionario, podría explicar las características de sobrecrecimiento observadas en el SBW y también el aumento del riesgo de tumores de Wilms en estos enfermos. De todos los genes «WT2», las alteraciones en la impronta de *IGF2* muestran la relación más potente con la predisposición a sufrir tumores en el SBW. Un subgrupo de pacientes con SBW alberga mutaciones en el regulador del ciclo celular *CDKN1C* (llamado también *p57* o *KIP2*); sin embargo, estos pacientes tienen un riesgo significativamente menor de desarrollar tumores de Wilms. Además de estos tumores, los pacientes con SBW también tienen un mayor riesgo de sufrir hepatoblastomas, pancreatoblastomas, tumores corticosuprarrenales y rabdomiosarcomas.

Estudios genéticos recientes han aclarado el papel de la β-catenina en el tumor de Wilms. Pueden recordar (v. capítulo 7) que la β-catenina forma parte de la vía de transmisión de señales *WNT (wingless)*, muy importante para el desarrollo. Se han encontrado mutaciones con ganancia de función del gen que codifica la β-catenina en un 10% de los tumores de Wilms esporádicos; se encuentra un gran solapamiento entre la existencia de mutaciones de *WT1* y β-catenina, lo que sugiere un papel sinérgico de estos acontecimientos en la génesis del tumor de Wilms.

Los *restos nefrógenos* son posibles lesiones precursoras del tumor de Wilms y se encuentran en el parénquima renal adyacente a un 25-40% de los tumores unilaterales; esta frecuencia aumenta hasta casi alcanzar el 100% en los tumores de Wilms bilaterales. En muchos casos los restos nefrógenos comparten las alteraciones genéticas del tumor de Wilms adyacente, lo que confirma su naturaleza preneoplásica. El aspecto de los restos nefrógenos varía desde masas expansivas que se parecen a los tumores de Wilms (restos hiperplásicos) a restos escleróticos constituidos principalmente por tejido fibroso con túbulos o glomérulos inmaduros mezclados. Es importante valorar la existencia de restos nefrógenos en la muestra resecada, porque estos pacientes tendrán un

MORFOLOGÍA

A nivel macroscópico, el tumor de Wilms suele causar una masa bien delimitada, grande y solitaria, aunque un 10% de los tumores son bilaterales o multicéntricos en el momento del diagnóstico. Al corte se trata de tumores grisáceos o pardos, blandos y homogéneos con ocasionales focos de necrosis, formación de quistes o hemorragia (fig. 10-28).

A nivel histológico, los tumores de Wilms se caracterizan por intentos reconocibles de imitar los distintos estadios de la nefrogenia. **La clásica combinación trifásica de células del blastema, el epitelio y el estroma aparece en la inmensa mayoría de los casos,** aunque el porcentaje de cada componente varía (fig. 10-29*A*). El componente blastematoso se caracteriza por láminas de células azules y

pequeñas con pocos rasgos definitorios. La diferenciación epitelial suele adoptar la forma de túbulos o glomérulos abortivos y la diferenciación estromal suele ser fibrocítica o mixoide, aunque tampoco es raro encontrar músculo esquelético. Es más raro encontrar otros elementos heterólogos, como epitelio escamoso o mucinoso, músculo liso, tejido adiposo, cartílago, osteoide o tejido neurógeno. Un 5% de los tumores muestran **anaplasia,** que se define por la existencia de células con núcleos hipercromáticos, grandes y pleomorfos, con mitosis anormales (fig. 10-29*B*). La presencia de anaplasia se correlaciona con la existencia de mutaciones de *TP53* y la aparición de resistencias frente a la quimioterapia. Recuerde que p53 induce señales proapoptósicas en respuesta a las lesiones del ADN (v. capítulo 7). La pérdida de la función de p53 podría explicar la relativa falta de respuesta de las células anaplásicas a la quimioterapia citotóxica.

riesgo aumentado de sufrir tumores de Wilms en el riñón contralateral y necesitan controles regulares y frecuentes durante muchos años.

Características clínicas. La mayoría de los niños con tumores de Wilms presentan una gran masa abdominal que puede ser unilateral o, cuando es muy grande, puede atravesar la línea media y extenderse hacia la pelvis. La hematuria, el dolor abdominal tras un traumatismo, la obstrucción intestinal y la presencia de hipertensión son otras formas de presentación. En un número notable de casos cuando se diagnostica el tumor por vez primera, se reconocen ya metástasis pulmonares.

Como ya se ha comentado, la mayoría de los pacientes con tumor de Wilms se pueden curar de su neoplasia. La histología anaplásica sigue siendo el factor clave de mal pronóstico. Incluso la anaplasia limitada al riñón (es decir, sin extensión extrarrenal) aumenta el riesgo de recaídas y muerte, lo que hace hincapié en la necesidad de una identificación precisa de este rasgo histológico. Los parámetros moleculares asociados a un pronóstico adverso incluyen la pérdida de material genético en los cromosomas 11q y 16q y la ganancia del cromosoma 1q en las células tumorales. Conforme ha aumentado la supervivencia de los individuos con tumor de Wilms, se ha empezado a describir un aumento del riesgo de desarrollar segundos tumores primarios, sobre todo sarcomas de partes blandas o hueso, leucemias y linfomas y carcinomas de mama. Aunque algunos de estos tumores reflejan que existen mutaciones en línea germinal para un gen de predisposición al cáncer, otros son consecuencia del tratamiento, sobre todo de la radioterapia en el lecho tumoral. Esta desafortunada aunque infrecuente evolución, ha obligado a utilizar con criterio la radioterapia en el tratamiento de este y otros tumores infantiles.

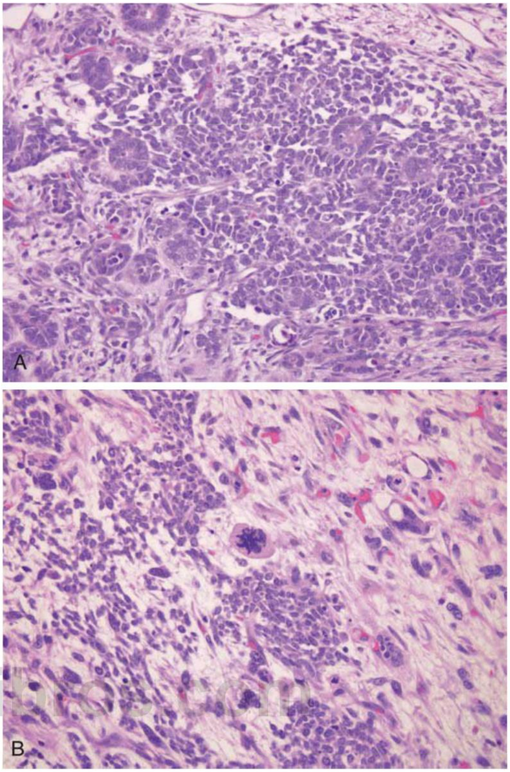


Figura 10-29 A. Tumor de Wilms con células azules densamente agregadas compatibles con un componente blastematoso y túbulos primitivos mezclados, que corresponden al componente epitelial. Aunque se observan múltiples figuras de mitosis, ninguna en este campo es atípica. **B.** En otras áreas de este tumor de Wilms se reconoció anaplasia focal, que se caracteriza por núcleos hipercromáticos y pleomorfos con mitosis anormales.

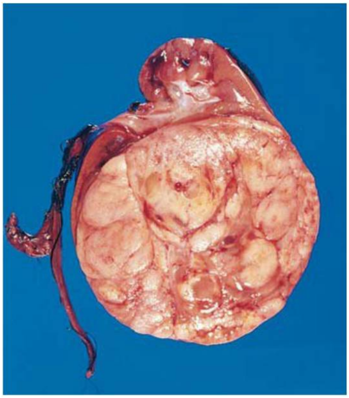


Figura 10-28 Tumor de Wilms en el polo inferior del riñón con el característico color pardo grisáceo y límites bien definidos.

LECTURAS RECOMENDADAS

Malformaciones congénitas

Bellini C, Hennekam RC: Non-immune hydrops fetalis: a short review of etiology and pathophysiology. *Am J Med Genet A* 158A:597-605, 2012. *[Revisión bien redactada sobre la hidropesía no inmunitaria que explica la mayoría de casos de hidropesía fetal en el mundo occidental.]*

de Jong EP, Walther FJ, Kroes AC, et al: Parvovirus B19 infection in pregnancy: new insights and management. *Prenat Diagn* 31:419-25, 2011. *[Revisión exhaustiva que analiza la epidemiología, la evolución natural y las complicaciones de la infección intrauterina por el parvovirus B19, además de las recomendaciones para el diagnóstico y el tratamiento.]*

Kochanek KD, Kirmeyer SE, Martin JA, et al: Annual summary of vital statistics: 2009. *Pediatrics* 129:338-48, 2012. *[Publicación actualizada de*

forma periódica de los Centers for Disease Control de EE. UU. que resume los datos estadísticos relacionados con la natalidad y la mortalidad, las malformaciones congénitas, las causas de muerte, etc.]

Fibrosis quística y errores congénitos del metabolismo

Cutting GR: Modifier genes in Mendelian disorders: the example of cystic fibrosis. *Ann N Y Acad Sci* 1214:57-69. 2010. *[Destacada revisión sobre los genes modificadores en los denominados trastornos monogénicos que emplea como modelo la fibrosis quística.]*

Farrell PM, Rosenstein BJ, White TB, et al: Guidelines for diagnosis of cystic fibrosis in newborns through older adults: Cystic Fibrosis Foundation consensus report. *J Pediatr* 153:S4-S14, 2008. *[Publicación algo anticuada, pero que sigue siendo referente, sobre los criterios diagnósticos de fibrosis quística, incluidas las formas variantes.]*

Mitchell JJ, Trakadis YJ, Scriver CR: Phenylalanine hydroxylase deficiency. *Genet Med* 13:697-707, 2011. *[Revisión sencilla sobre esta enfermedad mendeliana prototípica; útil para lectores que busquen información adicional fuera del capítulo actual.]*

Ramsey BW, Davies J, McElvaney NG, et al: A CFTR potentiator in patients with cystic fibrosis and the G551D mutation. *N Engl J Med* 365:1663-72, 2011. *[Original trabajo de investigación que describe una de las primeras estrategias terapéuticas sobre la fibrosis quística, que trata de potenciar la función de la proteína CFTR.]*

Ratjen F, McColley SA: Update in cystic fibrosis 2011. *Am J Respir Crit Care Med* 185:933-6, 2012. *[Revisión con orientación clínica acerca de la fibrosis quística que analiza muchas de las secuelas a largo plazo que contribuyen a la morbimortalidad.]*

Trastornos de la prematuridad y SMSL

Casteels I, Cassiman C, Van Calster J, et al: Educational paper: Retinopathy of prematurity. *Eur J Pediatr* 171:887-93, 2012. *[Revisión bien realizada sobre la retinopatía de la prematuridad que incluye un comentario acerca de la evolución que han sufrido nuestros conocimientos sobre la fisiopatología de esta entidad con el tiempo.]*

Gien J, Kinsella JP: Pathogenesis and treatment of bronchopulmonary dysplasia. *Curr Opin Pediatr* 23:305-13, 2011. *[Destacada revisión sobre la displasia broncopulmonar, que, al igual que la referencia previa, comenta como los avances en los conocimientos acerca de la fisiopatología de la DBP han influido en las estrategias de prevención y tratamiento.]*

Gower WA, Nogee LM: Surfactant dysfunction. *Paediatr Respir Rev* 12:223-9, 2011. *[Revisión que analiza los defectos genéticos asociados a la disfunción del surfactante y los trastornos pulmonares agudos o crónicos asociados.]*

Kinney HC, Thach BT: The sudden infant death syndrome. *N Engl J Med* 361:795-805, 2009. *[Una revisión de gran importancia sobre el SMSL realizada por uno de los investigadores pioneros en la identificación de la neuropatología de este trastorno.]*

Neu J, Walker WA: Necrotizing enterocolitis. *N Engl J Med* 364:255-64, 2011. *[Destacada revisión sobre este proceso realizada por uno de los principales científicos en este campo; microfotografías e ilustraciones especialmente representativas.]*

Tumores en lactantes y niños

Chau YY, Hastie ND: The role of Wt1 in regulating mesenchyme in cancer, development, and tissue homeostasis. *Trends Genet* 28:515-24, 2012. *[Exhaustivo tratado sobre el papel de la proteína Wt1 en el desarrollo y el cáncer.]*

Hamilton TE, Shamberger RC: Wilms tumor: recent advances in clinical care and biology. *Semin Pediatr Surg* 21:15-20, 2012. *[Revisión sobre el tumor de Wilms que analiza la susceptibilidad genética de base, la evolución natural y las opciones terapéuticas.]*

Maris JM: Recent advances in neuroblastoma. *N Engl J Med* 362:2202-11, 2010. *[Una revisión perfecta sobre los neuroblastomas.]*

Molenaar JJ, Koster J, Zwijnenburg DA, et al: Sequencing of neuroblastoma identifies chromothripsis and defects in neuritogenesis genes. *Nature* 483:589-93, 2012. *[Un artículo de investigación original en el que se describen dos nuevas clases de alteraciones genéticas repetidas en los neuroblastomas.]*

Weksberg R, Shuman C, Beckwith JB: Beckwith-Wiedemann syndrome. *Eur J Hum Genet* 18:8-14, 2010. *[Revisión realizada por el Dr. Beckwith sobre el síndrome que recibe su nombre y que predispone a la aparición de varias neoplasias pediátricas, incluido el tumor de Wilms.]*

Véase *TARGETED THERAPY* (TRATAMIENTO DIRIGIDO), disponible *online* en **www.studentconsult.com**

CAPÍTULO 11

Vasos sanguíneos

Richard N. Mitchell

ÍNDICE DEL CAPÍTULO

La patología vascular ocasiona más morbimortalidad que cualquier otra categoría de enfermedades humanas. Aunque las lesiones de mayor importancia clínica afectan a las arterias, los trastornos venosos no son irrelevantes. Dos son los principales mecanismos básicos de las patologías vasculares:

- El *estrechamiento (estenosis)* u *obstrucción completa* de la luz vascular, sea progresivo (p. ej., por ateroesclerosis) o repentino (p. ej., por trombosis o embolia).
- El *debilitamiento* de las paredes vasculares, que causa dilatación o rotura.

Para apreciar mejor la patogenia de los trastornos vasculares es importante conocer antes el estado normal de los vasos sanguíneos.

Estructura y función vasculares

La arquitectura general y la composición celular de los vasos sanguíneos son similares en todo el aparato cardiovascular. No obstante, diversas especializaciones que reflejan diferentes aspectos funcionales caracterizan a los tipos específicos de vasos (fig. 11-1). Por ejemplo, las paredes arteriales son más gruesas que las de las correspondientes venas del mismo nivel de ramificación, con el fin de acomodar el flujo pulsátil y las presiones arteriales elevadas. El grosor de las paredes arteriales disminuye gradualmente a medida que los vasos se hacen más pequeños, pero el cociente entre el grosor parietal y el diámetro de la luz aumenta, lo que permite que estos vasos musculares ejerzan control sobre el flujo y la presión de la sangre. Numerosos trastornos de la vasculatura solo afectan a determinados tipos de vasos y, en consecuencia, presentan distribuciones anatómicas características. Así, la ateroesclerosis afecta principalmente a arterias elásticas y musculares, la hipertensión lo hace a pequeñas arterias y arteriolas musculares, en tanto que distintas variantes de vasculitis comprometen habitualmente solo a vasos de cierto calibre.

Los constituyentes básicos de las paredes de los vasos sanguíneos son células endoteliales y musculares lisas, entremezcladas con una serie de componentes de la matriz extracelular, como elastina, colágeno y glucosaminoglucanos. La cantidad relativa y la configuración de los componentes básicos son diferentes en los distintos puntos de la vasculatura, por las

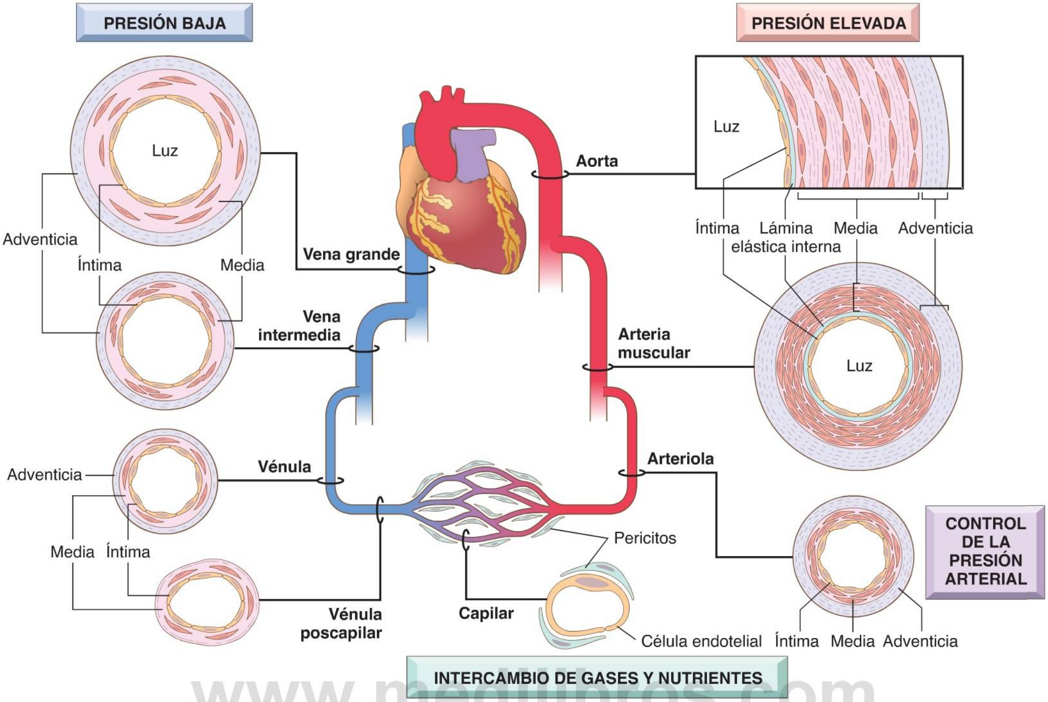


Figura 11-1 Especializaciones regionales de la vasculatura. Aunque su organización básica es constante, el grosor y la composición de las distintas capas varían en virtud de las fuerzas hemodinámicas y los requerimientos tisulares. La aorta tiene un sustancial tejido elástico, para acomodar las elevadas fuerzas pulsátiles, y capacidad de retraerse y transmitir energía al flujo sanguíneo anterógrado. Las arterias y arteriolas musculares presentan anillos concéntricos de células musculares lisas de la media, cuyo estado contráctil regula el calibre vascular y, por tanto, el flujo y la presión de la sangre. En el sistema venoso, las capas de la media están relativamente poco desarrolladas, favoreciendo una mayor capacitancia. La pared capilar permite la rápida difusión del oxígeno y los nutrientes, ya que solo consta de una capa de células endoteliales con pericitos dispersos que la rodean. Los distintos atributos estructurales y funcionales hacen que las distintas partes del árbol vascular sean vulnerables a determinados trastornos. Así, la pérdida de tejido elástico aórtico puede inducir un aneurisma, mientras que la estasis en un lecho venoso dilatado es una potencial causa de trombo.

adaptaciones locales a las necesidades mecánicas o metabólicas. En arterias y venas, estos constituyentes se organizan en tres capas concéntricas, *íntima, media* y *adventicia,* mejor diferenciadas en las arterias.

- Normalmente, la *íntima* consta de una sola capa de células endoteliales que se asientan sobre una membrana basal, situada sobre una fina capa de matriz extracelular. Está separada de la media por la *lámina elástica interna.*
- La *media* de los vasos en la parte arterial de la circulación presenta una estructura variable en función de los requerimientos funcionales.
  - Las arterias presentan diversas capas concéntricas bien organizadas de células de músculo liso, en tanto que el músculo liso de las venas está dispuesto con distribución más aleatoria.
  - La media de las arterias elásticas (p. ej., la aorta) presenta alto contenido en elastina, lo que permite que estos vasos se expandan durante la sístole y se contraigan durante la diástole, lo que les sirve para propulsar la sangre hacia los tejidos. Con el envejecimiento y la pérdida de elasticidad, la aorta y las grandes arterias se tornan menos expandibles, alteración que tiende a elevar la presión arterial. Además, las arterias de las personas de edad avanzada a menudo se hacen más tortuosas y dilatadas *(ectásicas).*
  - En las *arterias musculares,* la media está compuesta predominantemente por células musculares lisas orientadas circunferencialmente. La contracción *(vasoconstricción)* o la relajación *(vasodilatación)* de las células de músculo liso arteriolar están reguladas por estímulos procedentes del sistema nervioso autónomo y por factores metabólicos locales. Estas respuestas modifican el tamaño de la luz y, en consecuencia, regulan el flujo sanguíneo regional y la presión arterial.
  - *Las arteriolas son los principales puntos de resistencia fisiológica al flujo sanguíneo.* Dado que esa resistencia es inversamente proporcional a la cuarta potencia del diámetro (lo que implica que una reducción del diámetro a la mitad supone un aumento de la resistencia de 16 veces), pequeñas disminuciones en el tamaño de la luz de las arteriolas inducidas por cambios estructurales o vasoconstricción pueden tener importantes repercusiones en la presión arterial.
- La *adventicia* se sitúa en el exterior de la media y, en muchas arterias, está separada de ella por una *lámina elástica externa* bien definida. La adventicia está formada por tejido conjuntivo laxo, que contiene fibras nerviosas y vasos vascu-

lares *(vasa vasorum)*, que son pequeñas arteriolas responsables del aporte a la parte externa de la media de las grandes arterias de oxígeno y nutrientes.

Como ya se ha apuntado, las arterias se diferencian en tres tipos, según su tamaño y sus características estructurales: 1) arterias grandes o *elásticas,* que comprenden la aorta, sus ramas principales (el tronco braquiocefálico y las arterias subclavia, carótida primitiva [o común] e ilíaca) y las arterias pulmonares; 2) arterias de tamaño medio o *musculares,* que incluyen las ramas menores de la aorta (p. ej., las arterias coronarias y renales), y 3) las pequeñas arterias (≥ 2 mm de diámetro) y *arteriolas* (de 20 a 100 µm de diámetro), que irrigan tejidos y órganos.

Los *capilares* tienen el diámetro aproximado de un eritrocito (de 7 a 8 µm); presentan un revestimiento de células endoteliales, pero carecen de media, si bien cuentan con un número variable de *pericitos,* células similares a las de músculo liso, que se sitúan de forma característica profundas al endotelio. Colectivamente, los capilares presentan una gran área de sección transversal y una velocidad de flujo relativamente lenta. La combinación de paredes delgadas y flujo lento hace que los capilares estén perfectamente adaptados para el intercambio de sustancias susceptibles de difundir entre la sangre y los tejidos. Dado que, funcionalmente, la difusión de oxígeno en los tejidos se limita a una distancia de solo unos 100 µm, la red capilar de la mayoría de los tejidos es muy densa. Los tejidos de metabolismo alto, como el miocárdico o el cerebral, son los de mayor densidad de capilares.

La sangre de los lechos capilares fluye a las vénulas poscapilares y, a continuación, de modo secuencial, pasa a las vénulas colectoras y a las venas pequeñas, intermedias y grandes. En la mayoría de las reacciones inflamatorias, la extravasación vascular y la exudación de leucocitos se produce preferentemente en las vénulas poscapilares (v. capítulo 3).

En relación con las arterias del mismo nivel de ramificación, las venas presentan diámetros y luces mayores y paredes más finas y menos organizadas (v. fig. 11-1). Estos rasgos estructurales aumentan la capacidad del lado venoso de la circulación, que, como promedio, recoge unos dos tercios de la volemia total. Las paredes menos rígidas implican que *las venas están sujetas a dilatación y compresión, así como a infiltración por tumores y a procesos inflamatorios*. El flujo inverso (por la gravedad) se evita en las extremidades mediante válvulas venosas.

Los *vasos linfáticos* son conductos de paredes finas revestidos de endotelio especializado que devuelven el líquido tisular intersticial y las células inflamatorias al torrente circulatorio. *También transportan microbios y células tumorales, por lo que constituyen una importante vía de diseminación de enfermedades*.

CONCEPTOS CLAVE

Estructura y función vasculares

- Todos los vasos, excepto los capilares, comparten una arquitectura de tres capas consistente en una íntima revestida de endotelio, rodeada por una media de músculo liso y una adventicia de soporte, entremezcladas con matriz extracelular.
- El contenido de células musculares lisas y matriz de arterias, venas y capilares varía en virtud de la demanda hemodinámica (p. ej., presión, pulsatilidad) y los requerimientos funcionales.
- La composición específica de la pared de los vasos en cualquier lugar del árbol vascular influye en la naturaleza y consecuencias de las lesiones patológicas.

Anomalías vasculares

Aunque rara vez son sintomáticas, es importante que los médicos identifiquen las variantes anatómicas del aporte vascular habitual, ya que no hacerlo genera complicaciones quirúrgicas e impide ciertas intervenciones terapéuticas (p. ej., la colocación de una endoprótesis arterial coronaria). Entre las anomalías vasculares congénitas, hay tres de especial importancia médica:

- En los vasos cerebrales se forman *aneurismas congénitos* o *en baya* que, cuando se rompen, pueden causar una hemorragia intracerebral mortal (v. capítulo 28).
- Las *fístulas arteriovenosas* son conexiones directas (generalmente pequeñas) entre arterias y venas que puentean los lechos capilares interpuestos. Suelen deberse a defectos del desarrollo, aunque también son consecuencia de la rotura de un aneurisma arterial en una vena adyacente, de lesiones penetrantes que perforan arterias y venas o de necrosis inflamatoria de los vasos adyacentes. Las fístulas arteriovenosas producidas quirúrgicamente proporcionan un acceso vascular para la hemodiálisis crónica. Al igual que los aneurismas en baya, a veces las fístulas se rompen, causando una hemorragia intracerebral. Las fístulas arteriovenosas grandes o múltiples causan efectos clínicamente significativos, al derivar la sangre de la circulación arterial a la venosa, forzando al corazón a bombear un volumen adicional, con el consiguiente riesgo de insuficiencia cardíaca de alto gasto.
- La *displasia fibromuscular* es un engrosamiento irregular focal en las arterias musculares medias y grandes, como las renales, carótidas, esplácnicas y vertebrales. Su causa se desconoce, aunque probablemente es congénita. En parientes de primer grado de personas afectadas se registra mayor incidencia de esta alteración. Hay segmentos de las paredes vasculares que están focalmente engrosados por combinación de hiperplasia y fibrosis de la media y de la íntima, que produce una estenosis luminal. En las arterias renales, el trastorno provoca en ocasiones hipertensión renovascular (v. capítulo 20). Los segmentos vasculares inmediatamente adyacentes presentan en ocasiones una media atenuada (en la angiografía, se dice que los vasos muestran un aspecto de «collar de cuentas»), lo que produce evaginaciones vasculares *(aneurismas),* que pueden romperse. La displasia fibromuscular se manifiesta a cualquier edad. Aunque es más frecuente en mujeres jóvenes, no hay asociación con el uso de anticonceptivos o el aumento de la expresión de estrógenos.

Respuesta de la pared vascular a la lesión

El funcionamiento integrado de las células endoteliales y las células musculares lisas influye tanto en el desarrollo como en las respuestas fisiológicas y fisiopatológicas a estímulos hemodinámicos y bioquímicos. A continuación se incluye una breve descripción de sus funciones (y disfunciones), seguida de un análisis de los trastornos vasculares específicos.

Las *células endoteliales* forman un revestimiento especializado para los vasos sanguíneos. Aunque en todo el árbol vascular dichas células comparten numerosos atributos, las poblaciones celulares que revisten sus diferentes porciones (vasos grandes o pequeños, arterias o venas) tienen perfiles de expresión génica, comportamientos y aspectos morfológicos distintos. Así, las células endoteliales de los sinusoides hepáticos o los glomérulos renales son fenestradas (presentan

agujeros, presumiblemente para facilitar la filtración), mientras que las células endoteliales del sistema nervioso central (junto con las células perivasculares asociadas) forman una barrera hematoencefálica impermeable.

Se trata de células multifuncionales y versátiles con diversas propiedades sintéticas y metabólicas. En su estado normal desarrollan varias actividades básicas que resultan esenciales para la homeostasia y la función circulatoria de los vasos. Tienen una superficie no trombógena, que mantiene la sangre en estado líquido (v. capítulo 4). Asimismo, modulan el tono de las células musculares lisas de la media (por lo que influyen en la resistencia vascular), metabolizan hormonas como la angiotensina, regulan la inflamación y afectan al crecimiento de otros tipos celulares, en particular el de las células musculares lisas. Aunque en los vasos normales las uniones interendoteliales son en gran parte impermeables, los agentes vasoactivos (p. ej., la histamina) permiten la rápida salida de líquidos, electrólitos y proteínas. En la inflamación, incluso los leucocitos se deslizan entre células endoteliales adyacentes (v. capítulo 3).

Las células endoteliales responden a varios estímulos, ajustando sus funciones en estado de equilibrio (constitutivas) y expresando propiedades de nueva adquisición (inducibles), en un proceso denominado *activación endotelial* (fig. 11-2). Entre los inductores de la activación endotelial se cuentan citocinas y productos bacterianos, que causan inflamación y, en casos graves, shock séptico (v. capítulo 4); tensiones hemodinámicas y productos lipídicos, fundamentales en la patogenia de la ateroesclerosis (v. más adelante); productos finales de la glucación avanzada (importantes en las secuelas patológicas de la diabetes; v. capítulo 24), así como virus, componentes del complemento e hipoxia. Por otra parte, las células endoteliales expresan moléculas de adhesión (v. capítulo 3) y producen citocinas y quimiocinas, factores de crecimiento, moléculas vasoactivas que producen vasoconstricción o vasodilatación, moléculas del complejo principal de histocompatibilidad, factores procoagulantes y anticoagulantes, y otros muchos productos biológicamente activos. Estas células influyen en la vasorreactividad de las células musculares lisas subyacentes mediante la producción de factores tanto relajantes (p. ej., óxido nítrico [NO]) como inductores de la contracción (p. ej., endotelina). La función celular endotelial normal se caracteriza por el equilibrio de estas respuestas.

El término *disfunción endotelial* hace referencia a una alteración del fenotipo endotelial observada en múltiples trastornos y que, con frecuencia, es tanto proinflamatoria como protrombógena. Es responsable, al menos parcialmente, del comienzo de la formación de trombos, la ateroesclerosis y las lesiones vasculares inducidas por hipertensión y otras alteraciones. Ciertas formas de disfunción endotelial son de inicio rápido (en minutos), reversibles e independientes de la síntesis de nuevas proteínas (p. ej., la contracción de células endoteliales inducida por la histamina y otros mediadores vasoactivos, que causa discontinuidades en el endotelio venular; v. capítulo 3). Otros cambios, como la regulación al alza de las moléculas de adhesión, provocan alteraciones en la expresión génica y la síntesis de proteínas y necesitan horas o días para manifestarse.

Las *células musculares lisas vasculares* son el elemento celular predominante en la media de los vasos y desempeñan importantes funciones en la reparación vascular normal y en procesos patológicos, como la ateroesclerosis. Estas células tienen capacidad de proliferación cuando son estimuladas adecuadamente. Asimismo, sintetizan colágeno, elastina y proteoglucanos y elaboran factores de crecimiento y citocinas. Dichas células son también responsables de la vasoconstricción o dilatación que sucede en respuesta a estímulos fisiológicos o farmacológicos.

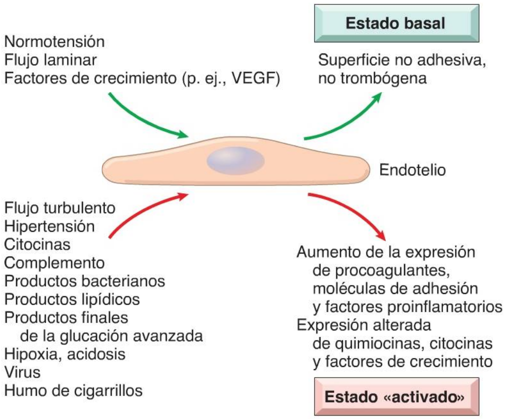


Figura 11-2 Estados basal y activado de las células endoteliales. La presión arterial normal, el flujo laminar y las bajas concentraciones de factores de crecimiento favorecen un estado basal de las células endoteliales que mantiene una superficie no adhesiva y no trombótica con un tono del músculo liso de la pared apropiado. La lesión o la exposición a ciertos mediadores produce activación endotelial, estado en el que las células desarrollan una superficie procoagulante con capacidad de adhesión de células inflamatorias y que expresa factores causantes de contracción del músculo liso y/o proliferación y síntesis de matriz. VEGF, factor de crecimiento endotelial vascular.

Engrosamiento de la íntima: una respuesta prototípica a la lesión vascular

La lesión vascular, asociada a la disfunción o pérdida de las células endoteliales, estimula tanto el reclutamiento y la proliferación de células de músculo liso como la síntesis de matriz asociada, con el consiguiente engrosamiento de la íntima. La cicatrización de vasos lesionados es análoga al proceso de cicatrización de otros tejidos dañados (v. capítulo 3). Las células endoteliales implicadas en la reparación pueden migrar desde áreas no lesionadas adyacentes a zonas «desnudas», o pueden también derivar de precursores circulantes. Las células musculares lisas de la media o las precursoras de músculo liso migran asimismo a la íntima, proliferan y sintetizan matriz extracelular, de la misma manera que los fibroblastos rellenan una herida (fig. 11-3). Es característico que la neoíntima resultante esté completamente cubierta de células endoteliales. Esta respuesta de la neoíntima se registra ante cualquier forma de daño o disfunción vascular, con independencia de su causa. *Así pues, el engrosamiento de la íntima es la respuesta prototípica de la pared del vaso ante cualquier agresión.*

Las células musculares lisas de la neoíntima tienen un fenotipo diferente del propio de las células de músculo liso de la media. Específicamente, en vez de funcionar principalmente como células contráctiles, las células musculares lisas de la neoíntima son móviles, sufren división celular y adquieren nuevas capacidades biosintéticas. La función de estas células está regulada por citocinas y factores de crecimiento derivados de plaquetas, células endoteliales y macrófagos, así como por trombina y factores del complemento activados. Con el tiempo y el restablecimiento y/o la normalización de la capa endotelial, las células musculares lisas de la íntima pueden regresar a un estado no proliferativo. Sin embargo, la respuesta de cicatrización origina un engrosamiento de la íntima que, en ocasiones, impide el flujo vascular.

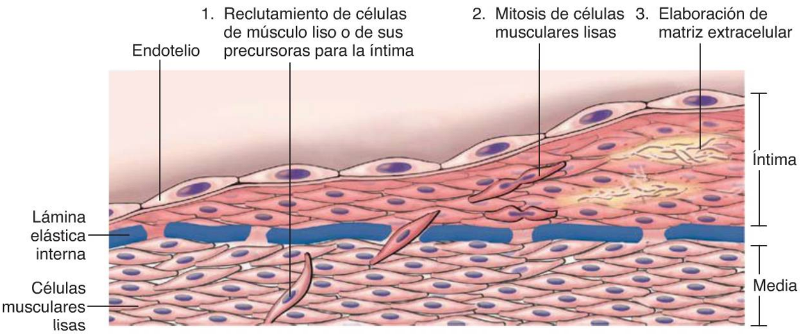


Figura 11-3 Respuesta prototípica a la lesión vascular. Representación esquemática del engrosamiento de la íntima, destacando la migración de células musculares lisas de la íntima y la proliferación asociada a síntesis de matriz extracelular. Las nuevas células de la íntima aparecen en distinto color para indicar que presentan un fenotipo proliferativo, sintético y no contráctil, distinto del de las células musculares lisas de la media.

CONCEPTOS CLAVE

Respuestas de las células de la pared vascular a la lesión

- Todos los vasos están revestidos de endotelio. Aunque las células endoteliales comparten ciertas propiedades homeostáticas, las pertenecientes a determinados lechos vasculares presentan rasgos puntuales que permiten el desarrollo de funciones específicas para los distintos tejidos (p. ej., las de las células endoteliales fenestradas en los glomérulos renales).
- La función de las células endoteliales está estrechamente regulada tanto en estado basal como activado. Distintos estímulos fisiológicos y patológicos son inductores de activación y disfunción endotelial, procesos que alteran el fenotipo celular (p. ej., procoagulante o anticoagulante, proinflamatorio o antiinflamatorio y adhesivo o no adhesivo).
- La lesión de casi todos los tipos de paredes vasculares genera una respuesta de cicatrización prototípica, en la que hay proliferación de células musculares lisas, depósito de matriz extracelular y expansión de la íntima.
- El reclutamiento y activación de las células musculares lisas implica emisión de señales procedentes de las células (p. ej., células endoteliales, plaquetas y macrófagos), así como intervención de mediadores derivados de las cascadas de la coagulación y el complemento.
- En ocasiones, el excesivo engrosamiento de la íntima causa estenosis luminal y obstrucción vascular.

Enfermedad vascular hipertensiva

Las presiones arteriales tisulares sistémica y local deben mantenerse dentro de un estrecho intervalo, a fin de prevenir consecuencias indeseables. La presión arterial baja *(hipotensión)* da lugar a una perfusión inadecuada de los órganos, que puede ocasionar disfunción tisular o muerte. A la inversa, la presión arterial elevada *(hipertensión)* es causa potencial de daño orgánico y uno de los principales factores de riesgo de la ateroesclerosis (v. más adelante).

Como la talla y el peso, la presión arterial es una variable de distribución continua y los efectos perjudiciales de su elevación aumentan, también de modo continuo, a medida que su valor crece, sin que haya un umbral estrictamente definido que identifique quiénes están expuestos al riesgo de enfermedad cardiovascular. Tanto la presión arterial sistólica como la diastólica son importantes para determinar ese riesgo. Específicamente, una presión diastólica sostenida superior a 89 mmHg o una sistólica sostenida por encima de 139 mmHg se asocian a un riesgo aumentado de enfermedad ateroesclerótica, por lo que se consideran valores clínicamente significativos. Si se aplicaran estos criterios, aproximadamente un 29% de la población general sería hipertensa. No obstante, estos límites no evalúan de manera fiable el riesgo en todos los pacientes. Por ejemplo, cuando existen otros factores de riesgo, como la diabetes, se deberían emplear umbrales más bajos.

En la tabla 11-1 se enumeran las principales causas de hipertensión. Se considera que un pequeño número de pacientes (del orden del 5%) padece *hipertensión secundaria,* causada por una enfermedad renal o suprarrenal subyacente (p. ej., aldosteronismo primario, síndrome de Cushing o feocromocitoma), estenosis de la arteria renal u otra causa identificable. *No obstante, entre el 90 y el 95% de los casos de hipertensión son idiopáticos y corresponden a la denominada hipertensión esencial*. Aunque las vías moleculares que regulan la presión arterial normal se conocen razonablemente bien, las causas de la hipertensión se ignoran en la mayoría de las personas. Es probable que la hipertensión sea un trastorno multifactorial consecuencia de los efectos acumulados de múltiples polimorfismos genéticos y de la interacción de factores ambientales.

La prevalencia de las complicaciones de la hipertensión y de la vulnerabilidad a ellas aumenta con la edad y, en EE. UU., es mayor en la población afroamericana. Además de aumentar el riesgo ateroesclerótico, la hipertensión causa hipertrofia e insuficiencia cardíacas (*cardiopatía hipertensiva;* v. capítulo 12), demencia multiinfarto (v. capítulo 28), disección aórtica (tratada más adelante en este capítulo) e insuficiencia renal (v. capítulo 20). Lamentablemente, es característico que la hipertensión permanezca asintomática hasta las fases tardías de su evolución y que incluso presiones elevadas importantes se mantengan clínicamente silentes durante años. Si no son tratados, en torno a la mitad de los hipertensos mueren por cardiopatía isquémica (CI) o insuficiencia cardíaca congestiva, y otra tercera parte fallece por accidente cerebrovascular. El tratamiento con fármacos antihipertensivos reduce de forma drástica la incidencia y la mortalidad atribuibles a todas las formas de patología relacionadas con hipertensión.

Un pequeño porcentaje de las personas hipertensas (del orden del 5%) presenta una rápida elevación de la presión arterial que, sin tratamiento, causa la muerte en 1 o 2 años. Esta forma de hipertensión, llamada *hipertensión maligna,* se

Tabla 11-1 Tipos y causas de hipertensión (sistólica y diastólica)

Hipertensión esencial
Responsable del 90 al 95% de los casos
Hipertensión secundaria
Renal
Glomerulonefritis aguda Nefropatía crónica Poliquistosis renal Estenosis de la arteria renal Vasculitis renal Tumores productores de renina
Endocrina
Hiperfunción corticosuprarrenal (enfermedad de Cushing, aldosteronismo primario, hiperplasia suprarrenal congénita, ingesta de regaliz) Hormonas exógenas (glucocorticoides, estrógenos [incluidos los inducidos por embarazo y anticonceptivos orales], simpaticomiméticos y alimentos que contienen tiramina, inhibidores de la monoaminooxidasa) Feocromocitoma Acromegalia Hipotiroidismo (mixedema) Hipertiroidismo (tirotoxicosis) Inducida por el embarazo
Cardiovascular
Coartación de la aorta Panarteritis nudosa Volumen intravascular aumentado Gasto cardíaco aumentado Rigidez de la aorta
Neurológica
Psicógena Presión intracraneal aumentada Apnea del sueño Estrés agudo, incluido el debido a cirugía

caracteriza por una elevación grave de la presión (presión sistólica superior a 200 mmHg y presión diastólica superior a 120 mmHg), insuficiencia renal y hemorragia y exudados retinianos, con o sin edema de papila. Puede desarrollarse en personas previamente normotensas, aunque es más frecuente en enfermos con una hipertensión «benigna» preexistente.

En este epígrafe se trata brevemente la homeostasia de la presión arterial normal, se analizan los mecanismos patógenos que subyacen a la hipertensión y se describen los cambios vasculares patológicos a ella asociados.

Regulación de la presión arterial

La presión arterial es una función del gasto cardíaco y la resistencia vascular periférica, magnitudes en las que influyen múltiples factores genéticos y ambientales (fig. 11-4). La integración de los diferentes estímulos asegura una perfusión sistémica adecuada, a pesar de las diferencias en la demanda regional.

- El *gasto cardíaco* es una función del volumen sistólico y la frecuencia cardíaca. El determinante más importante del volumen sistólico es la presión de llenado, regulada a través de la homeostasia del sodio y de su efecto sobre la volemia. La frecuencia cardíaca y la contractilidad miocárdica (un segundo factor que afecta al volumen sistólico) se regulan ambas por los sistemas α- y β-adrenérgicos, inductores de importantes efectos sobre el tono vascular.
- La *resistencia periférica* está regulada predominantemente a nivel de las arteriolas por estímulos neurales y hormonales. El tono vascular refleja un equilibrio entre los vasoconstrictores (como angiotensina II, catecolaminas y endotelina) y vasodilatadores (como cininas, prostaglandinas y óxido nítrico). Los vasos de resistencia también muestran *autorregulación,* en virtud de la cual el flujo sanguíneo aumentado induce vasoconstricción, a fin de proteger los tejidos de la hiperperfusión. Por último, la presión arterial es ajustada por el pH y la hipoxia para adecuarse a las demandas metabólicas locales.

Factores liberados por los riñones, las glándulas suprarrenales y el miocardio interactúan para influir en el tono vascular y regular el volumen de sangre, ajustando el equilibrio de sodio (fig. 11-5). Los riñones filtran diariamente 170 l de plasma, que contienen 23 moles de sal. Así pues, con una dieta diaria estándar que contenga 100 mEq de sodio, el 99,5% de la sal filtrada debe ser reabsorbida a fin de mantener la concentración de sodio corporal total. En torno al 98% del sodio filtrado es reabsorbido por transportadores de sodio constitutivamente activos. La pequeña cantidad de sodio remanente es reabsorbida por el canal del sodio epitelial (ENaC), estrechamente regulado por el sistema renina-angiotensina; esta es la vía que determina el equilibrio neto de sodio.

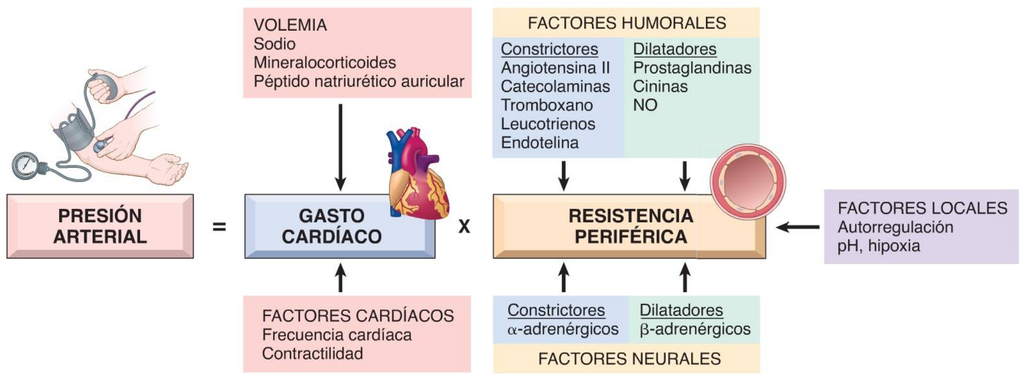


Figura 11-4 Regulación de la presión arterial. Diversas influencias sobre el gasto cardíaco (p. ej., volemia y contractilidad miocárdica) y la resistencia periférica (neurales, humorales y efectoras locales) repercuten en la presión arterial.

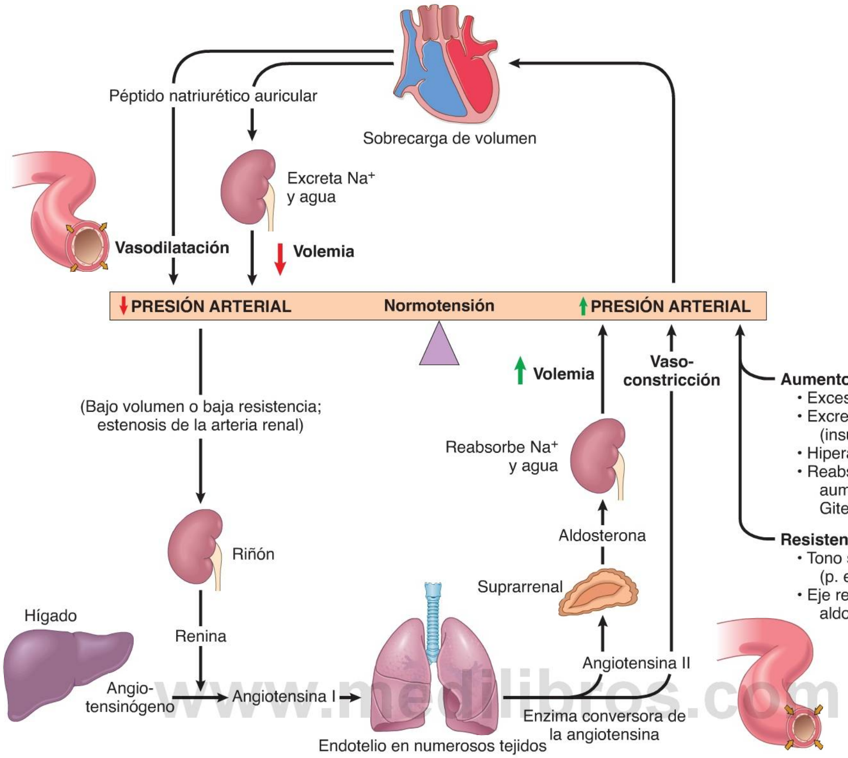


Figura 11-5 Interacción de eje renina-angiotensina-aldosterona y péptido natriurético auricular en el mantenimiento de la homeostasia de la presión arterial.

Los riñones y el corazón contienen células que perciben los cambios en la presión o el volumen arteriales. Como respuesta, estas células liberan efectores circulantes, que actúan de manera concertada para mantener la presión arterial normal. Los riñones influyen en la resistencia periférica y en la excreción/retención de sodio, fundamentalmente a través del sistema renina-angiotensina.

- La *renina* es una enzima proteolítica producida por las células yuxtaglomerulares renales, células mioepiteliales que rodean a las arteriolas glomerulares aferentes. Se libera en respuesta a la presión arterial baja en dichas arteriolas, a unas concentraciones elevadas de catecolaminas circulantes o a unos niveles de sodio en los túbulos contorneados distales del riñón bajos. Esta última situación se produce cuando el *filtrado glomerular* disminuye (p. ej., por bajo gasto cardíaco), dando lugar a aumento de la reabsorción de sodio por los túbulos proximales.
- Dicha renina escinde el *angiotensinógeno plasmático,* que pasa a ser *angiotensina I* y que, a su vez, es transformado en *angiotensina II* por la enzima conversora de la angiotensina (ECA), fundamentalmente producto del endotelio vascular. La angiotensina II eleva la presión arterial mediante: 1) inducción de contracción vascular; 2) estimulación de la secreción de aldosterona por la glándula suprarrenal, y 3) aumento de la reabsorción de sodio tubular. La *aldosterona suprarrenal* incrementa la presión arterial al aumentar la reabsorción de sodio (y, por tanto, la de agua) en el túbulo contorneado distal, lo que incrementa la volemia.
- El riñón también produce diversas sustancias inductoras de relajación vascular (como prostaglandinas y NO), que presumiblemente contrarrestan los efectos vasopresores de la angiotensina.

Los *péptidos natriuréticos miocárdicos* son liberados desde el miocardio auricular y ventricular en respuesta a la expansión de la volemia. Estos péptidos inhiben la reabsorción de sodio en los túbulos renales distales, lo que favorece la excreción de sodio y la diuresis. Asimismo, inducen vasodilatación sistémica.

CONCEPTOS CLAVE

Regulación de la presión arterial

- La presión arterial es determinada por la resistencia vascular y el gasto cardíaco.
- La resistencia vascular se regula a nivel de las arteriolas, con influencia de estímulos neurales y hormonales.
- El gasto cardíaco es determinado por la frecuencia cardíaca y por el volumen sistólico, que se ve intensamente influido por la volemia. Este, a su vez, está regulado principalmente por la excreción o reabsorción de sodio renal.

- La renina, un importante regulador de la presión arterial, es secretada por los riñones en respuesta a la disminución de dicha presión en las arteriolas aferentes. Además, escinde el angiotensinógeno, transformándolo en angiotensina I; el ulterior catabolismo periférico produce angiotensina II, que regula la presión arterial, aumentando el tono de las células de músculo liso vascular e intensificando la secreción de aldosterona y, en consecuencia, la reabsorción renal de sodio.

Patogenia de la hipertensión

La hipertensión es un trastorno con múltiples componentes genéticos y ambientales. Como ya se ha indicado, **la gran mayoría de los casos de hipertensión (del 90 al 95%) son idiopáticos.** Incluso sin conocer las lesiones específicas, es razonable suponer que numerosos pequeños cambios en la homeostasia del sodio renal y/o en el tono o la estructura de la pared vascular actúan de forma combinada para provocar la hipertensión esencial (v. fig. 11-5). La mayoría de las restantes causas se encuadran en la categoría general de enfermedad renal, incluida la hipertensión renovascular (por oclusión de la arteria renal). En casos poco frecuentes, la hipertensión tiene una base endocrina subyacente.

Patogenia de la hipertensión secundaria. En muchas formas de hipertensión secundaria, las vías responsables son suficientemente conocidas:

- En la *hipertensión renovascular,* la estenosis de la arteria renal provoca una disminución del flujo y la presión glomerular en la arteriola aferente del glomérulo. Ello induce secreción de renina, lo que, como ya se ha comentado, aumenta el tono muscular y la volemia a través de la vía de la angiotensina-aldosterona (v. fig. 11-5).
- Los *trastornos monogénicos* son los causantes de formas graves, aunque infrecuentes, de hipertensión:
  - *Defectos génicos que afectan a enzimas implicadas en el metabolismo de la aldosterona (p. ej., aldosterona sintasa, 11β-hidroxilasa, 17α-hidroxilasa).* Estas alteraciones provocan un aumento de la secreción de aldosterona, mayor reabsorción de sal y agua, expansión del volumen plasmático y, a la larga, hipertensión. El *hiperaldosteronismo primario* es una de las causas más comunes de hipertensión secundaria (v. capítulo 24).
  - *Mutaciones que afectan a proteínas que influyen en la reabsorción del sodio.* Por ejemplo, una forma moderadamente grave de hipertensión sensible a la sal, llamada *síndrome de Liddle,* es causada por mutaciones con ganancia de función en una proteína del canal del Na^+ epitelial que incrementan la reabsorción de sodio en el túbulo distal en respuesta a la aldosterona.

Mecanismos de la hipertensión esencial

- Los *factores genéticos* influyen en la regulación de la presión arterial, según se demuestra mediante comparaciones de gemelos monocigóticos y dicigóticos y entre niños con relación genética y niños adoptados. Además, según se ha indicado, varios trastornos monogénicos causan formas relativamente raras de hipertensión (e hipotensión), alterando la reabsorción neta de sodio renal. También se sospecha (aunque no se ha demostrado) que las variaciones de la presión arterial pueden ser consecuencia de efectos acumulados de polimorfismos en diversos genes, que afectan a esa presión. Por ejemplo, las variantes de la secuencia en los genes de los receptores de angiotensinógeno y angiotensina se han asociado a hipertensión en algunos estudios.
- La *reducción de la excreción renal de sodio* con una presión arterial normal puede ser un episodio inicial de la hipertensión esencial y, en realidad, una vía común final en la patogenia de la hipertensión. En ocasiones, la disminución de la excreción de sodio conduce secuencialmente a un incremento de la volemia y del gasto cardíaco y vasoconstricción periférica, con el consiguiente aumento de la presión arterial. Cuando la presión es más alta, los riñones excretan el sodio adicional suficiente para igualar la ingesta y evitar una mayor retención de líquidos. De este modo se consigue un nuevo estado de equilibrio del sodio («reajuste de la natriuresis por presión»), aunque a expensas de una elevación de la presión arterial.
- Las *influencias vasoconstrictoras,* como los factores que inducen vasoconstricción o los estímulos generadores de cambios estructurales en la pared vascular, son posibles causantes del incremento de la resistencia periférica y, probablemente, están implicadas en el desarrollo de hipertensión esencial.
- *Factores ambientales,* como estrés, obesidad, consumo de tabaco, inactividad física y alto consumo de sal, se correlacionan con la hipertensión. La evidencia que vincula la ingesta de sodio con la prevalencia de la hipertensión es particularmente significativa.

Patología vascular en la hipertensión

La hipertensión no solo acelera la aterogenia (v. más adelante), sino que también produce cambios degenerativos en las paredes de las arterias grandes y medias, lo que puede provocar una disección aórtica o una hemorragia cerebrovascular. Asimismo, se asocia a otras dos formas de enfermedad de pequeños vasos: las arterioloesclerosis hialina e hiperplásica (fig. 11-6).

MORFOLOGÍA

Arterioloesclerosis hialina. Las arteriolas muestran un engrosamiento hialino, homogéneo y rosado, asociado a estenosis luminal (v. fig. 11-6*A*). Ello refleja la extravasación de proteínas plasmáticas a través de las células endoteliales lesionadas, así como el aumento de la síntesis de matriz de las células musculares lisas en respuesta a las agresiones hemodinámicas crónicas de la hipertensión. Aunque los vasos de los pacientes de edad avanzada (normotensos o hipertensos) también presentan con frecuencia arterioloesclerosis hialina, la patología es más generalizada y grave en casos de hipertensión. Las mismas lesiones son características comunes de la microangiopatía diabética, en la que la etiología subyacente es la disfunción de las células endoteliales inducida por la hiperglucemia (v. capítulo 24). En la **nefroesclerosis** inducida por hipertensión crónica, la estenosis arteriolar de la arterioloesclerosis hialina causa una afectación difusa de la irrigación renal y cicatrización glomerular (v. capítulo 20).

Arterioloesclerosis hiperplásica. Esta lesión es propia de la hipertensión grave. Los vasos presentan un engrosamiento concéntrico **laminado («en piel de cebolla»),** con estenosis luminal (v. fig. 11-6*B*). Las laminaciones constan de células musculares lisas con membrana basal engrosada y duplicada. En la hipertensión maligna van acompañadas de depósitos fibrinoides y necrosis de la pared vascular **(arteriolitis necrosante),** sobre todo en el riñón (v. capítulo 20).

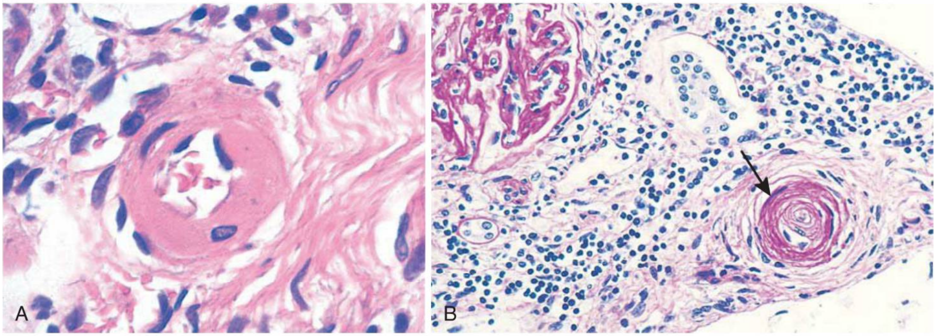


Figura 11-6 Patología vascular en la hipertensión. **A.** Arterioloesclerosis hialina. La pared arteriolar está engrosada, con aumento de depósito de proteínas (hialinizadas), y la luz está significativamente estrechada. **B.** Arterioloesclerosis hiperplásica (piel de cebolla) que produce la obliteración de la luz (tinción de ácido peryódico de Schiff [PAS]). (Por cortesía de Helmut Rennke, MD, Brigham and Women's Hospital, Boston, Mass.)

CONCEPTOS CLAVE

Hipertensión

- La hipertensión es un trastorno frecuente que, en EE. UU., afecta aproximadamente al 30% de los adultos; es un importante factor de riesgo de ateroesclerosis, insuficiencia cardíaca congestiva e insuficiencia renal.
- La hipertensión esencial, la forma presente en el 90-95% de los casos, es un trastorno complejo, multifactorial, que incorpora tanto influencias ambientales como polimorfismos genéticos, que afectan a la reabsorción de sodio y al sistema renina-angiotensina-aldosterona.
- Ocasionalmente, la hipertensión es causada por trastornos monogénicos, o bien es secundaria a enfermedades de riñón, glándulas suprarrenales u otros órganos endocrinos.
- La hipertensión sostenida requiere la participación del riñón, que normalmente responde a ella eliminando sal y agua. En la hipertensión establecida, tanto el aumento de la volemia como la mayor resistencia periférica contribuyen a la elevación de la presión arterial.
- Histológicamente, la hipertensión se asocia a engrosamiento de las paredes arteriales causado por depósitos hialinos y, en casos graves, por proliferación de células musculares lisas y reduplicación de las membranas basales.

Arterioesclerosis

El término *arterioesclerosis* significa literalmente «endurecimiento de las arterias». Se trata de una denominación genérica aplicada al engrosamiento de la pared arterial, con la consiguiente pérdida de elasticidad. Para ella existen tres patrones generales, de consecuencias clínicas y patológicas diferentes:

- La *arterioloesclerosis* afecta a las pequeñas arterias y las arteriolas y puede causar una lesión isquémica distal. Las dos variantes anatómicas, hialina e hiperplásica, se han tratado anteriormente en relación con la hipertensión.
- La *esclerosis de la media de Mönckeberg* se caracteriza por calcificación de las paredes de las arterias musculares, que de forma característica afecta a la membrana elástica interna, sobre todo en personas mayores de 50 años. Las calcificaciones no ocluyen la luz de los vasos y no suelen ser clínicamente significativas.
- La *ateroesclerosis*, del griego «*áteros*, masa, pasta» y «*scleros*, duro», el patrón más frecuente y de mayor importancia clínica, se analiza a continuación.

Ateroesclerosis

La ateroesclerosis es la base de la patogenia de las enfermedades coronaria, cerebral y vascular periférica, y, en el mundo occidental, causa mayor morbimortalidad que ningún otro trastorno (es responsable de aproximadamente la mitad del total de muertes). Dado que la enfermedad arterial coronaria es una importante manifestación de esta patología, los datos epidemiológicos relacionados con la mortalidad por ateroesclerosis suelen incluir las muertes causadas por cardiopatía isquémica (v. capítulo 12). En realidad, el infarto de miocardio es responsable de casi una cuarta parte de los fallecimientos en EE. UU. Una parte importante de esta morbimortalidad se corresponde con la enfermedad ateroesclerótica aórtica y carotídea y el accidente cerebrovascular.

La probabilidad de desarrollo de ateroesclerosis es determinada por una combinación de factores de riesgo adquiridos (p. ej., concentraciones de colesterol, consumo de tabaco, hipertensión) y hereditarios (p. ej., mutaciones génicas del receptor de LDL). De forma concertada, producen lesiones de la íntima llamadas *ateromas* (o *placas ateromatosas* o *ateroescleróticas*), que protruyen hacia las luces vasculares. Una placa ateromatosa corresponde a una lesión elevada, con un núcleo lipídico grumoso blando (principalmente de colesterol o de ésteres de colesterol) con una cubierta fibrosa (fig. 11-7). Además de obstruir mecánicamente el flujo sanguíneo, las placas ateroescleróticas pueden romperse y causar una trombosis vascular obstructiva de extrema gravedad. Es posible que la placa ateroesclerótica también aumente la distancia de difusión desde la luz a la media, provocando lesión isquémica y debilitamiento de la pared vascular, que favorecen la formación de aneurismas.

Epidemiología. Aunque la cardiopatía isquémica asociada a ateroesclerosis está muy extendida en la mayoría de los países desarrollados, la disminución del riesgo y la mejora de los tratamientos se han combinado para moderar la mortalidad relacionada. Al mismo tiempo, la reducción de la mortalidad por

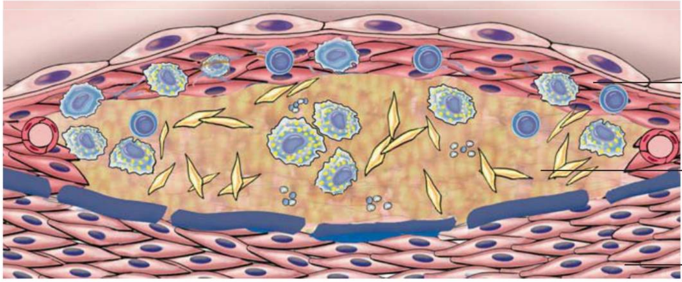


Figura 11-7 Estructura básica de una placa ateroesclerótica. Se aprecia que la ateroesclerosis es un proceso basado en la íntima.

enfermedades infecciosas y la adopción de estilos de vida occidentales han determinado un aumento de la prevalencia de cardiopatía isquémica en los países en desarrollo. Por ello, la mortalidad por enfermedad arterial coronaria en EE. UU. actualmente se sitúa por debajo de la registrada en la mayoría de los países de África, en la India o en el Sudeste asiático. Los países surgidos de la antigua Unión Soviética tienen el dudoso honor de presentar las más altas tasas de mortalidad asociadas a cardiopatía isquémica, de 3 a 5 veces superiores a las de EE. UU., y de 7 a 12 veces mayores que las de Japón.

La prevalencia y gravedad de la ateroesclerosis y la cardiopatía isquémica en personas y grupos se relacionan con una serie de factores de riesgo. Algunos de ellos son propios del organismo y, por consiguiente, menos controlables, mientras que otros son adquiridos o asociados a comportamientos específicos y, por tanto, susceptibles de intervención (tabla 11-2). Los factores de riesgo han sido identificados por medio de numerosos análisis prospectivos (p. ej., el Framingham Heart Study). *Dichos factores tienen efectos aproximadamente multiplicativos*. Así, dos factores aumentan el riesgo en torno a cuatro veces, y tres (p. ej., hiperlipidemia, hipertensión y consumo de tabaco) multiplican el riesgo por siete (fig. 11-8).

Factores de riesgo propios del organismo

- *Genética.* Los antecedentes familiares son el factor independiente de riesgo de ateroesclerosis más importante. Algunos trastornos mendelianos presentan una firme asociación a la ateroesclerosis (p. ej., la hipercolesterolemia familiar; v. capítulo 5), si bien solo son responsables de un pequeño porcentaje de casos. La predisposición familiar establecida a padecer ateroesclerosis o cardiopatía isquémica suele ser poligénica, relacionada con agregación familiar de otros factores de riesgo, como hipertensión o diabetes, o debida a variantes hereditarias que influyen en otros procesos fisiopatológicos, como la inflamación.

Tabla 11-2 Principales factores de riesgo de ateroesclerosis

No modificables (propios del organismo)
Anomalías genéticas Antecedentes familiares Aumento de la edad Sexo masculino
Modificables
Hiperlipidemia Hipertensión Consumo de cigarrillos Diabetes Inflamación

- La *edad* es un elemento predominante. Aunque el desarrollo de la placa ateroesclerótica suele ser progresivo, en general no se manifiesta clínicamente hasta que la lesión alcanza un umbral crítico, hacia la mediana edad o con posterioridad (v. más adelante). En consecuencia, entre los 40 y los 60 años, la incidencia del infarto de miocardio se multiplica por cinco. La mortalidad por cardiopatía isquémica aumenta cada década, incluso hasta edades avanzadas.
- *Sexo.* A igualdad de otros factores, las mujeres premenopáusicas presentan cierto grado de protección contra la ateroesclerosis y sus consecuencias, en comparación con los hombres de la misma edad. Así pues, el infarto de miocardio y otras complicaciones de la ateroesclerosis son infrecuentes en mujeres premenopáusicas, a no ser que muestren predisposición por otras causas, como diabetes, hiperlipidemia o hipertensión significativa. Sin embargo, después de la menopausia, la incidencia de las enfermedades relacionadas con la ateroesclerosis aumenta en mujeres y, a edades avanzadas, es incluso superior a la de los hombres. Aunque durante mucho tiempo se ha abogado por la influencia favorable de los estrógenos para explicar este fenómeno, los ensayos clínicos sobre tratamiento sustitutivo con estrógenos no han detectado protección contra las enfermedades vasculares. De hecho, en algunos estudios, el tratamiento hormonal sustitutivo posmenopáusico en realidad *incrementó* el riesgo cardiovascular. Es posible que el efecto ateroprotector de los estrógenos se relacione con la edad a la que se inicia el tratamiento. En mujeres posmenopáusicas jóvenes, la ateroesclerosis coronaria se reduce con los estrógenos, mientras que en las de más edad no se observan efectos beneficiosos con el tratamiento.

Principales factores de riesgo modificables

- **La *hiperlipidemia* (en concreto, la hipercolesterolemia) es un importante factor de riesgo de ateroesclerosis. Aun en ausencia de otros factores, la hipercolesterolemia basta para iniciar el desarrollo de lesión.** El principal componente del colesterol sérico asociado a riesgo aumentado es el colesterol unido a las lipoproteínas de baja densidad (LDL) («colesterol malo»). Las LDL conforman el complejo que libera colesterol a los tejidos periféricos, en tanto que las lipoproteínas de alta densidad (HDL) configuran el complejo que moviliza el colesterol de la periferia (incluidos los ateromas) y lo transporta al hígado, para su excreción a través de la bilis. Por consiguiente, las concentraciones altas de colesterol unido a HDL («colesterol bueno») se correlacionan con una disminución del riesgo.

Como es lógico, los abordajes dietéticos y farmacológicos que reducen el colesterol LDL o el total, o que elevan las concentraciones séricas de HDL, suscitan un considerable

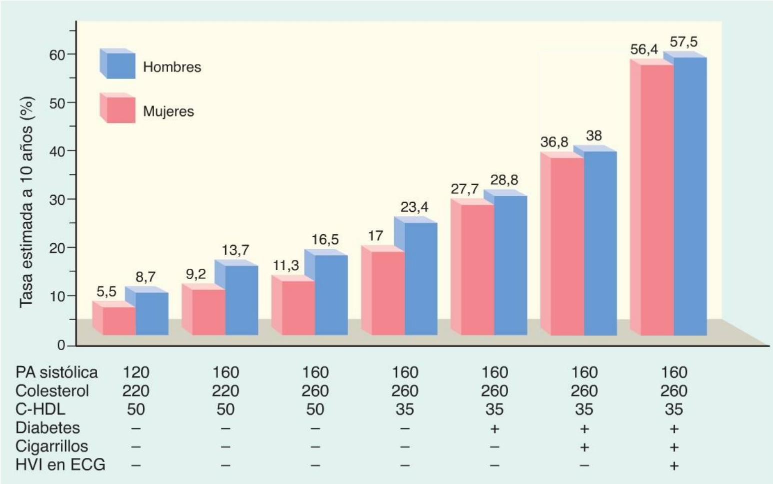


Figura 11-8 Frecuencia de enfermedad coronaria estimada a 10 años en hombres y mujeres de 55 años en función de factores de riesgo establecidos (hiperlipidemia, hipertensión, consumo de cigarrillos y diabetes). C-HDL, colesterol de lipoproteínas de alta densidad; ECG, electrocardiograma; HVI, hipertrofia ventricular izquierda; PA, presión arterial. (Tomado de O'Donnell CJ, Kannel WB: Cardiovascular risks of hypertension: Lessons from observational studies. J Hypertension 16 (Suppl. 6):3, 1998.)

interés. Una dieta rica en colesterol y grasas saturadas (presentes, p. ej., en la yema de huevo, las grasas animales y la mantequilla) aumenta las concentraciones plasmáticas de colesterol. Por el contrario, las dietas pobres en colesterol y/o con alto contenido en grasas poliinsaturadas reducen dichas concentraciones. Los ácidos grasos omega 3 (abundantes en los aceites de pescado) resultan beneficiosos, en tanto que las grasas insaturadas *trans,* producidas por hidrogenación artificial de las grasas poliinsaturadas (empleadas en productos de bollería y margarinas), afectan negativamente a los perfiles de colesterol. El ejercicio y el consumo moderado de alcohol (etanol) aumentan las concentraciones de HDL, mientras que la obesidad y el consumo de tabaco los reducen. Las *estatinas* son una clase de fármacos que reducen las concentraciones de colesterol circulante, inhibiendo la hidroximetilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) reductasa, la enzima limitante de la velocidad de biosíntesis hepática de colesterol (v. capítulo 5). En las últimas dos décadas, las estatinas se han empleado con profusión para disminuir la concentración sérica de colesterol, en lo que se puede considerar uno de los éxitos más significativos de la investigación traslacional.

- La *hipertensión* (v. anteriormente) es otro destacado factor de riesgo de ateroesclerosis, siendo importantes en este contexto tanto los valores sistólicos como los diastólicos. Por sí misma, la hipertensión puede aumentar el riesgo de cardiopatía isquémica en aproximadamente un 60% con respecto a la población normotensa (v. fig. 11-8). La hipertensión crónica es la causa más frecuente de hipertrofia ventricular izquierda, por lo que esta es también un marcador indirecto de riesgo cardiovascular.
- El *consumo de tabaco* es un factor de riesgo comprobado en hombres y, probablemente, es responsable de la creciente incidencia y gravedad de la ateroesclerosis en mujeres. El consumo prolongado (años) de un paquete de cigarrillos o más al día duplica la tasa de muerte por cardiopatía isquémica. El abandono del consumo reduce sustancialmente el riesgo.
- La *diabetes mellitus* provoca hipercolesterolemia (v. capítulo 24) y eleva de manera significativa el riesgo de ateroesclerosis. En igualdad de condiciones para otros factores, la incidencia del infarto de miocardio es dos veces mayor en pacientes diabéticos que en los que no padecen la enfermedad. Asimismo, es mayor el riesgo de accidente cerebrovascular, mientras que es cien veces superior el de padecer gangrena de las extremidades inferiores inducida por ateroesclerosis.

Factores de riesgo adicionales

Hasta el 20% de todos los episodios cardiovasculares se registran en ausencia de factores de riesgo manifiestos (p. ej., hipertensión, hiperlipidemia, consumo de tabaco o diabetes). De hecho, más del 75% de los episodios cardiovasculares que afectan a mujeres previamente sanas se producen con concentraciones de colesterol LDL inferiores a 160 mg/dl (generalmente considerados indicadores de bajo riesgo). Así pues, está claro que otros factores también contribuyen al riesgo. Entre los que se han constatado o se sospechan cabe citar los siguientes:

- *Inflamación.* La inflamación está presente durante todas las fases de la aterogenia y se ve íntimamente ligada a la formación y la rotura de la placa ateroesclerótica (v. más adelante). Ante el creciente reconocimiento de que la inflamación desempeña una significativa función etiológica en la cardiopatía isquémica, la valoración de la inflamación sistémica ha adquirido importancia en la estratificación del riesgo global. Aunque son numerosos los marcadores de inflamación que se correlacionan con el riesgo de cardiopatía isquémica, la *proteína C reactiva (CRP)* se ha confirmado como uno de los más fáciles de medir y de los más sensibles.

  La CRP es un reactante de fase aguda sintetizado fundamentalmente en el hígado. Su expresión se incrementa por diversos mediadores inflamatorios, sobre todo IL-6, y aumenta la respuesta inmunitaria innata uniéndose a bacterias y activando la cascada del complemento clásica. La

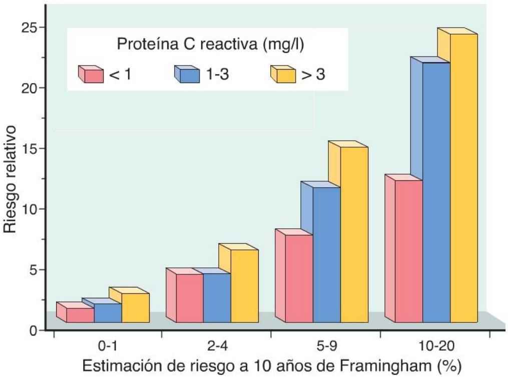


Figura 11-9 La proteína C reactiva (CRP) predice el riesgo cardiovascular. El riesgo relativo (eje de ordenadas) hace referencia al riesgo de padecer un episodio cardiovascular (p. ej., infarto de miocardio). El eje de abscisas corresponde al riesgo de episodio cardiovascular a 10 años por factores de riesgo establecidos en el Framingham Heart Study. En cada grupo de riesgo, los valores de CRP se usan para estratificar a los pacientes. (Datos tomados de Ridker PM, et al: Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. N Engl J Med 347:1557, 2002.)

posibilidad de que la CRP desempeñe alguna función relacionada con la causa de la ateroesclerosis es objeto de controversia. No obstante, se ha confirmado que la CRP plasmática es un importante marcador independiente de riesgo de infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, enfermedad arterial periférica y muerte súbita cardíaca, incluso en personas en apariencia sanas (fig. 11-9). En consecuencia, las concentraciones de CRP se han incorporado a los protocolos de estratificación de riesgos. También es útil para calibrar los efectos de las medidas de reducción del riesgo, como abandono del consumo de tabaco, pérdida de peso, ejercicio o tratamiento con estatinas, todos los cuales disminuyen las concentraciones de CRP.

- *Hiperhomocistinemia.* Las concentraciones séricas de homocisteína se correlacionan con ateroesclerosis coronaria, enfermedad vascular periférica, accidente cerebrovascular y trombosis venosa. La *homocistinuria,* debida a un infrecuente error congénito del metabolismo, causa elevación de la homocisteína circulante (> 100 μmol/l) y se asocia a enfermedad vascular prematura. Aunque unas concentraciones bajas de folato y vitamina B_{12} pueden elevar la homocisteína, el consumo de suplementos vitamínicos no afecta a la incidencia de enfermedad cardiovascular.
- *Síndrome metabólico.* Asociado a obesidad central (v. capítulo 9), esta entidad clínica se caracteriza por resistencia a la insulina, hipertensión, dislipidemia (LDL elevadas y HDL reducidas), hipercoagulabilidad y estado proinflamatorio. La dislipidemia, la hiperlipidemia y la hipertensión son los tres factores de riesgo cardíaco, en tanto que el estado hipercoagulable sistémico y el proinflamatorio contribuyen a menudo al desarrollo de disfunción endotelial y/o trombosis.
- La *lipoproteína a [Lp(a)]* es una forma alterada de LDL que contiene la porción 100 de la apolipoproteína B unida a la apolipoproteína A (apo A). Las concentraciones de Lp(a) se asocian a riesgo de enfermedad coronaria y cerebrovascular, con independencia de las concentraciones de colesterol total o LDL.
- *Factores que afectan a la hemostasia.* Varios marcadores de las funciones hemostática y/o fibrinolítica (p. ej., elevación del inhibidor del activador tisular del plasminógeno 1) son potentes factores predictivos de riesgo de episodios ateroescleróticos mayores, como infarto de miocardio y accidente cerebrovascular. Los factores derivados de plaquetas, al igual que la trombina, con efectos tanto procoagulantes como proinflamatorios, son reconocidos cada vez más como contribuyentes destacados a la patología vascular.
- *Otros factores.* Entre los demás factores asociados a un riesgo menos llamativo y/o difícil de cuantificar se cuentan la falta de ejercicio, el estilo de vida generador de estrés (personalidad de «tipo A») y la obesidad (que puede complicarse con hipertensión, diabetes, hipertrigliceridemia o disminución de HDL).

Patogenia de la ateroesclerosis

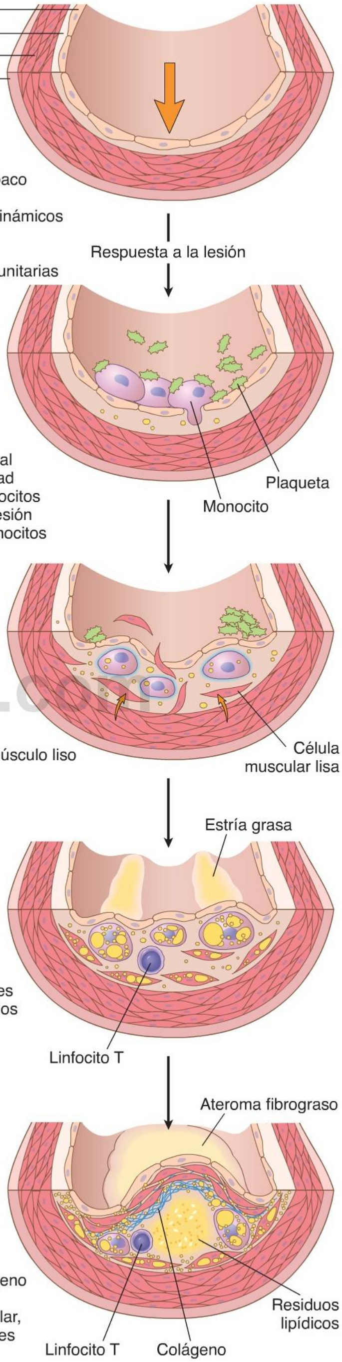
La trascendencia clínica de la ateroesclerosis ha suscitado un gran interés por comprender los mecanismos que subyacen a su evolución y sus complicaciones. La actual concepción de la aterogenia incorpora los diversos factores de riesgo hasta el momento enumerados y se designa como hipótesis de la «respuesta a la lesión». **Este modelo contempla la ateroesclerosis como una respuesta inflamatoria y de cicatrización crónica de la pared arterial tras una lesión endotelial. La progresión de la lesión ocurre por interacción de las lipoproteínas modificadas, los macrófagos derivados de monocitos y los linfocitos T con las células endoteliales y musculares lisas de la pared arterial** (fig. 11-10). De acuerdo con este esquema, la *ateroesclerosis progresa siguiendo la siguiente secuencia:*

- *Lesión y disfunción endoteliales,* causantes (entre otras cosas) de aumento de la permeabilidad vascular, adhesión de leucocitos y trombosis.
- *Acumulación de lipoproteínas* (sobre todo LDL y sus formas oxidadas) en la pared vascular.
- *Adhesión de monocitos al endotelio,* seguida de migración a la íntima y transformación en *macrófagos* y *células espumosas.*
- *Adhesión plaquetaria.*
- *Liberación de factores* por parte de plaquetas, macrófagos y células parietales activados, que inducen *reclutamiento de células musculares lisas,* de la media o de precursores circulantes.
- *Proliferación de células musculares lisas, producción de matriz extracelular* y *reclutamiento de linfocitos T.*
- *Acumulación de lípidos,* tanto extracelularmente como en las células (macrófagos y células musculares lisas).

Lesión endotelial. La lesión de la célula endotelial es la base de la hipótesis de respuesta a la lesión. La pérdida de endotelio debida a *cualquier* tipo de lesión (inducida experimentalmente por desnudamiento mecánico, fuerzas hemodinámicas, depósito de inmunocomplejos, radiación o sustancias químicas) provoca un engrosamiento de la íntima. Sin embargo, *las lesiones humanas tempranas se inician en lugares de endotelio morfológicamente intacto.* Así pues, la *disfunción endotelial* sin desnudamiento subyace a la mayoría de los casos de ateroesclerosis humana. Las células endoteliales intactas pero disfuncionales muestran una permeabilidad aumentada, incremento de la adhesión de leucocitos y expresión de genes alterada.

Las vías específicas y los factores que intervienen en la disfunción de las células endoteliales en la ateroesclerosis temprana no se conocen por completo; entre los responsables se encuentran las toxinas derivadas del consumo de tabaco, la homocisteína y, según algunos, incluso los agentes infecciosos. Las citocinas inflamatorias (p. ej., factor de necrosis tumo-

Figura 11-10 Evolución de los cambios de la pared arterial en respuesta a la hipótesis de lesión. *1*, normal. *2*, lesión endotelial con adhesión de monocitos y plaquetas. *3*, migración de monocitos y células musculares lisas a la íntima, con activación de macrófagos. *4*, captación por macrófagos y células musculares lisas de lípidos modificados, con ulterior activación y reclutamiento de linfocitos T. *5*, proliferación de células musculares lisas en la íntima con producción de matriz extracelular, formando una placa desarrollada.



ral [TNF]) también pueden estimular la expresión de genes endoteliales proaterógenos. Sin embargo, **las dos causas más importantes de disfunción endotelial son los trastornos hemodinámicos y la hipercolesterolemia.**

Trastornos hemodinámicos. La importancia de las alteraciones hemodinámicas en la aterogenia queda ejemplificada por el hecho de que las placas tienden a desarrollarse en el origen de los vasos, los puntos de ramificación y a lo largo de la pared posterior de la aorta abdominal, donde hay patrones de flujo alterados. En estudios *in vitro* se ha demostrado que el flujo laminar no turbulento induce unos genes endoteliales cuyos productos (p. ej., el antioxidante superóxido dismutasa) realmente *protegen* frente a la ateroesclerosis. Estos genes «ateroprotectores» podrían explicar la localización no aleatoria de las lesiones ateroescleróticas precoces.

Lípidos. Los lípidos son transportados en el torrente circulatorio unidos a apoproteínas específicas (que forman complejos lipoproteínicos). Las *dislipoproteinemias* son anomalías de las lipoproteínas que pueden estar presentes en la población general (de hecho, se encuentran en muchos supervivientes de infarto de miocardio) y entre las que se cuentan: 1) concentraciones altas de colesterol LDL; 2) concentraciones bajas de colesterol HDL, y 3) concentraciones elevadas de lipoproteína (a) anómala. Pueden ser consecuencia de mutaciones que causan defectos en las apoproteínas o los receptores lipoproteínas, o relacionarse con otros trastornos subyacentes que afectan a las concentraciones de lípidos circulantes, como síndrome nefrótico, alcoholismo, hipotiroidismo o diabetes mellitus. Todas estas anomalías se asocian a un aumento del riesgo de ateroesclerosis.

Las evidencias de implicación de la hipercolesterolemia en la ateroesclerosis son las siguientes:

- Los lípidos dominantes en las placas ateromatosas son el colesterol y los ésteres de colesterol.
- Las anomalías genéticas en la captación y el metabolismo de las lipoproteínas que causan hiperlipoproteinemia se asocian a ateroesclerosis acelerada. Por ejemplo, la hipercolesterolemia familiar, debida a receptores de LDL defectuosos y a captación de LDL inadecuada a nivel hepático (v. capítulo 5), puede dar lugar a infartos de miocardio antes de los 20 años de edad. De manera similar, la ateroesclerosis acelerada se presenta en modelos animales con anomalías inducidas genéticamente en las apolipoproteínas o los receptores de LDL.
- Otros trastornos genéticos o adquiridos (p. ej., diabetes mellitus, hipotiroidismo) que producen hipercolesterolemia conducen a una ateroesclerosis prematura.
- Los análisis epidemiológicos detectan una significativa correlación entre la gravedad de la ateroesclerosis y las concentraciones plasmáticas de colesterol total o LDL.
- La disminución del colesterol sérico mediante la dieta o los fármacos ralentiza la progresión de la ateroesclerosis, induce regresión de algunas placas y reduce el riesgo de episodios cardiovasculares.

Entre los mecanismos a través de los cuales la hiperlipidemia contribuye a la aterogenia se encuentran los siguientes:

- La hiperlipidemia crónica, particularmente la hipercolesterolemia, puede afectar directamente a la función endotelial, incrementando la producción de especies reactivas del oxígeno a nivel local. Con independencia del posible daño en membranas y mitocondrias, los radicales libres de oxígeno aceleran la degradación del óxido nítrico, amortiguando su actividad vasodilatadora.
- En la hiperlipidemia crónica, las lipoproteínas se acumulan en la íntima, donde pueden agregarse o ser oxidadas por radicales libres producidos por células inflamatorias. Las LDL así modificadas se acumulan a continuación en macrófagos por medio de diversos receptores barredores (distintos del receptor de LDL). Dado que las lipoproteínas modificadas no pueden ser completamente degradadas, su ingesta crónica conduce a la formación de unos macrófagos llenos de lípidos llamados *células espumosas.* De forma similar, las células de músculo liso se transforman en células espumosas llenas de lípidos por ingesta de lípidos modificados por medio de proteínas relacionadas con los receptores de LDL. Las lipoproteínas modificadas no solo son tóxicas para las células endoteliales, las de músculo liso y los macrófagos, sino que su fijación y captación también estimulan la liberación de factores de crecimiento, citocinas y quimiocinas, que establecen un círculo vicioso de reclutamiento y activación de monocitos.

Inflamación. **La inflamación crónica contribuye al inicio y progresión de las lesiones ateroescleróticas.** Se cree que la inflamación es desencadenada por la acumulación de cristales de colesterol y de ácidos grasos libres en los macrófagos y otras células. Estas células perciben la presencia de materiales anómalos a través de receptores inmunitarios innatos citosólicos, que son componentes del inflamasoma (v. capítulo 6). La consiguiente activación del inflamasoma facilita la producción de la citocina proinflamatoria IL-1, que sirve para reclutar leucocitos, entre ellos monocitos. Los linfocitos T también son activados, aunque no se sabe qué es lo que estos linfocitos reconocen y por qué estas sustancias son identificadas como «invasores» extraños. El resultado neto de la activación de macrófagos y linfocitos T es la producción local de citocinas y quimiocinas, que reclutan y activan más células inflamatorias. Los macrófagos activados producen especies reactivas del oxígeno, que incrementan la oxidación de LDL y elaboran factores de crecimiento que fomentan la proliferación de las células musculares lisas. Los linfocitos T activados de las lesiones de la íntima en desarrollo elaboran citocinas inflamatorias, por ejemplo, interferón γ, que a su vez pueden activar macrófagos y células endoteliales y musculares lisas. Estos leucocitos y las células de la pared vascular liberan factores de crecimiento que promueven la proliferación de células de músculo liso y la síntesis de proteínas de la matriz extracelular. Así pues, muchas de las lesiones ateroescleróticas son atribuibles a una reacción inflamatoria crónica en la pared vascular.

Infección. Aunque se han presentado evidencias circunstanciales que vinculan la ateroesclerosis con los virus del herpes, el citomegalovirus y *Chlamydophila pneumoniae,* no hay relación causal contrastada con la infección.

Proliferación de músculo liso y síntesis de matriz. La proliferación de células de músculo liso y el depósito de matriz extracelular en la íntima hacen que una estría grasa se convierta en un ateroma maduro y favorecen el progresivo crecimiento de las lesiones ateroescleróticas (v. fig. 11-10). Las células musculares lisas de la íntima presentan un fenotipo proliferativo y sintético distinto del de las células musculares lisas subyacentes de la media. Diversos factores de crecimiento están implicados en la proliferación de estas células, entre ellos el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF, liberado por plaquetas localmente adherentes y por macrófagos, y células endoteliales y músculo liso), el factor de crecimiento de fibroblastos y el factor de crecimiento transformante α (v. capítulo 1). Estos factores también estimulan a las células de músculo liso para que sinteticen matriz extracelular (en especial colágeno), que estabiliza las placas ateroescleróticas. Por el contrario, las células inflamatorias activadas en los ateromas pueden aumentar la degradación de los componentes de dicha matriz, dando lugar a placas inestables (v. más adelante).

Perspectiva general. La figura 11-11 resume las principales vías patógenas que actúan en la aterogenia, destacando la naturaleza multifactorial de la enfermedad. El esquema pone de relieve el concepto de ateroesclerosis como respuesta inflamatoria crónica (y, en última instancia, como intento de «cicatrización» vascular), generada por diversas agresiones, como lesión celular endotelial, oxidación y acumulación de lípidos e inflamación. Los ateromas son lesiones dinámicas constituidas por células endoteliales disfuncionales, células musculares lisas en proliferación y linfocitos T y macrófagos entremezclados. Estos cuatro tipos de células pueden liberar mediadores que influyen en la aterogenia. Así pues, en las etapas tempranas, las placas de la íntima son poco más que agregados de células de músculo liso, macrófagos y células espumosas. La muerte de estas células genera lípidos y residuos necróticos. Al progresar, el ateroma es modificado por la matriz extracelular sintetizada por células musculares lisas. El tejido conjuntivo es particularmente abundante en la íntima, donde forma una cubierta fibrosa, aunque las lesiones también suelen conservar un núcleo central de células cargadas de lípidos y residuos grasos, que pueden calcificarse. En ocasiones, la placa de la íntima ocupa progresivamente la luz vascular o comprime la media subyacente, provocando su degeneración. Esta, a su vez, puede exponer factores trombógenos, como el factor tisular, dando lugar a la formación de trombos y la oclusión vascular aguda.

MORFOLOGÍA

Estrías grasas. Las estrías grasas están compuestas por macrófagos espumosos llenos de lípidos. Iniciándose como múltiples manchas amarillas pequeñas y planas, terminan por confluir formando estrías alargadas de 1 cm de largo o más. Estas lesiones no son lo suficientemente elevadas como para causar alteraciones significativas del flujo (fig. 11-12). Aunque las estrías grasas evolucionan hasta formar placas, no todas llegan a convertirse en lesiones avanzadas. En ocasiones, en la aorta de los lactantes se observan estrías grasas, que, por otro lado, están presentes en prácticamente todos los adolescentes, incluso en los que carecen de factores de riesgo conocidos. La observación de que las estrías grasas coronarias comienzan a formarse en la adolescencia, en los mismos sitios anatómicos en los que más tarde tienden a desarrollarse placas, indica una evolución temporal de estas lesiones.

Placa ateroesclerótica. Los procesos esenciales de la ateroesclerosis son el engrosamiento de la íntima y la acumulación de lípidos, que, conjuntamente, dan lugar a la formación de placas (v. figs. 11-7, 11-10 y 11-11). Las placas ateromatosas son de color blanco amarillento y ocupan la luz arterial. Los trombos superpuestos sobre las placas ulceradas son de color pardo rojizo. Las placas muestran unas dimensiones variables, aunque pueden confluir, constituyendo masas de gran tamaño (fig. 11-13).

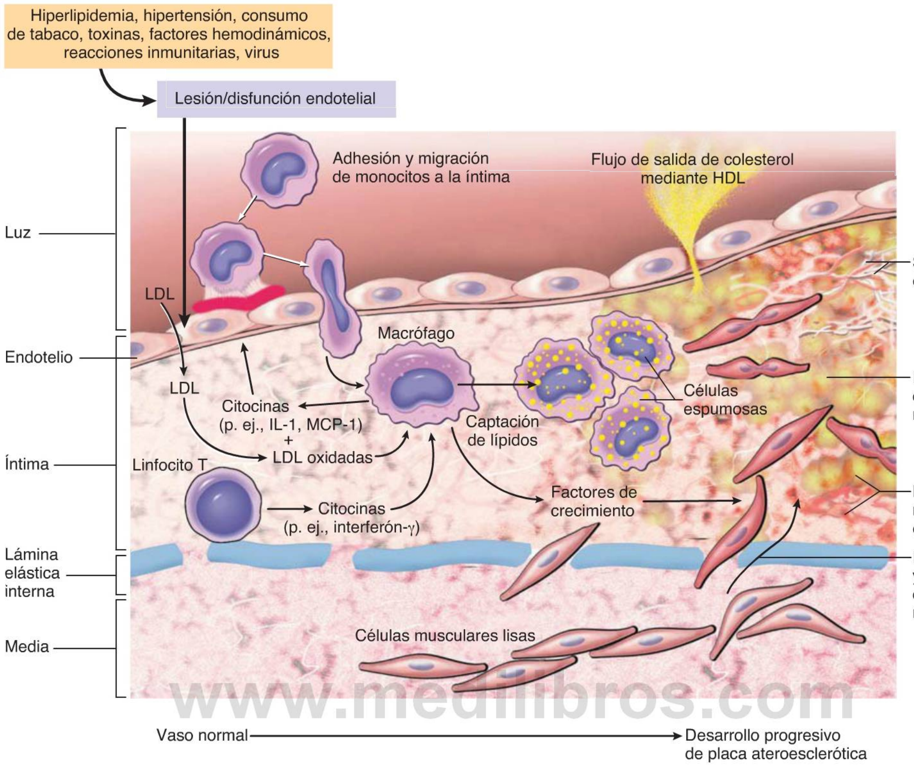


Figura 11-11 Secuencia de interacciones celulares en la ateroesclerosis. La hiperlipidemia, la hiperglucemia, la hipertensión y otros factores causan una disfunción endotelial que induce adhesión plaquetaria y reclutamiento de monocitos y linfocitos T circulantes, con posterior liberación de citocinas y factores de crecimiento desde células inflamatorias, lo que provoca migración y proliferación de células musculares lisas, así como nueva activación de macrófagos. Las células espumosas de las placas ateromatosas proceden de los macrófagos y células de músculo liso que han acumulado lípidos modificados (p. ej., proteínas de baja densidad [LDL] oxidadas y agregadas) por medio de proteínas relacionadas con receptores barredores y de LDL. Los lípidos extracelulares proceden de la insudación en la luz vascular, particularmente en presencia de hipercolesterolemia, así como de células espumosas en degeneración. La acumulación de colesterol en la placa refleja desequilibrio entre los flujos de entrada y salida. Las lipoproteínas de alta densidad (HDL) probablemente ayudan a eliminar colesterol de estas acumulaciones. En respuesta a las citocinas y quimiocinas elaboradas, las células musculares lisas migran a la íntima, proliferan y producen matriz extracelular, que comprende colágeno y proteoglucanos. IL-1, interleucina 1; MCP-1, proteína quimiotáctica monocítica 1.

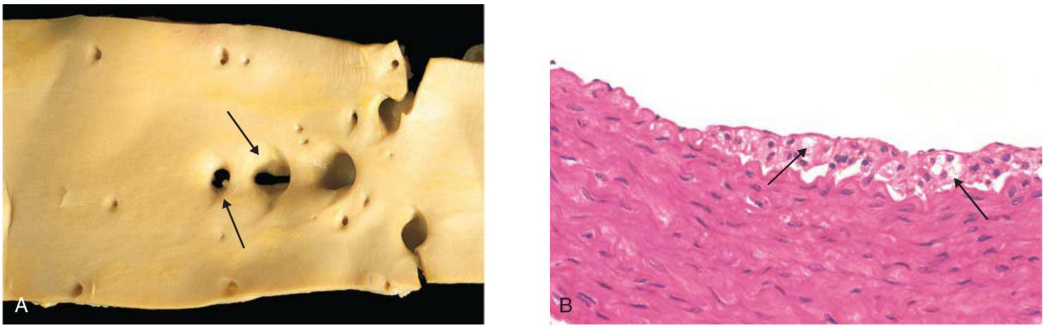


Figura 11-12 Estría grasa constituida por acumulación de macrófagos espumosos en la íntima. **A.** Aorta con estrías grasas *(flechas),* asociadas en buena medida al origen de las ramificaciones. **B.** Microfotografía de una estría grasa de un conejo hipercolesterolémico experimental que muestra células espumosas derivadas de macrófagos en la íntima *(flechas).* (**B,** por cortesía de Myron I. Cybulsky, MD, University of Toronto, Canada.)

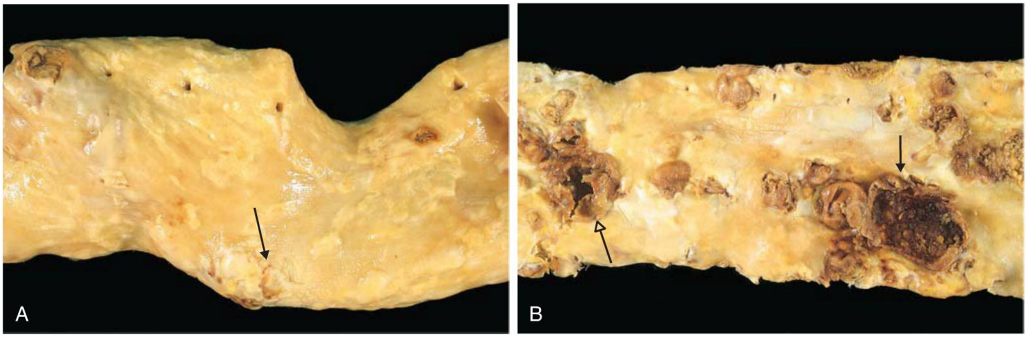


Figura 11-13 Imágenes macroscópicas de ateroesclerosis de la aorta. **A.** Ateroesclerosis leve compuesta por placas fibrosas, una de las cuales está indicada con una *flecha.* **B.** Enfermedad grave con lesiones difusas y complicadas que incluyen una placa ulcerada *(flecha de punta hueca)* y una lesión con un trombo superpuesto *(flecha de punta negra).*

Las lesiones ateroescleróticas son parcheadas, suelen afectar solo a una porción de la pared arterial y rara vez son circunferenciales, por lo que, en un corte transversal, aparecen como «excéntricas» (fig. 11-14*A*). A pesar de la exposición uniforme de las paredes vasculares a factores como las toxinas del humo de los cigarrillos, las LDL elevadas o la hiperglucemia, la focalidad de las lesiones ateroescleróticas es atribuible a la variabilidad de la hemodinámica vascular. Los trastornos del flujo local, como la turbulencia en puntos de ramificación, hacen que determinadas porciones de un vaso sean más propensas a la formación de placas. Aunque al principio sean focales y estén poco extendidas, con el tiempo, las lesiones ateroescleróticas pueden hacerse más grandes y numerosas y mostrar una distribución más amplia. Además, en un vaso determinado, a menudo coexisten lesiones en diferentes fases de desarrollo.

En orden descendente, **los vasos con afectación más extensa son la aorta abdominal inferior, las arterias coronarias, las arterias poplíteas, las arterias carótidas internas y los vasos del polígono de Willis.** En humanos, es característico que la aorta abdominal se vea afectada en mucha mayor medida que la arteria torácica. Los vasos de las extremidades superiores suelen quedar preservados, al igual que las arterias mesentérica y renal, excepto en sus orígenes. Aunque la mayoría de las personas tienden a presentar un grado uniforme de carga ateroesclerótica en la vasculatura afectada, la gravedad de la afectación en un territorio arterial no siempre sirve para predecir su gravedad en otro.

Las placas ateroescleróticas tienen tres componentes principales: 1) células musculares lisas, macrófagos y linfocitos T; 2) matriz extracelular, que comprende colágeno, fibras elásticas y proteoglucanos, y 3) lípidos intra- y extracelulares (v. fig. 11-14). Estos constituyentes están presentes en proporciones y configuraciones variables en las diferentes lesiones. Habitualmente hay una cubierta fibrosa superficial compuesta por células de músculo liso y colágeno relativamente denso. Debajo y hacia el lado de la cubierta (en el «hombro»), se localiza un área más celular que contiene macrófagos, linfocitos T y células musculares lisas. Bajo la cubierta fibrosa hay un núcleo necrótico, constituido por lípidos (sobre todo colesterol y ésteres de colesterol), residuos de células muertas, células espumosas (macrófagos y células musculares lisas cargadas de lípidos), fibrina, trombos con grados de organización variables y otras proteínas plasmáticas. A menudo, el colesterol se presenta en forma de agregados cristalinos, que son eliminados durante el procesamiento habitual de los tejidos y que solo dejan «hendiduras» vacías. En la

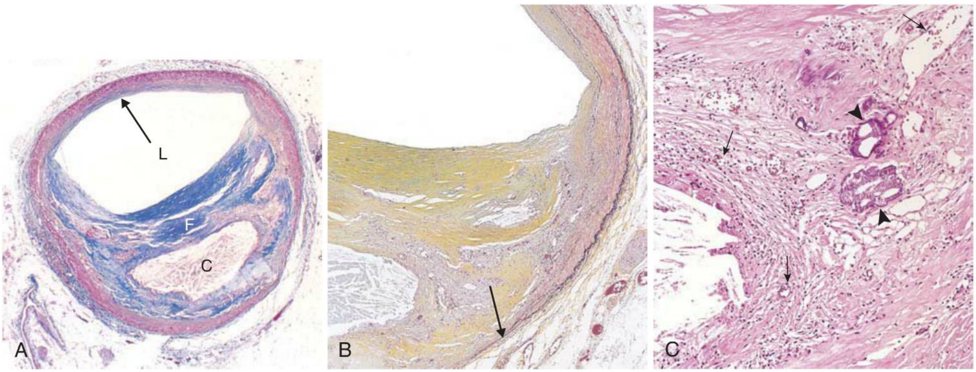


Figura 11-14 Características histológicas de una placa ateromatosa en la arteria coronaria. **A.** La arquitectura general muestra una cubierta fibrosa (F) y un núcleo necrótico central (C) que contiene colesterol y otros lípidos. La luz (L) se ve moderadamente afectada. Se observa que un segmento de la pared está libre de placa *(flecha);* la lesión es, por tanto, «excéntrica». En este corte, el colágeno se ha teñido de azul (tinción tricrómica de Masson). **B.** Fotografía a gran aumento de un corte de la placa mostrada en **A,** teñido para resaltar la elastina (negro), que muestra que las láminas elásticas interna y externa están atenuadas y que la media de la arteria está adelgazada bajo la placa más avanzada *(flecha).* **C.** Microfotografía a gran aumento en la unión de la cubierta fibrosa y el núcleo en la que se aprecian células inflamatorias dispersas, calcificación *(puntas de flecha)* y neovascularización *(flechas pequeñas).*

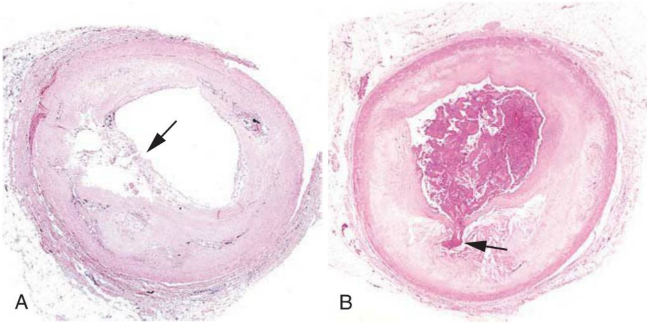


Figura 11-15 Rotura de placa ateroesclerótica. **A.** Rotura de placa sin trombo superpuesto de un paciente que murió repentinamente. **B.** Trombosis coronaria aguda superpuesta a una placa ateroesclerótica, con disociación focal de la cubierta fibrosa, que desencadenó un infarto de miocardio mortal. Tanto en **A** como en **B,** la *flecha* señala el sitio de rotura de la placa. (**B,** reproducido a partir de Schoen FJ: Interventional and Surgical Cardiovascular Patherosclerosisology: Clinical Correlations and Basic Principles. Philadelphia, WB Saunders, 1989, p 61.)

periferia de las lesiones se aprecia **neovascularización** (proliferación de pequeños vasos sanguíneos; v. fig. 11-14*C*). La mayoría de los ateromas contienen abundantes lípidos, aunque ciertas placas (las «placas fibrosas») están compuestas casi exclusivamente por células musculares lisas y tejido fibroso.

En general, las placas continúan cambiando y agrandándose progresivamente, por muerte y degeneración celular, síntesis y degradación (remodelación) de matriz extracelular, y organización del trombo superpuesto. Además, a menudo los ateromas experimentan calcificación (v. fig. 11-14*C*). Los pacientes con calcificación coronaria avanzada muestran un mayor riesgo de sufrir episodios coronarios.

Las placas ateroescleróticas pueden sufrir los siguientes cambios patológicos de importancia clínica:

- La **rotura, ulceración o erosión** de la superficie de las placas ateromatosas da lugar a exposición de sustancias altamente trombógenas y a **trombosis,** que puede ocluir parcial o completamente la luz vascular (fig. 11-15). Si el paciente sobrevive, el coágulo puede organizarse e incorporarse a la placa en crecimiento.
- **Hemorragia dentro de la placa.** La rotura de la cubierta fibrosa superpuesta, o de los vasos de pared delgada de las áreas de neovascularización, causa en ocasiones una hemorragia dentro de la placa; un hematoma contenido puede expandir la placa o causar su rotura.
- **Ateroembolia.** La rotura de la placa condiciona en ocasiones la descarga de residuos ateroescleróticos al torrente circulatorio, generando microémbolos.
- **Formación de aneurismas.** La presión inducida por ateroesclerosis o la atrofia isquémica de la media subyacente, con pérdida de tejido elástico, son causa de debilidad y potencial rotura.

Consecuencias de la enfermedad ateroesclerótica

Las grandes arterias elásticas (p. ej., las arterias aorta, carótida e ilíaca) y las arterias musculares de tamaño grande e intermedio (p. ej., las arterias coronaria y poplítea) son las más afectadas por la ateroesclerosis. En la mayoría de los casos, la enfermedad ateroesclerótica sintomática se desarrolla con mayor frecuencia en las arterias que irrigan el corazón, el encéfalo, los riñones y las extremidades inferiores. **El infarto de miocardio (ataque cardíaco), el infarto cerebral (accidente cerebrovascular), los aneurismas aórticos y la enfermedad vascular periférica (gangrena de las piernas) son las principales consecuencias de la ateroesclerosis.** La evolución natural, las principales características morfológicas y los episodios patógenos más relevantes se esquematizan en la figura 11-16.

A continuación se describen los rasgos de las lesiones ateroescleróticas, que suelen ser responsables de las manifestaciones clínico-patológicas.

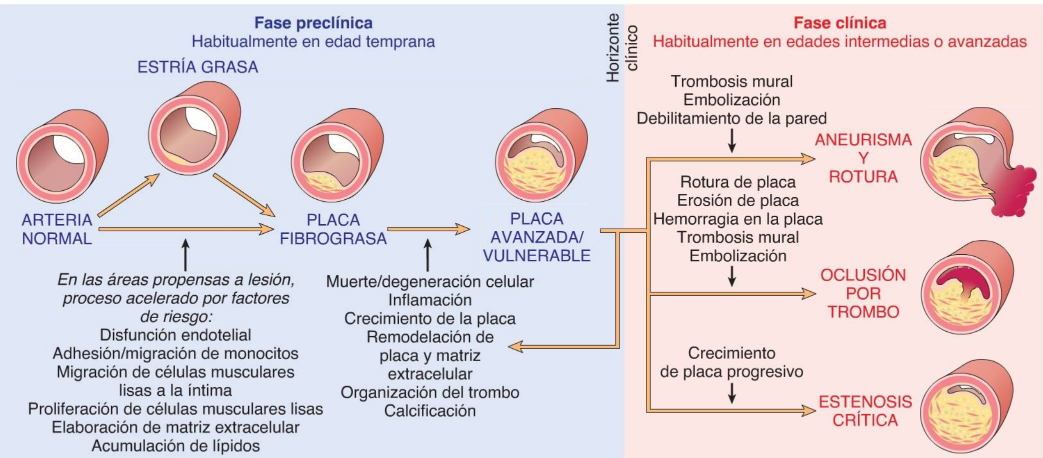


Figura 11-16 Evolución natural, características morfológicas y principales episodios patógenos y complicaciones clínicas de la ateroesclerosis.

Estenosis ateroesclerótica. En las pequeñas arterias, las placas ateroescleróticas pueden obstruir gradualmente las luces vasculares, afectando al flujo sanguíneo y produciendo una lesión isquémica. En las fases iniciales de la estenosis, la remodelación externa de la media vascular tiende a preservar el tamaño de la luz. Sin embargo, hay límites para la extensión de la remodelación y, en última instancia, el ateroma en expansión comprime la luz del vaso hasta un punto en el cual el flujo de sangre se ve comprometido. La *estenosis crítica* es la fase en la que la oclusión es lo suficientemente grande como para generar isquemia celular. En la circulación coronaria (y en otras), esto suele ocurrir cuando la oclusión origina una disminución del 70% del área transversal luminal. Con una estenosis de tal grado, en ocasiones se desarrolla dolor torácico al realizar un esfuerzo (la llamada *angina estable;* v. capítulo 12). Aunque la rotura aguda de la placa (v. más adelante) es la consecuencia más peligrosa, la ateroesclerosis también condiciona una reducción crónica de la perfusión arterial con sus consiguientes consecuencias: *oclusión mesentérica e isquemia intestinal, muerte súbita cardíaca, cardiopatía isquémica crónica, encefalopatía isquémica* y *claudicación intermitente* (disminución de la perfusión de las extremidades), todas ellas consecuencia de la estenosis con limitación del flujo. En último término, los efectos de la oclusión vascular dependen de la irrigación arterial y de la demanda metabólica del tejido afectado.

Cambio agudo en la placa. La erosión o rotura de la placa suele ir seguida de inmediato de una trombosis vascular parcial o completa (v. fig. 11-15), con el consiguiente infarto agudo de los tejidos (p. ej., de miocardio o cerebral) (v. fig. 11-16). Los cambios en la placa se encuadran en tres categorías generales:

- *Rotura/fisura,* con exposición de constituyentes de la placa altamente trombógenos.
- *Erosión/ulceración,* con exposición de la membrana basal subendotelial trombógena a la sangre.
- *Hemorragia en el ateroma,* con expansión de su volumen.

En la actualidad se reconoce que las placas responsables de los infartos de miocardio y otros síndromes coronarios agudos son con frecuencia asintomáticas antes del cambio agudo. En consecuencia, los estudios patológicos y clínicos ponen de manifiesto que la mayoría de las placas que sufren una rotura repentina, con oclusión coronaria, previamente mostraban una estenosis no crítica, leve o moderada. La preocupante conclusión de ello es que gran número de adultos ahora asintomáticos pueden estar expuestos al riesgo de sufrir un episodio coronario de extrema gravedad. Lamentablemente, en las condiciones actuales, es imposible identificar a esas personas.

Las placas se rompen cuando no consiguen soportar las tensiones mecánicas generadas por las fuerzas de cizallamiento vascular. Los episodios que desencadenan cambios bruscos en las placas, con la consiguiente trombosis, son complejos, y comprenden tanto factores intrínsecos (p. ej., estructura y composición de la placa) como elementos extrínsecos (p. ej., presión arterial, reactividad plaquetaria, espasmo vascular).

La composición de las placas es dinámica y contribuye al riesgo de rotura. Las placas que contienen áreas grandes de células espumosas y lípidos extracelulares, y las que tienen cubiertas fibrosas delgadas o contienen pocas células musculares lisas o agregados de células inflamatorias, presentan mayor probabilidad de rotura y se consideran «placas vulnerables» (fig. 11-17).

La capa fibrosa sufre una continua remodelación que puede estabilizar la placa o, a la inversa, hacerla más propensa a la rotura. El colágeno es el principal componente estructural de la cubierta, y es responsable tanto de su resistencia mecánica como de su estabilidad. Así pues, el equilibrio entre la síntesis y la degradación del colágeno afecta a la integridad de la cubierta. En la placa ateroesclerótica, el colágeno es producido sobre todo por las células musculares lisas, por lo que la pérdida de estas genera una cubierta menos sólida. Además, el recambio de colágeno es controlado por metaloproteinasas (MMP), enzimas elaboradas en buena parte por los macrófagos y las células musculares lisas en la placa ateromatosa. Por el contrario, los inhibidores tisulares de las metaloproteinasas (TIMP), producidos por las células endoteliales, las células musculares lisas y los macrófagos, modulan la actividad de las MMP. En general, la inflamación de la placa determina un aumento neto de la degradación de colágeno y una reducción de su síntesis, lo que desestabiliza la integridad mecánica de la cubierta fibrosa (v. más adelante). La inflamación inducida por los propios depósitos de colesterol puede contribuir a la desestabilización de la placa. En cambio, las estatinas ejercen un efecto terapéutico beneficioso, no solo reduciendo las concentraciones de colesterol circulante, sino también estabilizando las placas al reducir la inflamación.

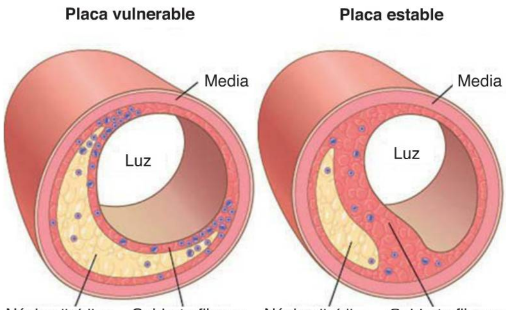


Figura 11-17 Placas ateroescleróticas vulnerables y estables. Las placas vulnerables presentan una cubierta fibrosa delgada, núcleo lipídico grande y mayor inflamación. Las placas estables presentan una cubierta engrosada constituida por colágeno denso, con mínima inflamación y núcleo ateromatoso subyacente. (Adaptado de Libby P: Circulation 91:2844, 1995.)

Las influencias extrínsecas a las placas también contribuyen a los cambios agudos en ellas. En consecuencia, la estimulación adrenérgica puede elevar la presión arterial sistémica o inducir vasoconstricción local, aumentando las tensiones físicas que se ejercen sobre una capa determinada. De hecho, la estimulación adrenérgica asociada a las acciones de despertar y levantarse puede causar picos de presión arterial (seguidos de un aumento de la reactividad plaquetaria) que se han vinculado etiológicamente con la pronunciada periodicidad circadiana del inicio del IM agudo (con máximos entre las 6 de la mañana y el mediodía). Asimismo, el estrés emocional intenso contribuye a la rotura de las placas. Ello queda dramáticamente ilustrado por el repunte de los episodios de muerte súbita asociado a catástrofes naturales o de otro tipo, como terremotos o los ataques a las Torres Gemelas del 11 de septiembre de 2001.

También es importante observar que no todas las roturas de placa dan lugar a trombosis oclusivas de consecuencias extremadamente graves. De hecho, la rotura de placa con ulterior agregación plaquetaria superficial y trombosis es una complicación frecuente, repetitiva y, a menudo, clínicamente silente del ateroma. La resolución de estas roturas de placa subclínicas (y la reabsorción de los correspondientes trombos) conforma un importante mecanismo en el desarrollo de las lesiones ateroescleróticas.

Trombosis. Como se ha indicado, la trombosis parcial o total superpuesta a una placa rota es un elemento fundamental en los síndromes coronarios agudos. En su forma más grave, induce la oclusión total del vaso afectado. Por el contrario, en otros síndromes coronarios (v. capítulo 12), la obstrucción luminal originada por el trombo es incompleta y fluctúa en el tiempo.

En ocasiones, los trombos murales en una arteria coronaria también embolizan. Por tanto, en los pacientes con ateroesclerosis que mueren de forma repentina, cabe la posibilidad de encontrar pequeños fragmentos embólicos de trombo en la circulación intramiocárdica distal o en asociación a microinfartos. Por último, la trombina y otros factores relacionados con la trombosis son potentes activadores de las células de músculo liso y, por consiguiente, pueden contribuir al aumento de tamaño de las lesiones ateroescleróticas.

Vasoconstricción. La vasoconstricción altera el tamaño de la luz y puede favorecer la rotura de la placa por incrementar las fuerzas mecánicas locales. La vasoconstricción en los focos de ateroma se ve estimulada por: 1) agonistas adrenérgicos circulantes; 2) contenido plaquetario liberado a nivel local; 3) disfunción de las células endoteliales con alteración de la secreción de factores relajantes derivados de endotelio (óxido nítrico) en relación con los factores de contracción, y 4) mediadores liberados por células inflamatorias perivasculares.

CONCEPTOS CLAVE

Ateroesclerosis

- La ateroesclerosis es una lesión propia de la íntima compuesta por una cubierta o capa fibrosa y un núcleo ateromatoso. Los constituyentes de la placa comprenden células de músculo liso, lípidos y restos necróticos.
- La aterogenia depende de la interacción de la lesión de la pared vascular y la inflamación. Los numerosos factores de riesgo de ateroesclerosis causan disfunción de células endoteliales e influyen en el reclutamiento y la estimulación de las células inflamatorias y musculares lisas.
- Las placas ateroescleróticas se desarrollan y crecen lentamente durante décadas. Las placas estables pueden producir síntomas relacionados con isquemia crónica por estenosis de las luces vasculares, mientras que las inestables inducen complicaciones isquémicas muy graves, potencialmente mortales, relacionadas con rotura aguda, trombosis o embolización.
- Las placas estables tienden a presentar una cubierta fibrosa densa, mínima acumulación de lípidos y escasa inflamación, en tanto que las placas inestables «vulnerables» tienen cubiertas delgadas, núcleos lipídicos grandes e infiltrados inflamatorios relativamente densos.

Aneurismas y disección

Un aneurisma es una dilatación localizada anómala de un vaso sanguíneo o del corazón, que puede ser congénita o adquirida (fig. 11-18). Cuando un aneurisma afecta a una pared arterial atenuada pero intacta, o a una pared ventricular adelgazada del corazón, se dice que se trata de un aneurisma «verdadero». Los aneurismas vasculares ateroescleróticos, sifilíticos y congénitos, y los ventriculares asociados a infartos de miocardio transmurales, son de este tipo. En cambio, un *falso aneurisma* (también llamado *seudoaneurisma*) es un defecto en la pared de un vaso, causante de un hematoma extravascular que se comunica libremente con el espacio intravascular («hematoma pulsátil»). Ejemplos de esta clase de anomalías son una rotura ventricular tras un infarto de miocardio contenida por una adherencia pericárdica o una fuga en la sutura entre un injerto vascular y una arteria natural. La *disección* arterial se produce cuando la sangre penetra en un defecto de la pared arterial y forma un túnel entre sus capas. Las disecciones son con frecuencia, aunque no siempre, aneurismáticas (v. más adelante). Tanto los aneurismas verdaderos como los falsos y las disecciones pueden romperse, con consecuencias, en general, de extrema gravedad.

Desde el punto de vista descriptivo, los aneurismas se clasifican en función de su forma y su tamaño macroscópico (v. fig. 11-18). Los *aneurismas saculares* son evaginaciones esféricas que solo afectan a una porción de la pared vascular. Oscilan entre los 5 y los 20 cm de diámetro y a menudo contienen trombos. Por su parte, los *aneurismas fusiformes* son dilataciones circunferenciales difusas de un segmento vascular largo. Varían en diámetro (hasta 20 cm) y longitud y pueden afectar a regiones extensas del cayado aórtico, la aorta abdominal o incluso las arterias ilíacas. Este tipo de aneurismas no son específicos de enfermedades o manifestaciones clínicas concretas.

Patogenia de los aneurismas. Para mantener su integridad estructural y funcional, las paredes arteriales se remodelan constantemente, sintetizando y degradando los componentes de su matriz extracelular y reparando el daño inducido en

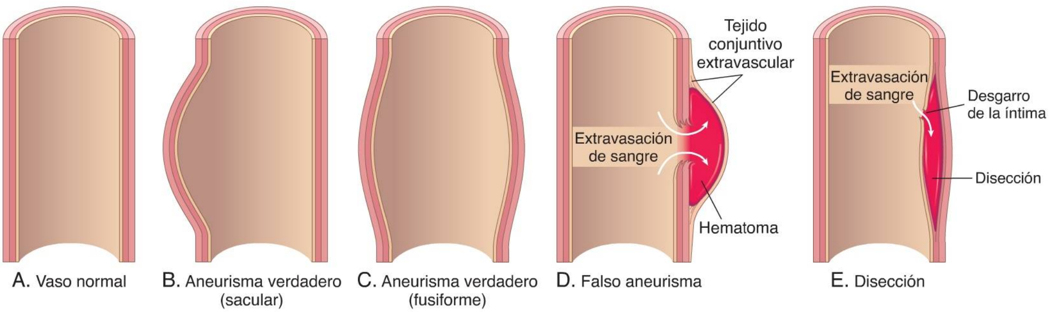


Figura 11-18 Aneurismas. **A.** Vaso normal. **B.** Aneurisma verdadero de tipo sacular. La pared se abomba focalmente hacia fuera y puede atenuarse, aunque por lo demás está intacta. **C.** Aneurisma verdadero de tipo fusiforme. Hay dilatación circunferencial del vaso, sin rotura. **D.** Falso aneurisma. La pared está rota y se produce una acumulación de sangre y hematoma que queda limitada externamente por los tejidos extravasculares adheridos. **E.** La sangre ha penetrado en la pared (disecada), separando sus capas. Aunque parecen producirse a través de un desgarro en la luz, las disecciones también se deben a rotura de los *vasa vasorum* en la media.

ellos. Los aneurismas se producen cuando la estructura o la función del tejido conjuntivo de la pared vascular se ven afectadas. Aunque aquí se citan ejemplos de alteraciones hereditarias de los tejidos conjuntivos, el debilitamiento de las paredes de los vasos es un factor importante en las formas más comunes esporádicas de aneurisma.

- *La calidad intrínseca del tejido conjuntivo de la pared vascular es deficiente.* Por ejemplo, en el *síndrome de Marfan* (v. capítulo 5), la síntesis defectuosa de la proteína de anclaje (o andamiaje) *fibrilina* condiciona una actividad aberrante del TGF-β y debilitamiento del tejido elástico; en la aorta, esto produce en ocasiones una dilatación progresiva. El *síndrome de Loeys-Dietz* es otra posible causa de aneurismas. En este trastorno, las mutaciones en los receptores del TGF-β condicionan una síntesis insuficiente de elastina y colágenos I y III. Los aneurismas que afectan a pacientes con esta enfermedad se pueden romper con facilidad (incluso si son pequeños), por lo que en ellos se considera necesario plantear un tratamiento «agresivo». La debilidad de las paredes vasculares por síntesis escasa de colágeno de tipo III es también característica de las formas vasculares del *síndrome de Ehlers-Danlos* (v. capítulo 5), en tanto que la alteración del entrecruzamiento del colágeno asociada a carencia de vitamina C (escorbuto) es un ejemplo de formación de aneurismas por causas nutricionales, afortunadamente inhabitual en nuestros días.
- *El equilibrio entre la degradación y la síntesis de colágeno se ve alterado por la inflamación y las proteasas asociadas a ella.* En particular, el aumento de la expresión de metaloproteinasas de matriz (MMP), sobre todo por los macrófagos en la placa ateroesclerótica o las vasculitis, contribuye al desarrollo de aneurismas. Estas enzimas pueden degradar virtualmente todos los componentes de la matriz extracelular en la pared arterial (colágenos, elastina, proteoglucanos, laminina, fibronectina). La disminución de la expresión de los inhibidores tisulares de las metaloproteinasas (TIMP) también contribuye a la degradación de matriz extracelular. El riesgo de formación de aneurismas en un contexto de lesiones inflamatorias (p. ej., ateroesclerosis) se asocia en ocasiones a polimorfismos de MMP y/o TIMP o es modificado por la naturaleza de la respuesta inflamatoria local. Por ejemplo, los aneurismas aórticos abdominales (AAA; v más adelante) se relacionan con la producción local de citocinas (IL-4 e IL-10), que estimulan la producción de MMP elastolíticas por parte de los macrófagos.
- *La pared vascular se debilita por la pérdida de células musculares lisas o reducción de la síntesis de matriz extracelular no colágena ni elástica.* La isquemia de la parte interna de la capa media se produce cuando hay un engrosamiento ateroesclerótico de la íntima, que incrementa la distancia de difusión del oxígeno y los nutrientes. La hipertensión sistémica también origina una significativa estenosis de las arteriolas de los vasos vasculares (p. ej., en la aorta), lo que induce isquemia de la media externa. En ocasiones, la isquemia de la media provoca «cambios degenerativos» de la aorta, mientras que la pérdida de células de músculo liso (o un cambio en su fenotipo sintético) provoca cicatrización (y pérdida de fibras elásticas), síntesis de matriz extracelular inadecuada y producción de cantidades crecientes de sustancia fundamental amorfa (glucosaminoglucano). Desde el punto de vista histológico, estas alteraciones se designan colectivamente como *degeneración quística de la media* (fig. 11-19) y se observan en patologías como el síndrome de Marfan y el escorbuto.

  La sífilis terciaria es otra causa poco habitual de aneurismas aórticos. La endoarteritis obliterante característica de la sífilis tardía muestra predilección por los vasos pequeños, incluidos los *vasa vasorum* de la aorta torácica. El cuadro produce una lesión isquémica de la media de la aorta y dilatación aneurismática, que a veces afecta al anillo de la válvula aórtica.

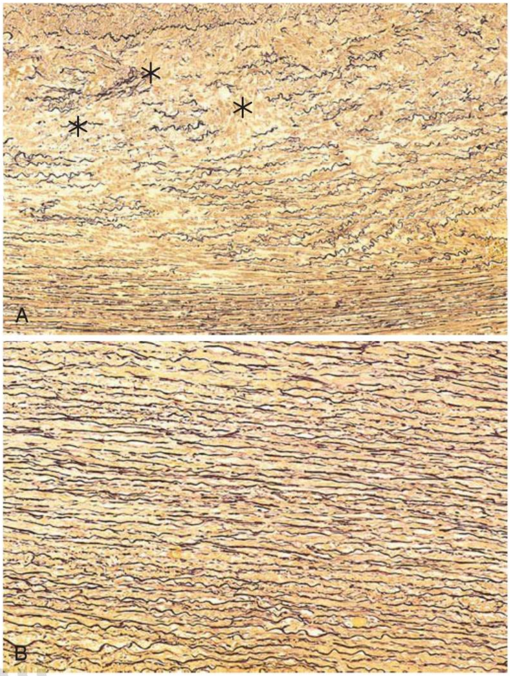


Figura 11-19 Degeneración quística de la media. **A.** Corte transversal de la media aórtica de un paciente con síndrome de Marfan que muestra fragmentación de la elastina y áreas desprovistas de ella similares a espacios quísticos pero que en realidad están llenas de proteoglucanos *(asteriscos).* **B.** Media normal para comparar que muestra un patrón en capas regulares de tejido elástico. Tanto en **A** como en **B,** la elastina está teñida de negro.

Las dos causas más importantes de aneurisma aórtico son la ateroesclerosis y la hipertensión. La primera es un factor prevalente en los AAA, en tanto que la hipertensión es la etiología más frecuente asociada a los aneurismas de la aorta ascendente. Otros factores que debilitan las paredes vasculares y provocan aneurismas son traumatismos, vasculitis (v. más adelante), defectos congénitos (p. ej., displasia fibromuscular y *aneurismas en baya,* en general en el polígono de Willis; v. capítulo 28), y las infecciones *(aneurismas micóticos).* Estos últimos pueden originarse: 1) por embolización de un émbolo séptico, habitualmente como complicación de la endocarditis infecciosa; 2) como extensión de un proceso supurativo adyacente, o 3) por microorganismos circulantes que infectan directamente la pared arterial.

Aneurisma de la aorta abdominal (AAA)

Los aneurismas causados por ateroesclerosis se forman con mayor frecuencia en la aorta abdominal y las arterias ilíacas primitivas (o comunes). Diversos factores, ya comentados, influyen en el debilitamiento de la media y predisponen a la formación de aneurismas.

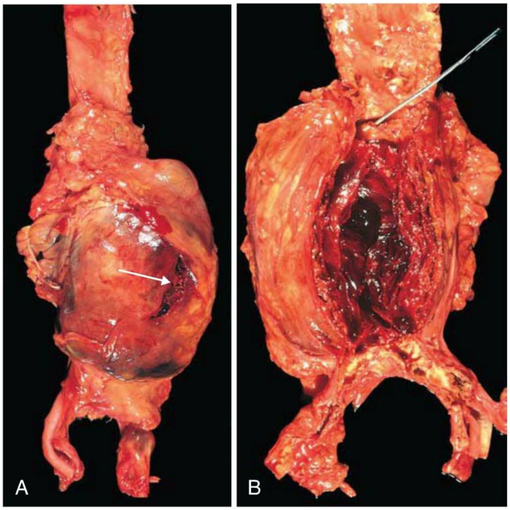


Figura 11-20 Aneurisma de la aorta abdominal. **A.** Imagen externa: fotografía macroscópica de un gran aneurisma aórtico roto (el sitio de rotura está indicado por la *flecha*). **B.** Imagen abierta con la localización de la rotura indicada por una sonda. La pared del aneurisma es extremadamente fina y la luz está llena de una gran cantidad de trombo dispuesto en capas, pero mayoritariamente no organizado.

Los AAA afectan más habitualmente a hombres y fumadores, siendo infrecuente su desarrollo antes de los 50 años. La ateroesclerosis es causa destacada de AAA, si bien otros factores están claramente implicados, ya que su incidencia es inferior al 5% en hombres de más de 60 años, a pesar de la presencia casi universal de ateroesclerosis en la aorta abdominal en esta población.

MORFOLOGÍA

Situados, en general, distales a las arterias renales y proximales a la bifurcación de la aorta, los AAA pueden ser saculares o fusiformes y alcanzar 15 cm de diámetro y 25 cm de longitud (fig. 11-20). Suele haber una ateroesclerosis complicada grave, con destrucción y adelgazamiento de la media aórtica subyacente. A menudo, el aneurisma contiene un trombo mural mal organizado laminado. Los AAA afectan ocasionalmente a las arterias renales o a las mesentéricas superior o inferior, bien por extensión directa, bien por oclusión de los orificios vasculares por trombos murales. En casos no infrecuentes, los AAA van acompañados de aneurismas menores en las arterias ilíacas.

Aunque menos habituales que el aneurisma ateroesclerótico usual, tres variantes de AAA merecen especial mención por sus singulares características:

- Los **AAA inflamatorios** constituyen entre el 5 y el 10% del total de AAA. Son propios de pacientes jóvenes, que a menudo presentan dolor dorsal y marcadores inflamatorios elevados (p. ej., proteína C reactiva aumentada). Estos aneurismas se caracterizan por inflamación linfoplasmocítica abundante, con numerosos macrófagos (e incluso células gigantes) asociados a densa cicatrización periaórtica, que a veces se extiende al retroperitoneo anterior. La causa es una supuesta respuesta inmunitaria localizada en la pared aórtica abdominal. Es destacable el hecho de que la mayoría de los casos no se correlacionan con inflamación de otras arterias.
- Un subgrupo de AAA inflamatorios presenta las manifestaciones vasculares propias de una entidad recientemente identificada llamada **enfermedad relacionada con inmunoglobulina G4 (IgG4).** Se trata de un trastorno en el que son típicas las concentraciones plasmáticas altas de IgG4 y la fibrosis tisular asociada a frecuentes células plasmáticas infiltrantes que expresan IgG4. Daña diversos tejidos, como páncreas, vía biliar y glándulas salivales. Las personas afectadas padecen aortitis y periaortitis, que debilitan la pared vascular, a veces lo suficiente como para ocasionar aneurismas. El reconocimiento de esta entidad es importante, dado que responde bien al tratamiento con corticoesteroides.
- Los **AAA micóticos** son lesiones de la pared infectadas por microorganismos alojados o circulantes. En estos casos, la supuración destruye la media, favoreciendo la dilatación rápida y la rotura.

Características clínicas. La mayoría de los AAA son asintomáticos y se descubren accidentalmente en la exploración física de una masa abdominal (a menudo pulsátil a la palpación), que puede parecer un tumor. Entre las demás manifestaciones clínicas de AAA cabe citar las siguientes:

- Rotura en la cavidad peritoneal o los tejidos retroperitoneales, con hemorragia masiva potencialmente mortal.
- Obstrucción de alguna rama de la aorta, que induce lesión isquémica del tejido irrigado; por ejemplo, de las arterias ilíacas (pierna), renales (riñón), mesentéricas (tubo digestivo) o vertebrales (médula espinal).
- Embolia por ateroma o trombo mural.
- Atrapamiento de una estructura adyacente; por ejemplo, compresión de un uréter o erosión de vértebras.

El riesgo de rotura está directamente relacionado con el aumento de tamaño del aneurisma, que va desde 0, para los AAA de 4 cm o menos, hasta el 1% al año para los de 4 y 5 cm, el 11% al año para los de entre 5 y 6 cm, y el 25% al año para los mayores de 6 cm. La mayoría de los aneurismas se expanden a una velocidad de 0,2 a 0,3 cm/año, si bien el 20% lo hace más deprisa. En general, los aneurismas de 5 cm o más se tratan agresivamente, mediante derivación quirúrgica con injertos protésicos, aunque actualmente se dispone de abordajes por vía endoluminal utilizando endoprótesis (malla metálica expandible revestida por una manga de tela) que, en ciertos pacientes, pueden reemplazar a la cirugía. La elección del momento oportuno para la intervención resulta crucial: la mortalidad operatoria de los aneurismas no rotos oscila alrededor del 5%, mientras que la cirugía de urgencia después de una rotura presenta una mortalidad superior al 50%. Conviene reiterar que, dado que la ateroesclerosis es una enfermedad sistémica, es muy probable que un paciente con AAA presente afectación ateroesclerótica de otros lechos vasculares y riesgo significativo de CI y accidente cerebrovascular.

Aneurisma de la aorta torácica

Los aneurismas de la aorta torácica se suelen asociar a hipertensión, aunque cada vez se reconocen más casos vinculados a otras causas, como los síndromes de Marfan o Loeys-Dietz. Se presentan con signos y síntomas relativos a: 1) dificultades en la respiración por compresión de los pulmones y las vías respiratorias; 2) dificultad para la deglución por compresión del esófago; 3) tos persistente por compresión de los nervios laríngeos recurrentes; 4) dolor causado por erosión ósea (p. ej., de costillas y cuerpos vertebrales); 5) enfermedad cardíaca, ya que los aneurismas aórticos inducen dilatación de la válvula

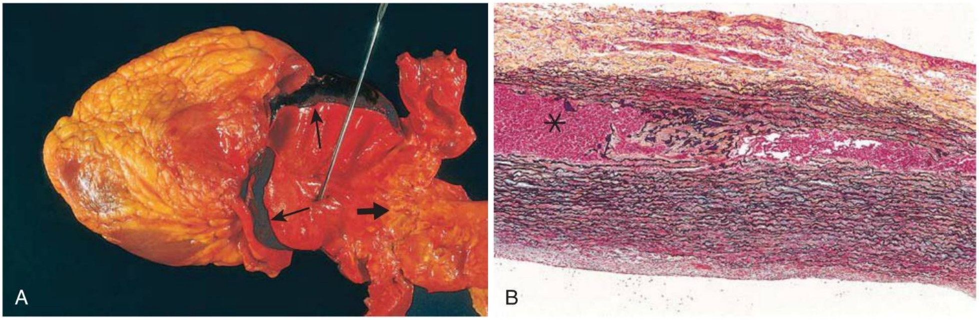


Figura 11-21 Disección aórtica. **A.** Fotografía macroscópica de una aorta abierta, con disección proximal que se origina a partir de un desgarro de la íntima, pequeño y oblicuo (catéter), que permite que la sangre penetre en la media y cree un hematoma intramural retrógrado *(flechas finas).* Se observa que el desgarro de la íntima se ha producido en un área en gran parte libre de placa ateroesclerótica y que la propagación del hematoma intramural se interrumpe distalmente donde comienza la ateroesclerosis *(flecha gruesa).* **B.** Imagen histológica de la disección que muestra un hematoma intramural aórtico *(asterisco)*. Las capas elásticas de la aorta son negras y la sangre es roja (tinción de Movat).

aórtica, con insuficiencia o estrechamiento de los orificios coronarios, lo que produce una isquemia miocárdica, y 6) rotura. La mayoría de los pacientes con aneurismas sifilíticos mueren por insuficiencia cardíaca secundaria a una insuficiencia valvular aórtica.

Disección aórtica

La disección aórtica se produce cuando la sangre separa los planos laminares de la media, formando un conducto lleno de sangre en la pared aórtica (fig. 11-21). El proceso tiene consecuencias extremadamente graves si la disección induce una ulterior rotura de la adventicia y hemorragia hacia los espacios adyacentes. La disección aórtica puede correlacionarse o no con una dilatación de la arteria radiológicamente detectable.

Afecta sobre todo a dos grupos de pacientes: 1) hombres de entre 40 y 60 años con antecedentes de hipertensión (más del 90% de los casos), y 2) adultos jóvenes, con anomalías sistémicas o localizadas del tejido conjuntivo que afectan a la aorta (p. ej., síndrome de Marfan). Las disecciones pueden ser yatrógenas, por ejemplo, inducidas por canulaciones durante técnicas de cateterismo coronario o derivación cardiopulmonar. En ocasiones infrecuentes, el embarazo se asocia a disección de la aorta (o de otros vasos) (de 10 a 20 casos por millón de nacimientos). Es característico que este cuadro se presente durante o después del tercer trimestre, y puede guardar relación con la remodelación vascular inducida por hormonas y con las tensiones hemodinámicas propias del período perinatal. La disección es rara en pacientes con una ateroesclerosis importante o que sufren otros procesos que cursan con cicatrización de la media, como la sífilis, presumiblemente porque la fibrosis inhibe la propagación del hematoma disecante.

Patogenia. **La hipertensión es el principal factor de riesgo de disección aórtica.** Las aortas de pacientes hipertensos presentan hipertrofia de la media de los *vasa vasorum* asociada a cambios degenerativos, como pérdida de las células musculares lisas de la media y matriz extracelular desorganizada, indicativas de que la lesión isquémica puede contribuir al proceso (por disminución del flujo sanguíneo a través de los *vasa vasorum,* posiblemente exacerbada por unas presiones parietales elevadas). Otras disecciones se producen en los trastornos del tejido conjuntivo, hereditarios o adquiridos, con matriz extracelular vascular defectuosa (p. ej., síndrome de Marfan, síndrome de Ehlers-Danlos, anomalías en el metabolismo del cobre). Sin embargo, parece que la lesión reconocible de la media no es condición previa para que se produzca la disección ni tampoco un factor predictivo fiable. Con independencia de la etiología subyacente, en la mayoría de los casos no se conoce el desencadenante del desgarro de la íntima y de la hemorragia aórtica intramural inicial. Una vez producido el desgarro, el flujo sanguíneo bajo presión sistémica diseca la media, con la consiguiente progresión del hematoma. En consecuencia, un tratamiento hipotensor agresivo puede limitar la evolución de la disección. En ocasiones, la rotura de ramas penetrantes de los *vasa vasorum* origina un hematoma intramural *sin* desgarro de la íntima.

MORFOLOGÍA

En la mayoría de los casos no se identifica una patología causal subyacente en la pared aórtica. La lesión preexistente que se detecta histológicamente con más frecuencia es la **degeneración quística de la media** (v. fig. 11-19), mientras que es típica la ausencia de inflamación. No obstante, dado que las disecciones pueden aparecer en pacientes con una degeneración de la media poco significativa y que en estudios de autopsia de pacientes completamente libres de disección se observan con frecuencia cambios degenerativos importantes, la relación de las alteraciones estructurales con la patogenia de la disección es incierta.

Una disección aórtica suele iniciarse con un desgarro de la íntima. En la gran mayoría de las disecciones espontáneas el desgarro se produce en la aorta ascendente, en general a menos de 10 cm de la válvula aórtica (v. fig. 11-21*A*). Este tipo de desgarros suelen ser transversales, con bordes agudos irregulares, y miden de 1 a 5 cm de longitud. En ocasiones, la disección avanza en sentido retrógrado hacia el corazón y también distalmente, a veces hasta las arterias ilíacas y femorales. Es característico que el hematoma disecante se extienda a lo largo de los planos laminares de la aorta, habitualmente entre el tercio medio y el externo (v. fig. 11-21*B*). Se puede producir una rotura a través de la adventicia, lo que provoca una hemorragia masiva (p. ej., hacia las cavidades torácica y abdominal) o un taponamiento cardíaco (hemorragia hacia el saco pericárdico). En ciertas (afortunadas) circunstancias, el hematoma disecante vuelve a la luz de la aorta a través de un segundo desgarro de la íntima, creando un nuevo falso conducto vascular («aorta de doble cañón»). Ello evita una hemorragia extraaórtica mortal y, con el tiempo, estos falsos conductos pueden ser endotelizados, convirtiéndose en **disecciones crónicas** reconocibles.

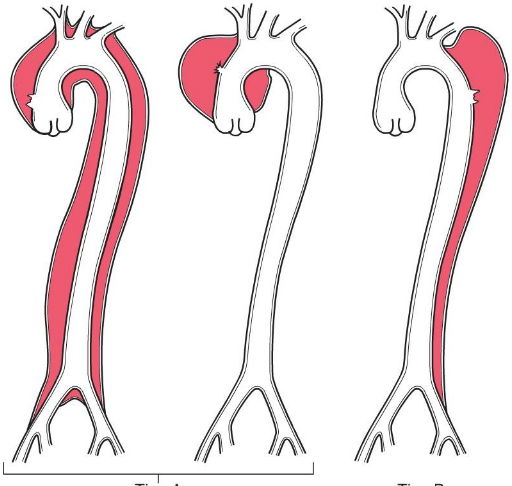


Figura 11-22 Clasificación de las disecciones. La de tipo A (proximal) afecta a la aorta ascendente, como parte de una disección más extensa (DeBakey I) o de forma aislada (DeBakey II). Las de tipo B (distal o DeBakey III) se desarrollan después del origen de los grandes vasos. Las disecciones de tipo A se asocian a una mayor frecuencia de complicaciones y mortalidad.

Características clínicas. La morbimortalidad asociada a las disecciones depende de qué parte de la aorta esté afectada. Las complicaciones más graves se presentan en las localizadas entre la válvula aórtica y el cayado distal. Por tanto, se suelen diferenciar dos tipos (fig. 11-22).

- Las lesiones *proximales,* más comunes y peligrosas (llamadas *disecciones de tipo A*), que afectan a las aortas ascendente y descendente o solo a la ascendente (tipos I y II de la clasificación de DeBakey).
- Las *lesiones distales que no afectan a la parte ascendente* y suelen iniciarse distales a la arteria subclavia (*disecciones de tipo B* o de tipo III de DeBakey).

El síntoma clásico de la disección aórtica es el inicio súbito de un dolor lancinante, que comienza habitualmente en la parte anterior del tórax y se irradia hacia la espalda entre las escápulas, desplazándose hacia abajo a medida que la disección progresa. Es posible que el dolor se confunda con un infarto de miocardio.

La causa más común de muerte es la rotura de la disección hacia las cavidades pericárdica, pleural o peritoneal. La disección retrógrada hacia la raíz de la aorta también puede romper el anillo de la válvula aórtica. Entre las manifestaciones clínicas habituales se cuentan taponamiento cardíaco e insuficiencia aórtica. En ocasiones, las disecciones se extienden hacia las grandes arterias del cuello o las arterias coronarias, renales, mesentéricas o ilíacas, provocando obstrucción vascular y lesiones isquémicas, como infarto de miocardio. La afectación de las arterias vertebrales puede causar una mielitis transversa.

En las disecciones de tipo A, el diagnóstico rápido y la instauración de un tratamiento antihipertensivo intensivo, junto con la plicatura quirúrgica del desgarro de la íntima aórtica, pueden salvar a un porcentaje de pacientes comprendido entre el 65 y el 85%. Sin embargo, la mortalidad se aproxima al 70% en casos con hemorragia o síntomas relacionados con isquemia distal, y la supervivencia a 10 años es solamente de entre el 40 y el 60%. La mayoría de las disecciones de tipo B se tratan con medidas conservadoras. La supervivencia en este caso es del 75%, tanto si el tratamiento es quirúrgico como si solo se administran medicamentos antihipertensivos.

CONCEPTOS CLAVE

Aneurismas y disecciones

- Los aneurismas son dilataciones congénitas o adquiridas del corazón o los vasos sanguíneos que afectan al grosor completo de la pared. Sus complicaciones se asocian a rotura, trombosis y embolización.
- Las disecciones sobrevienen cuando la sangre penetra en la pared de un vaso y separa sus distintas capas. Las correspondientes complicaciones derivan de la rotura o la obstrucción de los vasos originados en la aorta.
- Los aneurismas y las disecciones se deben a una debilidad estructural de la pared celular, por pérdida de células de músculo liso o matriz extracelular deficiente, a su vez como consecuencia de isquemia, anomalías genéticas o remodelación inadecuada de la matriz.

Vasculitis

El término *vasculitis* se emplea genéricamente para designar la inflamación de las paredes vasculares. Las características clínicas de las distintas vasculitis varían y dependen en buena medida de lecho vascular afectado (p. ej., SNC, corazón o intestino delgado). Con independencia de los hallazgos atribuibles a los tejidos afectados, las manifestaciones clínicas más habituales comprenden signos y síntomas inespecíficos, como fiebre, mialgias, artralgias y malestar general.

Pueden verse afectados vasos de cualquier tipo en prácticamente todos los órganos, aunque la mayoría de las vasculitis afectan a vasos pequeños, que pueden ser capilares, arteriolas o vénulas. No obstante, hay excepciones, y muchos casos se centran solo en vasos de determinadas dimensiones o de una localización concreta. Así, existen entidades que sobre todo afectan a la aorta y a arterias de tamaño medio, mientras que otras se centran en arteriolas menores. Se reconocen unas 20 formas principales de vasculitis, y las clasificaciones intentan (con éxito variable) agruparlas en función del diámetro de los vasos, la función de los inmunocomplejos, la presencia de autoanticuerpos específicos, la formación de granulomas, la especificidad para los diversos órganos o la demografía de las poblaciones afectadas (tabla 11-3 y fig. 11-23). Como veremos, hay un sustancial solapamiento clínico y patológico entre estas entidades.

Los dos mecanismos patógenos comunes en la vasculitis son la inflamación inmunomediada y la invasión directa de las paredes vasculares por patógenos infecciosos. *Las infecciones provocan también indirectamente vasculitis no infecciosas,* por ejemplo, generando inmunocomplejos o desencadenando una respuesta inmunitaria de reactividad cruzada. En cada paciente, es esencial distinguir entre los mecanismos infecciosos e inmunológicos, ya que el tratamiento inmunodepresor es apropiado para la vasculitis inmunomediada, pero puede resultar contraproducente para las infecciosas. El proceso también es inducido por lesiones físicas y químicas, como radiación, traumatismos mecánicos y toxinas.

Tabla 11-3 Formas primarias de vasculitis

	Arteritis de células gigantes	Granulomatosis con polivasculitis	Síndrome de Churg-Strauss	Panarteritis nudosa	Vasculitis leucocitoclástica	Enfermedad de Buerger	Enfermedad de Behçet
Sitios de afectación							
Aorta	+	–	–	–	–	–	–
Arterias de tamaño medio	+	+	+	+	–	+	+
Arterias de tamaño pequeño	–	+	+	+	+	+	+
Capilares	–	–	–	–	+	–	+
Venas	–	–	–	–	+	+	+
Células inflamatorias presentes							
Linfocitos	+	+	+	±	±	±	±
Macrófagos	++	+	+	±	±	±	±
Neutrófilos	Infrecuentes	+	+	±	±	±	Necesarios
Eosinófilos	Muy poco frecuentes	±	Necesarios	±	±	±	±
Otras características							
Granulomas	±*	Necesarios*	±	–	–	–	–
Células gigantes	Frecuentes; no necesarias	±	–	–	–	–	–
Trombosis	±	±	±	±	±	Necesaria	±
Positividad para ANCA séricos	–	+	+	±	–	–	–
Historia clínica	$>$ 40 años, ± polimialgia reumática	Cualquiera	Asma, atopia	Cualquiera	Cualquiera	Hombre joven fumador	Úlceras orogenitales

*Los granulomas de la arteritis de células gigantes se encuentran en la pared vascular como parte de la inflamación inherente a la vasculitis, aunque no es necesaria su presencia para establecer el diagnóstico. Los granulomas de la granulomatosis con polivasculitis son mayores, se extienden entre los vasos y se asocian a áreas de necrosis tisular.
Tomado de Seidman MA, Mitchell RN: Surgical pathology of small-and medium-sized vessels. In Current Concepts in Cardiovascular Pathology, Philadelphia, Saunders, 2012.

Vasculitis no infecciosas

La principal causa de vasculitis no infecciosa es la respuesta inmunitaria local o sistémica. La lesión inmunitaria en estas vasculitis es provocada por:

- Depósito de inmunocomplejos.
- Anticuerpos citoplásmicos antineutrófilos.
- Anticuerpos contra las células endoteliales.
- Linfocitos T autorreactivos.

Vasculitis asociada a inmunocomplejos

Esta forma de vasculitis se observa en trastornos inmunitarios sistémicos, como el lupus eritematoso sistémico (v. capítulo 6), asociados a producción y formación de inmunocomplejos que se depositan en los vasos. Las lesiones vasculares se

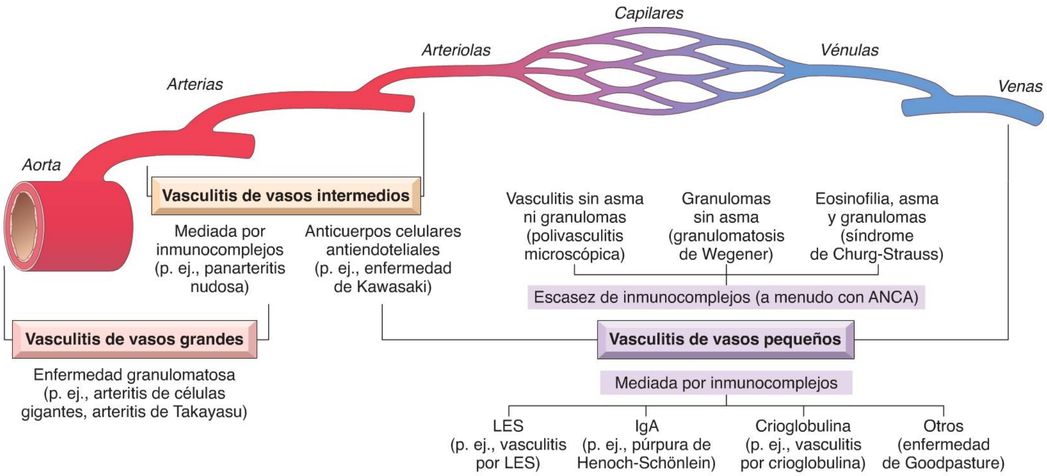


Figura 11-23 Localizaciones vasculares habitualmente afectadas en las formas más comunes de vasculitis y presuntas etiologías. Hay un sustancial solapamiento de distribuciones. ANCA, anticuerpos citoplásmicos antineutrófilos; LES, lupus eritematoso sistémico.

asemejan a las halladas en trastornos mediados por inmunocomplejos experimentales, como el fenómeno de Arthus o la enfermedad del suero, y en muchos casos contienen anticuerpos y complemento fácilmente identificables. No obstante, con frecuencia, este tipo de vasculitis plantea varios desafíos diagnósticos. El antígeno específico solo rara vez es responsable de la formación del inmunocomplejo identificado. Por otra parte, muchas veces no está claro si los complejos antígeno-anticuerpo patógenos se depositan desde la circulación o se forman *in situ*. En realidad, la sensibilidad y la especificidad establecidas en ensayos para inmunocomplejos circulantes son extremadamente bajas. En muchos casos sospechosos, incluso los depósitos de antígeno-anticuerpo son escasos. En esas circunstancias, los inmunocomplejos pueden haber sido degradados en el momento de obtener la biopsia. Alternativamente, es posible que sean otros los mecanismos que subyacen a estas vasculitis «pauciinmunitarias».

El depósito de inmunocomplejos también se relaciona con las siguientes vasculitis:

- *Vasculitis por hipersensibilidad a fármacos.* Ciertos fármacos (p. ej., la penicilina) actúan como haptenos uniéndose a las proteínas séricas o a los componentes de la pared vascular; otros (p. ej., la estreptocinasa) son por sí mismos proteínas extrañas. En cualquier caso, los anticuerpos dirigidos contra las proteínas modificadas por fármacos o contra moléculas extrañas inducen la formación de inmunocomplejos. Las manifestaciones clínicas pueden ser leves y remitir espontáneamente, o llegar a ser graves e incluso mortales. En este contexto, las lesiones cutáneas son las más habituales. Siempre es importante considerar la hipersensibilidad a fármacos como posible causa de vasculitis, dado que la interrupción del medicamento causal suele favorecer la resolución del proceso.
- *Vasculitis secundaria a infecciones.* Los anticuerpos contra los constituyentes microbianos pueden formar inmunocomplejos, que circulan y se depositan en las lesiones vasculares. En hasta el 30% de los pacientes con panarteritis nudosa (v. más adelante), la vasculitis es atribuible a inmunocomplejos por antígenos de superficie de la hepatitis B (HBsAg) o anticuerpos anti-HBsAg.

Anticuerpos citoplásmicos antineutrófilos

Numerosos pacientes con vasculitis presentan anticuerpos circulantes que reaccionan con antígenos citoplásmicos de los neutrófilos, los llamados *anticuerpos citoplásmicos antineutrófilos (ANCA).* Los ANCA son un heterogéneo grupo de autoanticuerpos dirigidos contra los componentes (principalmente enzimas) de los gránulos primarios de los neutrófilos, los lisosomas de los monocitos y las células endoteliales. Los ANCA resultan muy útiles como marcadores diagnósticos. Sus títulos suelen reflejar la gravedad clínica, y su elevación tras períodos de latencia es indicativa de recidiva de la enfermedad. Aunque se han descrito numerosos ANCA, los dos más importantes fueron anteriormente agrupados según la distribución intracelular de los antígenos diana (citoplásmico [ANCA-c] o perinuclear [ANCA-p]), aunque en la actualidad se clasifican en virtud de su especificidad antigénica:

- *Antiproteinasa 3 (ANCA-PR3, denominado previamente ANCA-c).* La PR3 es un componente de los gránulos azurófilos de los neutrófilos que comparte homología con numerosos péptidos microbianos, lo que aumenta la posibilidad de que la generación de ANCA-PR3 sea desencadenada por ciertas infecciones. Los ANA-PR3 se asocian a polivasculitis (v. más adelante).
- *Antimieloperoxidasa (ANCA-MPO, anteriormente ANCA-p).* La MPO es un componente de los gránulos de los lisosomas implicado en la generación de radicales libres de oxígeno (v. capítulo 3). Los ANCA-MPO son inducidos por diversos agentes terapéuticos, especialmente por propiltiouracilo. Se asocian a polivasculitis microscópica y al síndrome de Churg-Strauss (v. más adelante).

La estrecha relación entre los títulos de ANCA y la actividad patológica indica la implicación en la patogenia de estos anticuerpos. Cabe resaltar que los ANCA activan los neutrófilos directamente, estimulando la liberación de especies reactivas del oxígeno y enzimas proteolíticas. En los lechos vasculares, esta activación también provoca interacciones destructivas entre las células inflamatorias y endoteliales. Aunque las dianas antigénicas de los ANCA son sobre todo intracelulares (y en consecuencia no suelen ser accesibles para los anticuerpos circulantes), actualmente se sabe que los antígenos de ANCA (en especial PR3) se expresan de manera constitutiva en niveles bajos en la membrana plasmática, o bien se translocan a la superficie celular en los leucocitos activados y apoptósicos.

Un mecanismo de la vasculitis por ANCA es el siguiente:

- Los fármacos o los antígenos microbianos con reactividad cruzada inducen la formación de ANCA. Como alternativa, la expresión en la superficie de los leucocitos o la liberación de PR3 y MPO (en un contexto de infección) favorece el desarrollo de ANCA en un anfitrión predispuesto.
- La infección, la exposición a endotoxinas o el estímulo inflamatorio ulteriores producen citocinas, como el TNF, que regulan al alza la expresión en la superficie de los neutrófilos y otros tipos celulares de PR3 y MPO.
- Los ANCA reaccionan con estas células activadas por citocinas, causando lesión directa (p. ej., de las células endoteliales) o activación posterior (p. ej., de los neutrófilos).
- Los neutrófilos activados por ANCA provocan lesión celular y liberan el contenido de los gránulos y las especies reactivas del oxígeno.

Dado que los autoanticuerpos ANCA son dirigidos contra componentes celulares y no forman inmunocomplejos circulantes, es característico que las lesiones vasculares no contengan anticuerpos ni complemento detectables. Por tanto, las vasculitis asociadas a ANCA son a menudo designadas como «pauciinmunitarias». Es interesante reseñar que los ANCA dirigidos contra proteínas distintas de la PR3 y la MPO se observan con frecuencia en pacientes aquejados de trastornos inflamatorios no vasculíticos, como enfermedad inflamatoria intestinal, colangitis esclerosante y artritis reumatoide.

Anticuerpos contra las células endoteliales

Los anticuerpos contra las células endoteliales, tal vez inducidos por anomalías en la regulación inmunitaria, pueden predisponer al desarrollo de ciertas vasculitis, como la enfermedad de Kawasaki (v. más adelante).

A continuación se analizan varias de las vasculitis mejor tipificadas y reconocidas, considerando que, entre las diferentes entidades, hay un sustancial solapamiento. Además, se ha de tener en cuenta que algunos pacientes con vasculitis no presentan la constelación clásica de hallazgos que permite asignarles un diagnóstico específico.

Arteritis de células gigantes (temporal)

La arteritis de células gigantes (temporal) es la forma de vasculitis más común en personas de edad avanzada en EE. UU.

y Europa. **Se trata de un trastorno inflamatorio crónico de las arterias, desde grandes a pequeñas, que afecta sobre todo a las arterias craneales** (en especial a las temporales), aunque también a las vertebrales y oftálmicas. La afectación de la arteria oftálmica puede causar de forma brusca una ceguera permanente, por lo que esta arteritis es una urgencia médica que requiere detección y tratamiento inmediatos. Las lesiones también se localizan en otras arterias, incluida la aorta (aortitis de células gigantes).

Patogenia. La mayoría de las evidencias indican que la arteritis de células gigantes se asocia a una respuesta inmunitaria mediada por linfocitos T contra una serie de antígenos de la pared vascular, que favorece la ulterior producción de citocinas proinflamatorias (especialmente TNF). Se detectan también anticuerpos contra células endoteliales y de músculo liso en aproximadamente dos tercios de los pacientes, aunque no está claro si se trata de un proceso causal o si es consecuencia de otra lesión inmunitaria. La etiología inmunitaria celular se ve refrendada por la característica respuesta granulomatosa, una correlación con ciertos haplotipos de clase II del CPH, y por la rápida respuesta terapéutica a los corticoesteroides. La inusual predilección por una localización vascular específica (la arteria temporal) permanece inexplicada.

MORFOLOGÍA

Los segmentos arteriales afectados desarrollan **engrosamiento de la íntima** (con ocasionales trombosis), **que reduce el diámetro luminal.** Las lesiones clásicas presentan **inflamación granulomatosa,** centrada en la lámina elástica interna, que produce su **fragmentación.** Se observa un infiltrado de linfocitos T (CD4+ > CD8+) y macrófagos. Aunque las células gigantes multinucleadas se observan en aproximadamente el 75% de las muestrasbien biopsiadas (fig. 11-24), los granulomas y las células gigantes pueden ser escasos o estar ausentes. Las lesiones inflamatorias solo se distribuyen de modo focal a lo largo del vaso, y es posible que aparezcan intercalados largos segmentos de arteria relativamente normal. La fase de curación se caracteriza por atenuación y cicatrización de la media con engrosamiento de la íntima, típicamente con fragmentación de tejido elástico residual y fibrosis de la adventicia.

Características clínicas. La arteritis de células gigantes es infrecuente antes de los 50 años. Los síntomas pueden ser difusos e inespecíficos, como fiebre, fatiga o pérdida de peso, o bien manifestarse con dolor facial o cefalea, más intensa a lo largo de la arteria temporal superficial, que a veces es dolorosa a la palpación. Los síntomas oculares (asociados a la afectación de la arteria oftálmica) aparecen de forma brusca en aproximadamente el 50% de los pacientes. Oscilan entre la diplopía y la pérdida completa de visión. El diagnóstico depende de la biopsia y la confirmación histológica. No obstante, dado que la arteritis de células gigantes puede estar extremadamente focalizada, una biopsia adecuada requiere un segmento de al menos 1 cm. La biopsia negativa no descarta el diagnóstico. Los corticoesteroides o los tratamientos anti-TNF suelen ser eficaces.

Arteritis de Takayasu

Esta arteritis es una vasculitis granulomatosa de las arterias medianas y grandes, caracterizada principalmente por molestias oculares y por un significativo debilitamiento del pulso en las extremidades superiores (por lo que se conoce también como *enfermedad sin pulso*). La arteritis de Takayasu se manifiesta con un engrosamiento fibroso transmural de la aorta, sobre todo del cayado aórtico y los grandes vasos, y con estenosis luminal importante de las ramas principales (fig. 11-25). La aortitis de Takayasu comparte numerosos ras-

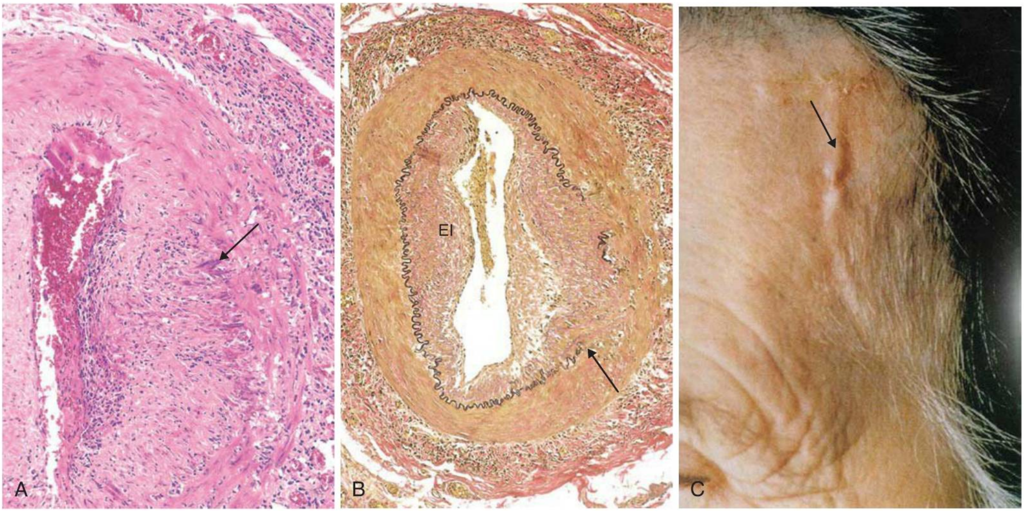


Figura 11-24 Arteritis de células gigantes (temporal). **A.** Tinción con hematoxilina y eosina de una arteria temporal que muestra células gigantes en la lámina elástica interna degenerada en la arteritis activa *(flecha).* **B.** Tinción para tejido elástico que muestra la destrucción focal de la lámina elástica interna *(flecha)* y el engrosamiento de la íntima (EI) característicos de la arteritis evolucionada o cicatrizada. **C.** La arteria temporal de un paciente con arteritis de células gigantes clásica muestra un segmento engrosado, nodular y blando de un vaso en la superficie craneal *(flecha).* (**C,** tomado de Salvarani C, et al. Polymyalgia rheumatica and giant-cell arteritis. N Engl J Med 347:261, 2002.)

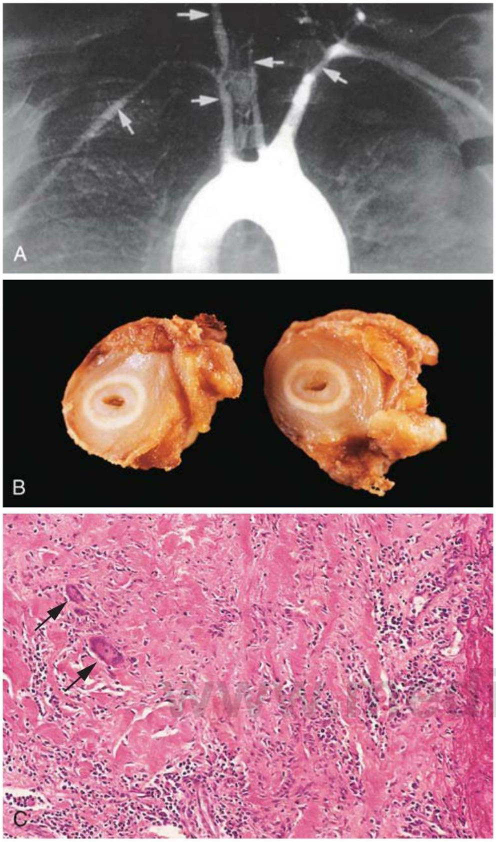


Figura 11-25 Arteritis de Takayasu. **A.** Angiografía del cayado aórtico que muestra estenosis de las arterias braquiocefálica, carótida y subclavia *(flechas).* **B.** Fotografía macroscópica de dos cortes transversales de la arteria carótida derecha, obtenidos en la autopsia del paciente mostrado en **A,** en los que se observa un engrosamiento pronunciado de la íntima y fibrosis de la adventicia, con mínima luz residual. **C.** Aspecto histológico de la aortitis de Takayasu, con destrucción y fibrosis de la media arterial asociadas a infiltrados mononucleares y células gigantes inflamatorias *(flechas).*

gos con la de células gigantes, tanto clínicos como histológicos. En realidad, la diferenciación se suele establecer según la edad del paciente: en personas de más de 50 años el diagnóstico es aortitis de células gigantes, y en las de menos, aortitis de Takayasu. Aunque históricamente asociada a la población japonesa y a un subgrupo de haplotipos HLA, la aortitis de Takayasu es de distribución global, con probable etiología autoinmunitaria.

MORFOLOGÍA

La arteritis de Takayasu afecta clásicamente al cayado aórtico. En un tercio de los pacientes también lo hace al resto de la aorta, con implicación de la **arteria pulmonar** en la mitad de los casos. Las **arterias coronarias y renales** pueden verse afectadas de forma similar. Se observa un engrosamiento irregular de la pared vascular, con hiperplasia de la íntima. Cuando se afecta el cayado de la aorta, es posible que la luz de los grandes vasos esté significativamente estenosada o incluso obstruida (v. fig. 11-25*A* y *B*). Los cambios histológicos oscilan de infiltrados mononucleares en la adventicia, con presencia de manguitos perivasculares en los *vasa vasorum,* a inflamación mononuclear intensa de la media o a inflamación granulomatosa, con abundantes células gigantes y necrosis parcheada de la media. La histología (v. fig. 11-25*C*) es indistinguible de la de la arteritis de células gigantes (temporal). A medida que la enfermedad progresa, en las tres capas de la pared vascular se produce cicatrización colágena, con infiltrados inflamatorios crónicos entremezclados. Ocasionalmente, la afectación de la raíz aórtica causa dilatación e insuficiencia de la válvula aórtica.

Características clínicas. Los síntomas iniciales suelen ser inespecíficos e incluyen fatiga, pérdida de peso y fiebre. Al progresar, los síntomas vasculares aparecen hasta dominar el cuadro clínico, y comprenden disminución de la presión arterial y debilidad de los pulsos carotídeos y de las extremidades superiores; trastornos oculares, como anomalías visuales, hemorragia retiniana o ceguera completa, y alteraciones neurológicas. La afectación de la aorta más distal genera a veces claudicación de las piernas, mientras que la implicación de la arteria pulmonar puede inducir hipertensión pulmonar. El estrechamiento del origen de las arterias coronarias es causa en ocasiones de infarto de miocardio, mientras que la afectación de las arterias renales provoca una hipertensión sistémica en aproximadamente el 50% de los casos. La evolución de la enfermedad es variable. En ocasiones la progresión es rápida, aunque en otras, tras 1 o 2 años, se entra en una fase quiescente, que favorece la supervivencia a largo plazo, aunque con trastornos visuales y neurológicos.

Panarteritis nudosa

La panarteritis nudosa (PAN) es una vasculitis sistémica de arterias de tamaño pequeño e intermedio que afecta de manera característica a vasos renales y viscerales, pero no a la circulación pulmonar. No guarda relación con los ANCA, si bien el 30% de los pacientes con PAN tienen una hepatitis B crónica y depósitos que contienen complejos HbsAg-HbsAb en los vasos afectados, lo que indica etiología mediada por inmunocomplejos en este subgrupo. En los casos restantes, la causa no se conoce, aunque puede haber diferencias etiológicas y clínicas entre la PAN idiopática clásica, las formas cutáneas de PAN y la PAN asociada a hepatitis crónica.

MORFOLOGÍA

La panarteritis nudosa clásica se caracteriza por **inflamación necrosante transmural segmentaria de las arterias de tamaño pequeño o intermedio.** Se afectan los vasos de los riñones, el corazón, el hígado y el tubo digestivo, en orden descendente de frecuencia. Las lesiones suelen afectar solo a una parte de la circunferencia del vaso, con predilección por los puntos de ramificación. El proceso inflamatorio debilita la pared arterial y a menudo causa aneurismas o rotura. Entre los primeros signos de la enfermedad se cuenta el deterioro de la perfusión, con úlceras, infartos, atrofia isquémica o hemorragias.

Durante la fase aguda, hay inflamación transmural de la pared arterial con infiltrado mixto de neutrófilos, eosinófilos y células mononucleares, a menudo acompañados de **necrosis fibrinoide** (fig. 11-26). A veces se registra trombosis luminal. Más tarde, el infiltrado inflamatorio agudo es reemplazado por engrosamiento fibroso (ocasionalmente nodular) de la pared vascular, que se puede extender a la adventicia. Es característico que todas las etapas de actividad (de las iniciales a las tardías) coexistan en diferentes vasos o incluso en uno solo, lo que es indicativo de lesiones en curso y recidivantes.

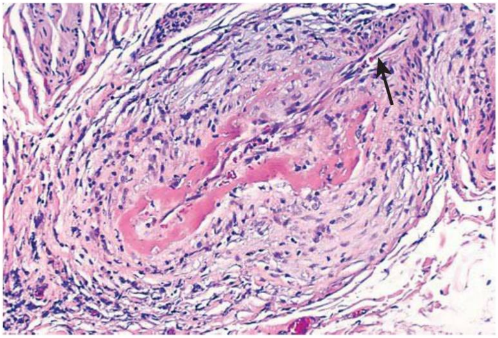


Figura 11-26 Panarteritis nudosa. Hay necrosis fibrinoide segmentaria y oclusión trombótica de la luz de esta pequeña arteria. Se observa que parte de la pared vascular, arriba a la derecha *(flecha)*, no está afectada. (Por cortesía de Sidney Murphree, MD, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, Texas.)

Características clínicas. Aunque se trata de una enfermedad propia de adultos jóvenes, la PAN se da también en poblaciones pediátricas y geriátricas. Sus manifestaciones clínicas derivan de la isquemia y el infarto de los tejidos y órganos afectados. Su evolución suele ser episódica y remitente, con prolongados intervalos libres de síntomas. Debido a que la afectación vascular está ampliamente diseminada, los signos y síntomas clínicos de PAN suelen ser muy variables. Una presentación «clásica» puede incluir una combinación de hipertensión rápidamente acelerada por afectación de la arteria renal, dolor abdominal y heces sanguinolentas por lesiones vasculares digestivas, mialgias difusas y neuritis periféricas, que afectan predominantemente a nervios motores. La afectación renal es con frecuencia importante y constituye una destacada causa de mortalidad. Si no se trata, la PAN suele ser mortal, aunque la inmunodepresión induce remisiones o curación en un 90% de los casos.

Enfermedad de Kawasaki

La *enfermedad de Kawasaki* es una patología febril aguda, en general autolimitada, de la lactancia y la infancia (el 80% de los pacientes tienen 4 años o menos). Se asocia a arteritis de vasos grandes o medianos e incluso pequeños. Su importancia clínica depende sobre todo de la predilección por la afectación de la arteria coronaria, que puede ser origen de aneurismas que se rompen o se trombosan, lo que provoca infartos de miocardio agudos. Originalmente descrita en Japón, la enfermedad tiene una distribución mundial y es la principal causa de cardiopatía adquirida en niños.

La patogenia de la enfermedad de Kawasaki es desconocida. Diversos agentes infecciosos, en su mayoría víricos, se han implicado como estímulos desencadenantes de este proceso en pacientes genéticamente susceptibles. El daño vascular es mediado sobre todo por linfocitos T y monocitos/macrófagos activados.

MORFOLOGÍA

Esta vasculitis se asemeja a la observada en la panarteritis nudosa. Hay infiltrado inflamatorio transmural denso, aunque la necrosis fibrinoide suele ser menos manifiesta que en la PAN. La vasculitis aguda habitualmente remite de manera espontánea o en respuesta al tratamiento, aunque es posible que se forme un aneurisma por la lesión de la pared. Como sucede en otras arteritis, las lesiones cicatrizadas pueden mostrar un engrosamiento obstructivo de la íntima. Los cambios patológicos ajenos al aparato cardiovascular rara vez son significativos.

Características clínicas. La enfermedad de Kawasaki suele presentarse con eritema y formación de ampollas en conjuntiva y boca, edema en manos y pies, eritema de las palmas de las manos y las plantas de los pies, exantema descamativo e hipertrofia de los ganglios linfáticos cervicales (de la que procede su otra denominación, *síndrome de ganglios linfáticos mucocutáneos*). Aproximadamente un 20% de los pacientes no tratados desarrollan secuelas cardiovasculares, como arteritis coronaria asintomática y ectasia arterial coronaria, aneurismas arteriales coronarios gigantes (de 7 a 8 mm) que desembocan en rotura o trombosis, infartos de miocardio y muerte súbita. Si la patología se detecta precozmente, el tratamiento con inmunoglobulina intravenosa y ácido acetilsalicílico reduce de forma drástica el riesgo de enfermedad arterial coronaria sintomática.

Polivasculitis microscópica

La polivasculitis microscópica es una *vasculitis necrosante que generalmente afecta a los capilares, así como a las arteriolas y vénulas.* También se llama vasculitis por hipersensibilidad o leucocitoclástica. A diferencia de la panarteritis nudosa, *todas las lesiones de la polivasculitis microscópica muestran la misma antigüedad en un paciente determinado y su distribución es más amplia.* Pueden afectarse la piel, las mucosas, los pulmones, el encéfalo, el corazón, el tubo digestivo, los riñones y el músculo. La *glomerulonefritis necrosante* (90% de los pacientes) y la capilaritis pulmonar son particularmente frecuentes. La vasculitis microscópica puede asociarse a numerosos trastornos inmunitarios, tales como púrpura de Schönlein-Henoch, crioglobulinemia mixta esencial y vasculitis asociada a alteraciones del tejido conjuntivo.

Patogenia. En algunos casos se ven implicadas las respuestas de anticuerpos frente a antígenos, como fármacos (p. ej., penicilina), microorganismos (p. ej., estreptococos), proteínas heterólogas o proteínas tumorales. Dicha respuesta puede dar lugar al depósito de inmunocomplejos o desencadenar respuestas inmunitarias secundarias (p. ej., desarrollo de ANCA) que sean patógenas. En realidad, la mayoría de los casos se asocian a ANCA-MPO. El reclutamiento y la activación de neutrófilos en los lechos vasculares afectados son los probables responsables de las manifestaciones de la enfermedad.

MORFOLOGÍA

La polivasculitis microscópica se caracteriza por segmentos de necrosis fibrinoide de la media y por lesiones necrosantes transmurales focales. No existe inflamación granulomatosa. Dichas lesiones se asemejan morfológicamente a las de la PAN, aunque es característico que no afecten a arterias de tamaño mediano y grande. En consecuencia, los infartos son poco frecuentes. En ciertas áreas (sobre todo en las vénulas poscapilares) solo se observan neutrófilos infiltrantes, muchos de los cuales sufren apoptosis, lo que da lugar a la denominación de **vasculitis leucocitoclástica** (fig. 11-27*A*). Aunque las inmunoglobulinas y los componentes del complemento son detectables en las lesiones cutáneas tempranas, en la mayoría de ellas se encuentran pocas inmunoglobulinas («lesiones pauciinmunitarias»), si es que se encuentran.

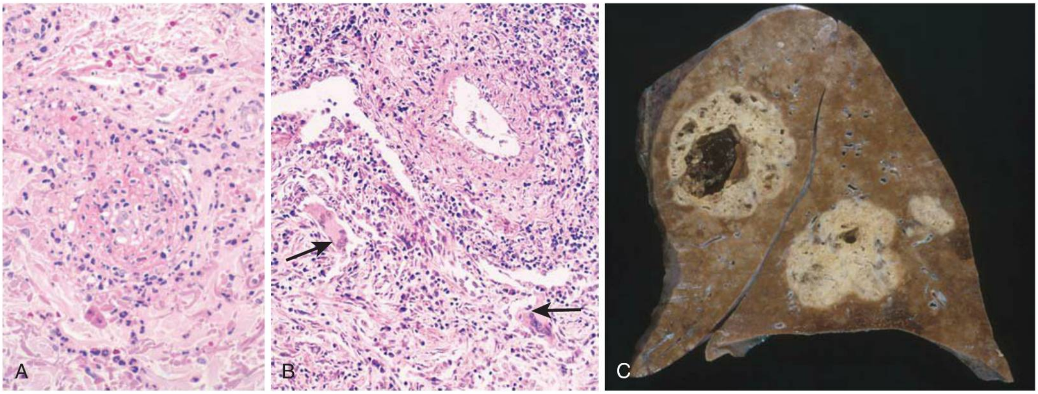


Figura 11-27 Vasculitis de vasos pequeños. **A.** Vasculitis leucocitoclástica (polivasculitis microscópica) con fragmentación de neutrófilos en las paredes vasculares y en torno a ellas. **B** y **C.** Granulomatosis con polivasculitis. **B.** Vasculitis de una pequeña arteria con inflamación granulomatosa adyacente que incluye células epiteliales y gigantes *(flechas).* **C.** Fotografía macroscópica del pulmón en un caso mortal de granulomatosis con polivasculitis que muestra grandes lesiones nodulares cavitadas en el centro. (**A,** por cortesía de Scott Granter, MD, Brigham and Women's Hospital, Boston, Mass.; **C,** por cortesía de Sidney Murphree, MD, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, Texas.)

Características clínicas. Dependiendo del lecho vascular implicado, los principales rasgos clínicos comprenden hemoptisis, hematuria y proteinuria, dolor o hemorragia intestinales, dolor o debilidad muscular y púrpura cutánea palpable. Excepto cuando se desarrolla afectación renal o cerebral generalizada, la inmunodepresión induce remisión y mejora significativamente la supervivencia a largo plazo.

Síndrome de Churg-Strauss

El síndrome de Churg-Strauss es una vasculitis necrosante de vasos pequeños clásicamente asociada a asma, rinitis alérgica, infiltrados pulmonares, hipereosinofilia periférica y granulomas necrosantes extravasculares. También llamada granulomatosis y vasculitis alérgica, es más bien infrecuente (se registra en aproximadamente una de cada millón de personas). Las lesiones vasculares suelen asemejarse a las de la panarteritis nudosa o la polivasculitis microscópica, aunque también van acompañadas característicamente de granulomas y eosinófilos. Los ANCA (sobre todo ANCA-MPO) están presentes en menos de la mitad de los pacientes, lo que indica que existen distintos subgrupos de pacientes afectados por el síndrome. En cualquier caso, cuando están presentes, es probable que los ANCA se relacionen con la patogenia de las lesiones vasculares.

El síndrome de Churg-Strauss es una enfermedad multisistémica con afectación cutánea (púrpura palpable), hemorragia digestiva y enfermedad renal (fundamentalmente en forma de glomeruloesclerosis focal y segmentaria). La afectación miocárdica origina miocardiopatía. El corazón se ve implicado en el 60% de los casos y es responsable de casi la mitad de las muertes generadas por el síndrome. La afectación cardíaca se asocia a la presencia de infiltrados eosinófilos. El síndrome puede ser consecuencia de la hiperreactividad ante un estímulo alérgico. Se ha referido que, en pacientes asmáticos, los antagonistas de los receptores de leucotrienos son un factor desencadenante.

Enfermedad de Behçet

La enfermedad de Behçet es una vasculitis neutrófila de vasos pequeños y medianos que se suele presentar con una tríada de úlceras aftosas orales de repetición, úlceras genitales y uveítis. Asimismo, aparecen manifestaciones digestivas y pulmonares, y la mortalidad se asocia a la afectación neurológica grave o la rotura de aneurismas vasculares. Existe asociación con ciertos haplotipos HLA (en particular, HLA-B51), y también se ve implicada una respuesta inmunitaria con reactividad cruzada a ciertos microorganismos. Las células T_H17 (v. capítulo 6) desempeñan un papel significativo, contribuyendo al reclutamiento de neutrófilos, que infiltran las paredes vasculares. No obstante, tales hallazgos son inespecíficos, por lo que el diagnóstico requiere una anamnesis apropiada. Los tratamientos inmunodepresores con corticoesteroides o antagonistas de TNF suelen ser eficaces.

Granulomatosis con polivasculitis

Anteriormente denominada granulomatosis de Wegener, la granulomatosis con polivasculitis es una vasculitis necrosante caracterizada por la siguiente tríada:

- *Granulomas necrosantes* de las vías respiratorias altas (oído, nariz, senos, garganta), bajas (pulmón) o ambas.
- *Vasculitis necrosante o granulomatosa* que afecta a vasos de tamaño pequeño o mediano (p. ej., capilares, vénulas, arteriolas y arterias), más patente en pulmones y vías respiratorias altas, aunque afecta a otras localizaciones.
- *Glomerulonefritis focal necrosante, a menudo en forma de semilunas.*

Las formas «limitadas» de esta enfermedad pueden restringirse a las vías respiratorias. En cambio, la forma generalizada afecta a ojos, piel y otros órganos, como el corazón. Clínicamente se asemeja a la PAN, excepto por el hecho de que presenta también afectación respiratoria.

Patogenia. La granulomatosis con polivasculitis probablemente es una forma de hipersensibilidad mediada por linfocitos T frente a los microorganismos u otros agentes ambientales inhalados, normalmente «inocuos». Esta patogenia se ve avalada por la presencia de granulomas y por una respuesta radical al tratamiento inmunodepresor. Los ANCA PR3 están presentes hasta en un 95% de los casos, son un útil indicador de actividad patológica y pueden participar en la patogenia

de la enfermedad. Después de la inmunodepresión, una elevación del título de ANCA-PR3 es a menudo indicativa de recidiva. La mayoría de los pacientes que experimentan remisión presentan pruebas negativas o títulos decrecientes.

MORFOLOGÍA

Las lesiones de las vías respiratorias altas oscilan desde una sinusitis inflamatoria con granulomas mucosos hasta lesiones ulcerativas de nariz, paladar o faringe, bordeadas por **granulomas con patrones geográficos de necrosis central y vasculitis concomitante** (fig. 11-27*B*). Los granulomas necrosantes están rodeados por una zona de fibroblastos proliferativos asociados a células gigantes e infiltrado leucocítico, que recuerda a las infecciones micobacterianas o fúngicas. Múltiples granulomas pueden confluir para producir nódulos radiográficamente visibles, que, en ocasiones, también se cavitan. En la fase tardía a veces hay afectación granulomatosa necrosante extensa del parénquima (fig. 11-27*C*), y la hemorragia alveolar es a menudo significativa. Es posible que, con el tiempo, las lesiones experimenten fibrosis y organización progresivas.

Se observa un amplio espectro de lesiones renales (v. capítulo 20). En las etapas tempranas, los glomérulos muestran solo necrosis focal con trombosis de asas capilares aisladas **(glomerulonefritis necrosante focal y segmentaria).** Se registra una mínima proliferación celular en la cápsula de Bowman. Las lesiones glomerulares más avanzadas se caracterizan por necrosis difusa con proliferación exuberante de células, que da lugar a la formación de semilunas **(glomerulonefritis con semilunas).**

Características clínicas. Los hombres se ven afectados con mayor frecuencia que las mujeres, a una edad promedio de 40 años. Los rasgos clásicos comprenden neumonitis persistente con infiltrados nodulares y cavitarios (95%), sinusitis crónica (90%), úlceras mucosas en la nasofaringe (75%) e indicios de enfermedad renal (80%). Otros síntomas son exantemas, mialgias, afectación articular, inflamación neural y fiebre. Si no se trata, la enfermedad suele ser mortal a corto plazo, con un 80% de mortalidad en 1 año. El tratamiento con corticoesteroides, ciclofosfamida y, más recientemente, antagonistas del TNF ha convertido esta patología, antes mortal, en una enfermedad crónica, con recidivas y remisiones.

Tromboangitis obliterante (enfermedad de Buerger)

La *tromboangitis obliterante* (*enfermedad de Buerger*) se caracteriza por inflamación segmentaria, trombosante, aguda y crónica de arterias de tamaño pequeño y mediano, principalmente las tibiales y radiales, con ocasional extensión secundaria a venas y nervios de las extremidades. Se trata de una enfermedad claramente definida que a menudo produce insuficiencia vascular, sobre todo en las extremidades. Se registra casi exclusivamente en grandes fumadores, en general antes de los 35 años.

Patogenia. La estrecha relación con el consumo de tabaco puede deberse a la toxicidad celular endotelial idiosincrásica directa de algunos componentes del tabaco, o a una respuesta inmunitaria a dichos componentes, que modifica las proteínas de la pared vascular del anfitrión. La mayoría de los pacientes presentan hipersensibilidad a los extractos de tabaco inyectados por vía intradérmica, y sus vasos sufren un trastorno de la vasodilatación dependiente del endotelio al ser sometidos a la prueba de provocación con acetilcolina. Se registra mayor prevalencia en ciertos grupos étnicos (israelíes, habitantes del subcontinente indio, japoneses) y en asociación a determinados haplotipos HLA.

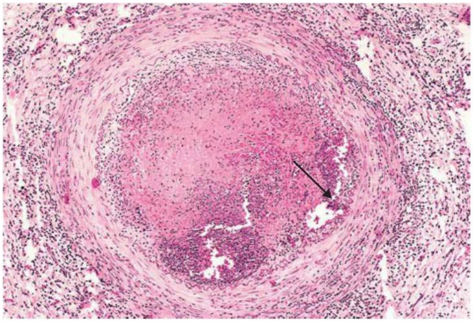


Figura 11-28 Tromboangitis obliterante (enfermedad de Buerger). La luz está obstruida por un trombo que contiene abscesos *(flecha)*, y la pared vascular está infiltrada con leucocitos.

MORFOLOGÍA

La tromboangitis obliterante se caracteriza por una **vasculitis focal aguda y crónica de las arterias de tamaño pequeño y mediano,** predominantemente en las extremidades. En el examen histológico se aprecia inflamación aguda y crónica, acompañada de trombosis luminal. El trombo puede contener **microabscesos,** compuestos por neutrófilos rodeados de inflamación granulomatosa (fig. 11-28). Es posible que, con el tiempo, el trombo se organice y se recanalice. El proceso inflamatorio se extiende a las venas y nervios contiguos (hecho infrecuente en otras vasculitis), y, a la larga, las tres estructuras pueden quedar recubiertas por tejido fibroso.

Características clínicas. Las manifestaciones iniciales comprenden fenómeno de Raynaud inducido por frío (v. más adelante), dolor de las piernas causado por el ejercicio y que remite con reposo *(claudicación intermitente),* dolor en el dorso del pie inducido por ejercicio *(claudicación del empeine)* y flebitis nodular superficial (inflamación venosa). La insuficiencia vascular en la enfermedad de Buerger suele asociarse a un dolor intenso, incluso en reposo, sin duda debido a afectación neural. Se desarrollan úlceras crónicas en las extremidades, que progresan con el tiempo (a veces de manera precipitada) hasta producir una gangrena manifiesta. El abandono del consumo de tabaco en las etapas iniciales con frecuencia mejora los ataques posteriores. Sin embargo, es característico que las lesiones no respondan cuando se deja de fumar.

Vasculitis asociada a otros trastornos no infecciosos

En ocasiones, una vasculitis semejante a la angitis por hipersensibilidad o a la panarteritis nudosa clásica se relaciona con otros trastornos, tales como artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, neoplasia maligna o enfermedades sistémicas, entre ellas crioglobulinemia mixta, síndrome por anticuerpos antifosfolipídicos (v. capítulo 4) y púrpura de Schönlein-Henoch. La *vasculitis reumatoide* se produce predominantemente en la artritis reumatoide grave de larga duración y suele afectar a arterias de tamaño pequeño y mediano, causando infarto visceral o aortitis clínicamente significativa. En el plano terapéutico es conveniente identificar la patología subyacente. Por ejemplo, aunque la *vasculitis por lupus* y el síndrome por anticuerpos antifosfolipídicos pueden ser similares morfológica y clínicamente, en la primera es necesario tratamiento inmunodepresor y en el segundo, tratamiento anticoagulante.

Vasculitis infecciosas

La arteritis puede deberse a invasión directa de organismos infecciosos, habitualmente bacterias (*Pseudomonas* es el ejemplo clásico) u hongos, en especial de los géneros *Aspergillus* y *Mucor*. La invasión vascular suele ser parte de una infección tisular localizada (p. ej., neumonía bacteriana o infección adyacente a abscesos) o, con menor frecuencia, se desarrolla por diseminación hematógena de microorganismos durante la septicemia o en la embolización por endocarditis infecciosa.

A veces las infecciones vasculares debilitan las paredes arteriales, desembocando en la formación de *aneurismas micóticos* (v. anteriormente), o inducen trombosis e infarto. Así, la trombosis causada por inflamación de vasos meníngeos en la meningitis bacteriana puede dar lugar en último término a un infarto del tejido cerebral subyacente.

CONCEPTOS CLAVE

Vasculitis

- La vasculitis se define como inflamación de las paredes vasculares. A menudo se asocia a manifestaciones sistémicas (como fiebre, malestar, mialgias y artralgias) y a disfunción orgánica dependiente del patrón de afectación vascular.
- En ocasiones, la vasculitis es causada por infecciones, aunque es más frecuente que tenga una base inmunitaria asociada a depósito de inmunocomplejos, formación de anticuerpos antineutrófilos (ANCA) o respuestas de los linfocitos T a los antígenos de las paredes vasculares.
- Diferentes formas de vasculitis tienden a producirse específicamente en vasos de calibre y localización concretos, y sus manifestaciones clínicas varían en función del patrón de afectación.

Trastornos por hiperreactividad de los vasos sanguíneos

Varios trastornos se caracterizan por vasoconstricción inapropiada o excesiva de los vasos sanguíneos.

Fenómeno de Raynaud

El *fenómeno de Raynaud* es consecuencia de una excesiva vasoconstricción de las arterias y arteriolas de las extremidades, particularmente en dedos de manos y pies, aunque a veces también afecta a nariz, lóbulos de las orejas o labios. El flujo sanguíneo limitado provoca palidez paroxística y, en casos graves, incluso cianosis. Los dedos afectados presentan cambios de color característicos «de rojo a blanco y azul», en sentido de proximal a distal, lo que se correlaciona con vasodilatación proximal, vasoconstricción central y cianosis distal (fig. 11-29). El fenómeno es primario o secundario a otras alteraciones.

El *fenómeno de Raynaud primario* (antes llamado enfermedad de Raynaud) es causado por una respuesta vasomotora central y local excesiva al frío o la emoción. Afecta a entre el 3 y el 5% de la población general, con mayor prevalencia en mujeres jóvenes. Tiende a aparecer simétricamente en las extremidades, y su gravedad y extensión suelen mantenerse inalterados en el tiempo. No se registran cambios estructurales de las paredes vasculares, excepto en casos prolongados, en los que es posible que haya engrosamiento de la íntima. La evolución suele ser benigna, aunque la cronificación provoca a veces atrofia de piel, tejidos subcutáneos o músculos. Las úlceras y la gangrena isquémica son infrecuentes.

El *fenómeno de Raynaud secundario* se asocia a insuficiencia vascular debida a enfermedad arterial causada por otras entidades, como LES, esclerodermia, enfermedad de Buerger o ateroesclerosis. Desde el punto de vista clínico, el fenómeno de Raynaud secundario tiende a presentar una afectación asimétrica de las extremidades y, progresivamente, con el tiempo, empeora su extensión y gravedad.

Dado que el fenómeno puede ser la primera manifestación de vasculitis inmunomediadas, todos los pacientes con síntomas de nueva aparición deberían ser evaluados. El 10% de ellos acaban por manifestar un trastorno subyacente.

Vasoespasmo miocárdico

La excesiva constricción de las arterias coronarias o las arteriolas miocárdicas causa isquemia, y el vasoespasmo persistente da lugar con frecuencia a infarto de miocardio. Además

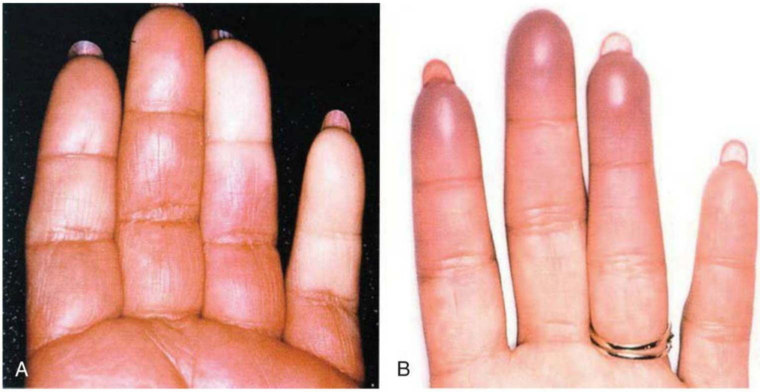


Figura 11-29 Fenómeno de Raynaud. **A.** Palidez netamente delimitada de la porción distal de los dedos por espasmo de las arterias digitales. **B.** Cianosis en las puntas de los dedos. (Reproducido a partir de Salvarani C, et al: Polymyalgia rheumatica and giant-cell arteritis. N Engl J Med 347:261, 2002.)

de la hiperreactividad intrínseca de las células musculares lisas de la media, como ya se ha indicado anteriormente para el fenómeno de Raynaud primario, las concentraciones elevadas de mediadores vasoactivos pueden precipitar la contracción prolongada de los vasos del miocardio. Estos agentes son endógenos (p. ej., adrenalina liberada por feocromocitomas) o exógenos (cocaína o fenilefrina). Una concentración alta de hormona tiroidea induce efectos similares, al aumentar la sensibilidad de los vasos a las catecolaminas circulantes, en tanto que los autoanticuerpos y los linfocitos T en la esclerodermia (v. capítulo 6) causan inestabilidad vascular y vasoespasmo. En algunas personas, el estrés psicológico extremo y la liberación de catecolaminas concomitante generan un vasoespasmo patológico.

Cuando el vasoespasmo de los lechos arteriales y arteriolares cardíacos (el llamado *Raynaud cardíaco*) dura lo suficiente (de 20 a 30 min), se produce un infarto de miocardio. La concentración alta de catecolaminas también aumenta la frecuencia cardíaca y la contractilidad miocárdica, exacerbando la isquemia debida al vasoespasmo. El resultado puede ser la muerte súbita cardíaca (probablemente causada por una arritmia mortal) o una miocardiopatía dilatada isquémica, la llamada *miocardiopatía de takotsubo* (también conocida como «síndrome del corazón roto», por su asociación a estrés emocional intenso; v. capítulo 12). Histológicamente, los casos agudos pueden mostrar áreas microscópicas de necrosis caracterizadas por hipercontracción de miocitos *(necrosis con bandas de contracción).* Los casos subagudos y crónicos presentan en ocasiones focos microscópicos de tejido de granulación y/o cicatriz.

Venas y vasos linfáticos

Las varices y la flebotrombosis/tromboflebitis son en conjunto responsables de al menos el 90% de las enfermedades venosas clínicas.

Varices

Las varices son venas anormalmente dilatadas y tortuosas, generadas por un aumento prolongado de la presión intraluminal, que da lugar a dilatación vascular e insuficiencia valvular venosa. Las *venas superficiales* de las partes superior e inferior de las piernas suelen verse afectadas, porque, cuando se mantiene una postura declive prolongada, las presiones venosas en tales localizaciones están en ocasiones significativamente elevadas (hasta 10 veces más de lo normal). Entre el 10 y el 30% de los adultos desarrollan varices en las extremidades inferiores. La obesidad y el embarazo aumentan el riesgo de padecerlas, al generar un efecto de masa que dificulta el drenaje venoso. La predisposición familiar a padecer varices es reflejo de un desarrollo defectuoso de las paredes venosas.

Características clínicas. La insuficiencia de las válvulas venosas produce estasis, congestión, edema, dolor y trombosis. La isquemia tisular secundaria es consecuencia de la congestión venosa crónica y el mal drenaje vascular, que provocan *dermatitis por estasis* (o «induración parda»; el color pardo se debe a la hemólisis de los eritrocitos extravasados) y úlceras. La mala cicatrización de heridas y las infecciones superpuestas son complicaciones adicionales frecuentes. *Cabe destacar que la embolia en estas venas superficiales es muy poco habitual, en contraste con la frecuencia relativamente alta con la que se registra tromboembolia en venas profundas trombosadas* (v. más adelante y capítulo 4).

También merecen mención las varices desarrolladas en otras dos localizaciones:

- *Varices esofágicas.* La cirrosis hepática (y, menos habitualmente, la obstrucción de la vena porta o la trombosis venosa hepática) provoca hipertensión de la vena porta (v. capítulo 8). La hipertensión portal determina la apertura de derivaciones portosistémicas que aumentan el flujo sanguíneo en las venas de la unión gastroesofágica (formando *varices esofágicas*) y el recto (formando *hemorroides*), y en las venas periumbilicales de la pared abdominal (formando la *cabeza de medusa*). Las varices esofágicas son las más importantes, ya que su rotura puede provocar una hemorragia digestiva masiva (incluso mortal).
- Las *hemorroides* también se desarrollan a partir de dilataciones varicosas primarias del plexo venoso en la unión anorrectal (p. ej., por congestión vascular pélvica prolongada debida a embarazo o a esfuerzo al defecar). Las hemorroides resultan molestas y son una potencial causa de hemorragia. También se trombosan y son propensas a la ulceración dolorosa.

Tromboflebitis y flebotrombosis

Tromboflebitis y flebotrombosis son dos denominaciones empleadas indistintamente para designar la trombosis y la inflamación de las venas. La afectación de las venas profundas de las piernas justifica más del 90% de los casos. Otras localizaciones adicionales son el plexo venoso periprostático en hombres y el plexo venoso pélvico en mujeres, las venas grandes del cráneo y los senos de la duramadre (especialmente en presencia de infección o inflamación). La trombosis venosa portal se registra en infecciones peritoneales (peritonitis, apendicitis, salpingitis y abscesos pélvicos), así como en trastornos trombófilos asociados a hiperactividad plaquetaria (p. ej., policitemia vera; v. capítulo 13).

La inmovilización prolongada generadora de estasis venosa es el principal factor de riesgo de trombosis venosa profunda (TVP) en las extremidades inferiores. Se asocia a períodos de encamamiento prolongados o incluso sedestaciones prolongadas, durante viajes largos en avión o en automóvil. Los pacientes postoperatorios también están expuestos a riesgo, debido a la inmovilización. Obviamente, la TVP se desarrolla asimismo en contextos que incluyan cualquier otro factor mecánico que ralentice el retorno venoso, como la insuficiencia cardíaca, el embarazo o la obesidad.

La hipercoagulabilidad sistémica, incluidos los síndromes de hipercoagulabilidad genéticos (v. capítulo 4), *a menudo desempeña también un papel destacado en la potenciación de la tromboflebitis.* En los pacientes con cáncer, especialmente adenocarcinomas, la hipercoagulabilidad se manifiesta en forma de síndrome paraneoplásico relacionado con la elaboración de factores procoagulantes por parte de las células tumorales (v. capítulo 7). En este marco, las trombosis venosas aparecen habitualmente en una localización, desaparecen y a continuación se producen en otro lugar, dando lugar a la llamada *tromboflebitis migratoria (signo de Trousseau).*

Los trombos en las piernas tienden a generar pocos o nulos signos y síntomas fiables. En consecuencia, las manifestaciones locales, como dilatación venosa, edema, cianosis, calor, eritema o dolor, pueden estar por completo ausentes, en especial en pacientes postrados en cama. En algunos casos, el dolor es generado por presión sobre las venas afectadas, al apretar los músculos de las pantorrillas o por dorsiflexión forzada del pie *(signo de Homan).* Sin embargo, estos hallazgos

son escasamente fiables y su ausencia no descarta el diagnóstico de TVP.

La embolia pulmonar es la complicación clínica más importante de la TVP, y a menudo es también la primera manifestación de la tromboflebitis (v. capítulo 4). Es consecuencia de la fragmentación o el desprendimiento de un trombo venoso. Dependiendo del tamaño y del número de émbolos, el pronóstico puede ir de la ausencia de síntomas a la muerte.

Síndromes de las venas cavas superior e inferior

El *síndrome de la vena cava superior* suele deberse a neoplasias que comprimen o invaden dicha vena, como el carcinoma broncógeno o el linfoma mediastínico. Con menor frecuencia, otras masas intramediastínicas, como los aneurismas aórticos, son causa de compresión. La obstrucción resultante produce un complejo clínico característico, con dilatación importante de las venas de cabeza, cuello y brazos, y cianosis. Los vasos pulmonares también son comprimidos, con la consiguiente dificultad respiratoria.

El *síndrome de la vena cava inferior* (VCI) es provocado por neoplasias que comprimen o invaden la vena correspondiente o por trombosis de las venas hepáticas, renales o de las extremidades inferiores, que se propaga en sentido cefálico. Determinadas neoplasias (en particular el carcinoma hepatocelular y el de células renales) muestran una sorprendente tendencia a crecer dentro de las venas, lo que en última instancia ocluye la VCI. La obstrucción de la VCI induce un edema significativo de la extremidad inferior, distensión de las venas colaterales superficiales del abdomen y proteinuria masiva, por la afectación de la vena renal.

Linfangitis y linfedema

Aunque los trastornos primarios de los vasos linfáticos son extremadamente infrecuentes, es habitual que se desarrollen procesos secundarios asociados a inflamación o neoplasias malignas.

La *linfangitis* es una inflamación aguda originada por diseminación de infecciones bacterianas a los vasos linfáticos. Los estreptococos β-hemolíticos del grupo A son los agentes más comunes, aunque cualquier microbio puede producirlas. Los vasos linfáticos afectados se dilatan y se llenan con un exudado de neutrófilos y monocitos. Los infiltrados pueden extenderse a través de la pared de los vasos, y, en casos graves, producen celulitis o abscesos focales. La linfangitis se manifiesta con estrías subcutáneas rojas y dolorosas (vasos linfáticos inflamados) y con hipertrofia dolorosa de los ganglios linfáticos de drenaje *(linfadenitis)*. Si las bacterias no quedan contenidas satisfactoriamente en los ganglios, el ulterior escape a la circulación venosa ocasiona bacteriemia o sepsis.

El *linfedema primario* es consecuencia de una malformación congénita aislada (linfedema congénito simple) o de la *enfermedad de Milroy familiar (linfedema congénito hereditario),* que cursa con agenesia o hipoplasia linfática. El *linfedema secundario* u *obstructivo* es causado por bloqueo de un vaso linfático previamente normal. Ejemplos de él son los siguientes:

- Tumores malignos que obstruyen los conductos linfáticos y los ganglios linfáticos regionales.
- Técnicas quirúrgicas que erradican grupos regionales de ganglios linfáticos (p. ej., ganglios linfáticos axilares en la mastectomía radical).
- Fibrosis posradiación.
- Filariasis.
- Trombosis inflamatoria y cicatrización.

Con independencia de su causa, el linfedema aumenta la presión hidrostática en los vasos linfáticos distales a la obstrucción y provoca mayor acumulación de líquido intersticial. El edema persistente y el subsiguiente depósito de tejido conjuntivo generan un aspecto en *piel de naranja* de la dermis que cubre el área, observado de manera característica en la que recubre los cánceres de mama después de que los vasos linfáticos que drenan la zona sean obstruidos por células tumorales. La perfusión inadecuada de los tejidos puede dar lugar al desarrollo de úlceras. La rotura de vasos linfáticos dilatados (p. ej., secundaria a obstrucción por un tumor) produce acumulaciones lechosas de linfa, llamadas *ascitis quilosa* (abdomen), *quilotórax* y *quilopericardio.*

Tumores vasculares

Los tumores de vasos sanguíneos y linfáticos comprenden un amplio espectro, que va desde los hemangiomas benignos a las lesiones intermedias localmente agresivas, pero que rara vez metastatizan, y los infrecuentes angiosarcomas altamente malignos (tabla 11-4). Las malformaciones congénitas o del desarrollo y las proliferaciones vasculares reactivas o neoplásicas (p. ej., la *angiomatosis bacilar*) también se presentan como lesiones seudotumorales. Dado que el crecimiento de las neoplasias vasculares parece depender de las mismas vías de transmisión de señales que regulan la angiogenia, el tratamiento con inhibidores (tratamiento antiangiógeno) es un planteamiento racional que está siendo estudiado.

Las neoplasias vasculares pueden originarse en el endotelio (p. ej., hemangioma, linfangioma o angiosarcoma) o bien en las células que sirven de soporte a los vasos sanguíneos o los rodean (p. ej., tumor glómico o hemangiopericitoma). Los tumores primarios de los grandes vasos (aorta, arteria pulmonar y vena cava) son en su mayoría sarcomas de tejido conjuntivo. Aunque un hemangioma benigno bien diferenciado es en general fácilmente distinguible de un angiosarcoma anaplásico de alto grado, la diferenciación entre los tumores

Tabla 11-4 Clasificación de tumores y trastornos seudotumorales vasculares

Neoplasias benignas, trastornos del desarrollo y adquiridos
Hemangioma
Hemangioma capilar
Hemangioma cavernoso
Granuloma piógeno
Linfangioma
Linfangioma simple (capilar)
Linfangioma cavernoso (higroma quístico)
Tumor glómico
Ectasias vasculares
Nevo flamígero
Telangiectasia arácnea (araña vascular)
Telangiectasia hemorrágica hereditaria (enfermedad de Osler-Weber-Rendu)
Proliferaciones vasculares reactivas
Angiomatosis bacilar
Neoplasias de grado intermedio
Sarcoma de Kaposi
Hemangioendotelioma
Neoplasias malignas
Angiosarcoma
Hemangiopericitoma

benignos y los malignos es a veces compleja. En este contexto es útil seguir dos normas:

- Los tumores benignos suelen producir conductos vasculares patentes, llenos de células sanguíneas (p. ej., capilares llenos de eritrocitos), revestidos por una sola capa de células endoteliales de aspecto normal.
- Los tumores malignos son más celulares y proliferativos, muestran atipia citológica y no suelen formar vasos bien organizados. El origen endotelial de las proliferaciones neoplásicas que no forma luces vasculares diferenciadas se puede confirmar habitualmente mediante la detección inmunohistoquímica de marcadores específicos de células endoteliales, como el CD31 o el factor de von Willebrand.

Tumores benignos y trastornos seudotumorales

Ectasias vasculares. La palabra *ectasia* es un término genérico que designa cualquier dilatación local de una estructura, en tanto que el término *telangiectasia* se emplea para describir una dilatación permanente de vasos pequeños preexistentes (capilares, vénulas y arteriolas) que forma una lesión roja aislada, habitualmente en la piel o las mucosas. Las telangiectasias pueden ser congénitas o adquiridas y *no son verdaderas neoplasias;* algunas de ellas son malformaciones y otras hamartomas:

- El *nevo flamígero,* conocido como «antojo» o «marca de nacimiento», es la forma más frecuente de ectasia vascular. Se trata de una lesión plana, de color rosado a morado oscuro, que aparece en cabeza y cuello, y está compuesta por vasos dilatados. En última instancia, la mayoría de estos nevos remiten espontáneamente.
- El llamado *hemangioma plano* (o *mancha en vino de Oporto*) es una forma especial de nevo flamígero. Es una lesión que tiende a crecer durante la infancia, que engruesa la piel y que no desaparece con el tiempo. En la distribución del nervio trigémino, estas lesiones se asocian al *síndrome de Sturge-Weber* (o *angiomatosis encefalotrigeminal*). Esta infrecuente malformación congénita se relaciona con hemangiomas planos faciales, angiomas venosos ipsolaterales en las leptomeninges corticales, retraso mental, convulsiones, hemiplejía y radiopacidades craneales. Una gran telangiectasia facial en un niño con deficiencia mental puede indicar la presencia de otras malformaciones vasculares.
- Las *telangiectasias arácneas* (o *arañas vasculares*) son lesiones vasculares no neoplásicas que macroscópicamente recuerdan a arañas. Se manifiestan como conjuntos radiales, a menudo pulsátiles, de arterias o arteriolas subcutáneas dilatadas (que parecen patas de araña) en torno a un núcleo central (representativo del cuerpo de la araña), que se aclara al ser presionado. Estas lesiones son propias de cara, cuello o parte superior del tórax, y se asocian con frecuencia a estados de exceso de estrógenos, como el embarazo o la cirrosis hepática.
- La *telangiectasia hemorrágica hereditaria (síndrome de Osler-Weber-Rendu)* es un trastorno autosómico dominante causado por mutaciones en los genes que codifican componentes de la vía de transmisión de señales del TGF-β. Las telangiectasias son malformaciones compuestas por capilares y venas dilatados presentes desde el nacimiento. Están ampliamente distribuidos por la piel y las mucosas, así como por el tubo digestivo y las vías respiratorias y urinarias. En ocasiones, las lesiones se rompen espontáneamente, causando epistaxis (hemorragia nasal) importante, hemorragia digestiva o hematuria.

Hemangioma. Los hemangiomas son tumores muy frecuentes caracterizados por un aumento del número de vasos llenos de sangre normales o anómalos (fig. 11-30). Constituyen el 7% de todos los tumores benignos de la lactancia y la infancia. En su mayoría están presentes desde el nacimiento y al principio aumentan de tamaño, aunque, con el tiempo, muchos remiten espontáneamente. Aunque suelen ser lesiones localizadas, limitadas a cabeza y cuello, ocasionalmente se distribuyen de forma más extensa *(angiomatosis)* y pueden ser internos. En torno a un tercio de los hemangiomas internos se encuentran en el hígado. La transformación maligna es infrecuente. Se han descrito distintas variantes histológicas y clínicas:

- Los *hemangiomas capilares* son los más frecuentes y aparecen en piel, tejidos subcutáneos y mucosas de la cavidad oral y los labios, así como en hígado, bazo y riñones (v. fig. 11-30*A*). Histológicamente, están formados por capilares de pared delgada con escaso estroma (v. fig. 11-30*B*).
- Los *hemangiomas juveniles* (llamados hemangiomas «en fresa») del recién nacido son muy frecuentes (1 de cada 200 nacimientos) y pueden ser múltiples. Se elevan en la piel y crecen con rapidez durante algunos meses, pero suelen remitir a partir de los 1 a 3 años y, hacia los 7, desaparecen por completo en la gran mayoría de los casos.
- Los *hemangiomas cavernosos* están formados por grandes conductos vasculares dilatados. En comparación con los capilares, son más infiltrantes, a menudo afectan a estructuras profundas y no remiten de manera espontánea. El estudio histológico muestra una masa no encapsulada, con bordes infiltrantes y constituida por *grandes espacios vasculares cavernosos llenos de sangre,* separados por estroma de tejido conjuntivo (v. fig. 11-30*C*). Son comunes la trombosis intravascular y la calcificación distrófica asociada. Estos hemangiomas pueden ser localmente destructivos, por lo que algunos han de ser extirpados mediante cirugía. Habitualmente, los tumores tienen escasa importancia clínica, aunque producen problemas estéticos y son vulnerables a la ulceración traumática y la hemorragia. Además, los hemangiomas cavernosos detectados mediante estudios de imagen pueden ser difíciles de distinguir de sus equivalentes malignos. Los hemangiomas cerebrales también son problemáticos, ya que provocan síntomas relacionados con la compresión de tejido adyacente o la rotura. Los hemangiomas cavernosos son uno de los componentes de la *enfermedad de von Hippel-Lindau* (v. capítulo 28), en la que se encuentran habitualmente lesiones vasculares en cerebelo, tronco del encéfalo, retina, páncreas e hígado.
- Los *granulomas piógenos* son hemangiomas que se presentan como lesiones pediculadas rojas de crecimiento rápido en piel y mucosas gingival u oral. Sangran fácilmente y a menudo están ulcerados (v. fig. 11-30*D*). En torno a una cuarta parte de las lesiones se desarrollan tras un traumatismo, alcanzando un tamaño de 1 o 2 cm en pocas semanas. El legrado y la cauterización suelen ser curativos. El *tumor del embarazo* (granuloma gravídico) es un granuloma piógeno poco frecuente (1% de las pacientes) que se desarrolla en la encía de mujeres embarazadas. Puede remitir espontáneamente (sobre todo después del embarazo) o sufrir fibrosis, aunque a veces exige una resección quirúrgica.

Linfangiomas. Los linfangiomas son los equivalentes linfáticos benignos de los hemangiomas.

- Los *linfangiomas simples (capilares)* son lesiones ligeramente elevadas o a veces pediculadas, de hasta 1 o 2 cm de diá-

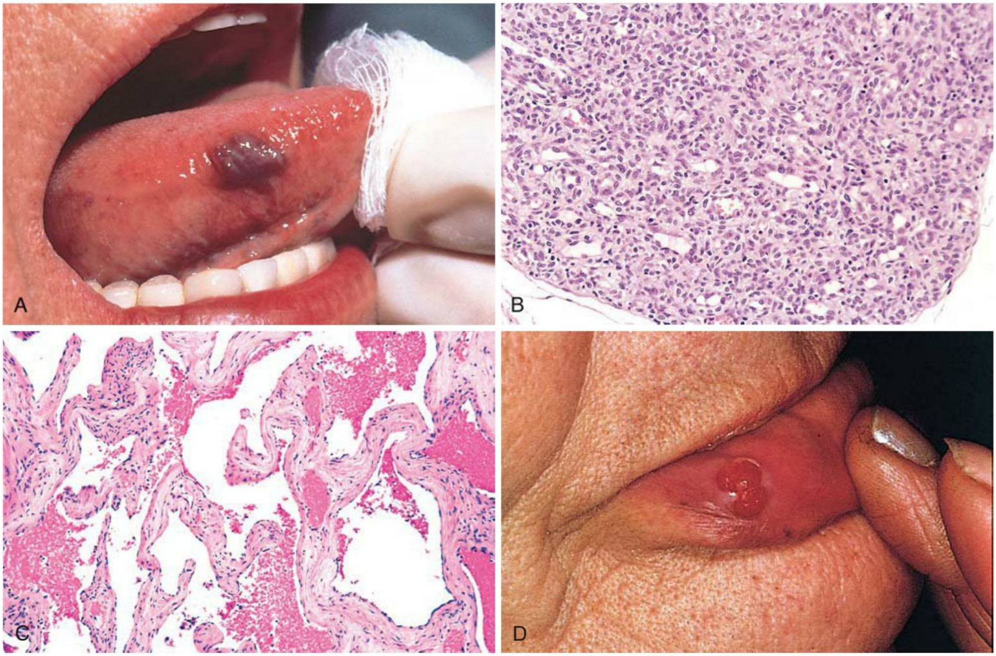


Figura 11-30 Hemangiomas. **A.** Hemangioma de la lengua. **B.** Histología del hemangioma capilar juvenil. **C.** Histología del hemangioma cavernoso. **D.** Granuloma piógeno del labio. (**A** y **D,** por cortesía de John Sexton, MD, Beth Israel Hospital, Boston, Mass. **B,** por cortesía de Christopher DM Fletcher, MD, Brigham and Women's Hospital, Boston, Mass. **C,** por cortesía de Thomas Rogers, MD, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, Texas.)

metro, que se desarrollan sobre todo en cabeza, cuello y tejidos subcutáneos axilares. Histológicamente, los linfangiomas presentan redes de espacios revestidos de endotelio que *solo se distinguen de los conductos capilares por la ausencia de eritrocitos.*

- Los *linfangiomas cavernosos (higromas quísticos)* se suelen localizar en cuello y axila y, con menos frecuencia, en el retroperitoneo, en niños. En ocasiones alcanzan dimensiones tremendas (hasta 15 cm de diámetro) y pueden llenar la axila o provocar importantes deformidades en torno al cuello. Los linfangiomas cavernosos cervicales son comunes en el síndrome de Turner. Estas lesiones están compuestas por espacios linfáticos masivamente dilatados, revestidos por células endoteliales y separados por estroma de tejido conjuntivo interpuesto, que contiene agregados linfoides. Los márgenes del tumor son mal definidos y no están encapsulados, lo que dificulta su resección definitiva.

Tumor glómico (glomangioma). Los tumores glómicos son benignos, pero extremadamente dolorosos, y *se desarrollan a partir de células musculares lisas modificadas de los cuerpos glómicos,* estructuras arteriovenosas implicadas en la termorregulación. Aunque superficialmente pueden asemejarse a los hemangiomas, se originan en células de músculo liso más que en células epiteliales. Son más comunes en la porción distal de los dedos, sobre todo bajo las uñas. Su resección es curativa.

Angiomatosis bacilar. La *angiomatosis bacilar* es una proliferación vascular propia de anfitriones inmunodeprimidos (p. ej., pacientes con sida) causada por bacilos gramnegativos oportunistas del género *Bartonella.* Las lesiones afectan a piel, hueso, cerebro y otros órganos. Están implicadas dos especies:

- *Bartonella henselae,* cuyo principal reservorio es el gato doméstico y causante de la *enfermedad por arañazo de gato* (trastorno granulomatoso necrosante de los ganglios linfáticos) en anfitriones inmunocompetentes.
- *Bartonella quintana,* que es transmitida por el piojo del cuerpo y que causa la «fiebre de las trincheras», descrita durante la Primera Guerra Mundial.

MORFOLOGÍA

Las lesiones cutáneas son pápulas y nódulos rojos o masas subcutáneas redondeadas. En el estudio histológico se aprecia una proliferación capilar con células endoteliales epitelioides prominentes, que exhiben atipia nuclear y mitosis (fig. 11-31). Las lesiones contienen neutrófilos estromales, polvo nuclear y las bacterias causantes de la infección.

Aunque difíciles de cultivar en laboratorio, los microorganismos responsables de la infección por *Bartonella* se detectan de forma inequívoca mediante técnicas moleculares, como la reacción en cadena de la polimerasa con cebadores específicos de la especie. Todas las especies pueden adherirse a las células endoteliales y son internalizadas en las vacuolas. En la infección por *B. henselae,* la proliferación vascular es consecuencia de la inducción por la bacteria en el anfitrión de factor 1 inducible por hipoxia (HIF-1), que a su vez estimula la producción

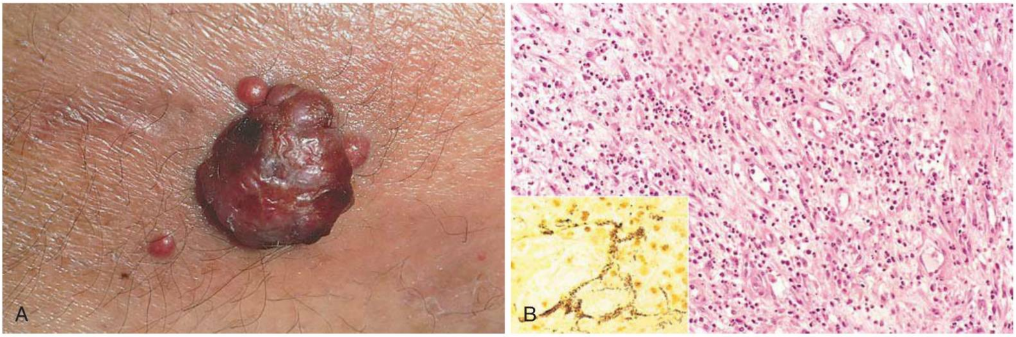


Figura 11-31 Angiomatosis bacilar. **A.** Lesión cutánea característica. **B.** Aspecto histológico con inflamación neutrófila aguda y proliferación vascular (capilar). En el recuadro, tinción de plata modificada (Warthin-Starry) que muestra agregados de bacilos entremezclados (negro). (**A,** por cortesía de Richard Johnson, MD, Beth Israel Deaconess Medical Center, Boston. **B** y *recuadro,* por cortesía de Scott Granter, MD, Brigham and Women's Hospital, Boston, Mass.)

de factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF). Las infecciones (y las lesiones) son erradicadas con antibióticos macrólidos (como la eritromicina).

Tumores de grado intermedio

Sarcoma de Kaposi. **El sarcoma de Kaposi (SK) es una neoplasia vascular causada por el virus del herpes humano 8 (VHH-8), que presenta una significativa asociación al síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida).** También se registra, con mucha menor frecuencia, en otros contextos. Se reconocen cuatro formas de SK, según la demografía de poblaciones y los riesgos:

- El *SK clásico* es un trastorno propio de hombres de edad avanzada originarios del Mediterráneo, Oriente Medio o Europa oriental (en especial judíos asquenazíes); en EE. UU. es infrecuente. Se asocia a neoplasias malignas o a alteraciones de la inmunidad, pero no a infección por el VIH. El SK clásico se manifiesta con múltiples placas o nódulos cutáneos rojizo-morados, habitualmente en las extremidades inferiores distales, que aumentan de manera gradual en tamaño y número, y se diseminan proximalmente. Aunque sean persistentes, es característico que los tumores permanezcan asintomáticos y localizados en piel y tejido subcutáneo.
- El *SK africano endémico* afecta típicamente a personas VIH negativas de menos de 40 años y sigue un curso lento o agresivo. Afecta a los ganglios linfáticos con mucha mayor frecuencia que la variante clásica. En combinación con el SK asociado a sida (v. más adelante), este SK es actualmente el tumor más común en África central. Una forma particularmente grave, con importante afectación de ganglios linfáticos y vísceras, se registra en niños prepuberales. El pronóstico es, en este caso, malo, con una mortalidad a los 3 años próxima al 100%.
- El *SK asociado a trasplante* se produce en receptores de trasplantes de órganos sólidos en un contexto de inmunodepresión de linfocitos T. En receptores de trasplantes, el riesgo de SK aumenta hasta 100 veces, registrándose una evolución agresiva que suele afectar a ganglios linfáticos, mucosas y vísceras, siendo posible que no haya afectación cutánea. A menudo, las lesiones remiten al disminuir la inmunodepresión, aunque con el correspondiente riesgo de rechazo del órgano.
- El *SK asociado a sida (epidémico)* es una enfermedad propia del sida y, *en todo el mundo, es la causa más común de neoplasia maligna relacionada con el VIH* (v. capítulo 6). Aunque la incidencia del SK ha disminuido en más de un 80% con la introducción de los tratamientos antirretrovíricos agresivos, aún presenta una incidencia en personas infectadas por el VIH 1.000 veces superior a la de la población general y, en EE. UU., afecta al 2-3% de la población infectada por el VIH. El SK asociado a sida afecta con frecuencia a los ganglios linfáticos y se disemina extensamente a las vísceras en una fase temprana de su evolución clínica. En última instancia, la mayoría de los pacientes mueren por infecciones oportunistas, más que por SK.

Patogenia. Virtualmente, todas las lesiones del SK son infectadas por el *virus del herpes humano 8 (VHH-8),* también conocido como virus del herpes del sarcoma de Kaposi. Como el virus de Epstein-Barr, el VHH-8 es un γ-herpesvirus. Se transmite por vía sexual y por vías no sexuales, poco conocidas, entre las que se cuentan las secreciones orales y las exposiciones cutáneas (cabe destacar que la prevalencia del SK africano endémico guarda una correlación inversa con el uso de calzado). Es probable que el VHH-8 y la inmunidad mediada por linfocitos T alterada sean necesarios para el desarrollo de SK. En personas de edad avanzada, la disminución de la inmunidad por linfocitos T probablemente está relacionada con el envejecimiento. Dado que el desarrollo y la progresión del SK están estrechamente vinculados a la función inmunitaria, su patogenia molecular se analiza con detalle en el capítulo 6.

MORFOLOGÍA

En el **SK clásico** (y a veces en otras variantes), las lesiones cutáneas evolucionan a lo largo de tres fases:

- Las **máculas** son lesiones planas rojizo-moradas, confinadas típicamente a la parte distal de las extremidades inferiores (fig. 11-32*A*). La histología solo muestra espacios vasculares revestidos por células endoteliales, dilatados e irregulares, con linfocitos, células plasmáticas y macrófagos (a veces con hemosiderina) entremezclados. Las lesiones pueden ser difíciles de distinguir del tejido de granulación.
- Con el tiempo, las lesiones se expanden proximalmente y se convierten en **placas elevadas,** más grandes y de color violáceo (v. fig. 11-32*A*), compuestas por acumulaciones dérmicas de conductos vasculares irregulares y dilatados, revestidos y rodeados de células fusiformes gruesas. Dispersos entre los conductos vasculares se encuentran eritrocitos, macrófagos con hemosiderina y otras células inflamatorias mononucleares extravasadas.

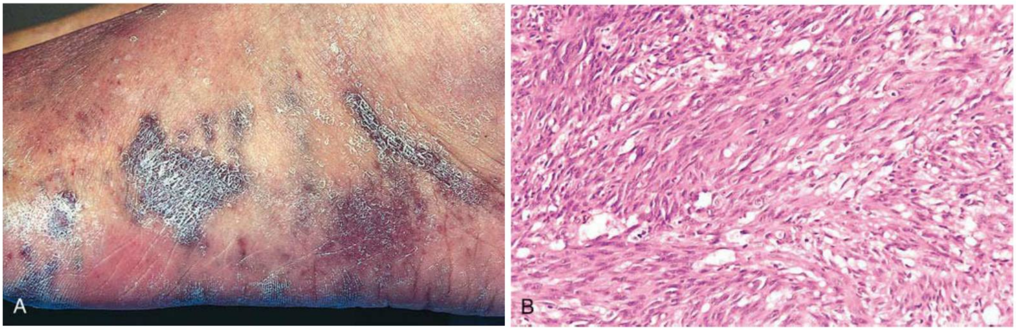


Figura 11-32 Sarcoma de Kaposi. **A.** Fotografía que ilustra máculas y placas cutáneas confluentes de color rojo-morado. **B.** Aspecto histológico de la fase nodular del SK, que muestra láminas de células fusiformes rechonchas en proliferación. (**B,** por cortesía de Christopher DM Fletcher, MD, Brigham and Women's Hospital, Boston, Mass.)

- A la larga, las lesiones se hacen **nodulares** y más patentemente neoplásicas. Estas lesiones constan de láminas de células fusiformes rechonchas proliferativas, sobre todo en dermis o tejido subcutáneo (fig. 11-32*B*), que conforman pequeños vasos y espacios a modo de hendiduras, que contienen eritrocitos. Se observan hemorragias significativas, presencia de hemosiderina e inflamación mononuclear. Son frecuentes las figuras mitóticas y los glóbulos citoplásmicos redondeados y rosados, que corresponden a eritrocitos en degeneración en los fagolisosomas. La fase nodular a menudo es el antecedente de la afectación visceral, en especial en las variantes africana y asociada al sida.

Características clínicas. La evolución del SK varía dentro de amplios márgenes y se ve significativamente influida por el contexto clínico. La mayoría de las infecciones de VHSK son asintomáticas. El SK clásico, al menos al principio, se limita en buena medida a la superficie corporal, y su resección quirúrgica suele ser adecuada para conseguir un excelente pronóstico. La radiación puede emplearse cuando hay múltiples lesiones en un área restringida, y la quimioterapia da resultados satisfactorios en la enfermedad más diseminada, con afectación ganglionar. En el SK asociado a inmunodepresión, la suspensión de esta (tal vez con quimioterapia o radioterapia complementarias) es con frecuencia eficaz. El tratamiento antirretrovírico ha reducido sensiblemente la frecuencia del SK en pacientes infectados por el VIH, poniendo de manifiesto el destacado papel que la inmunodeficiencia mediada por linfocitos T desempeña en la enfermedad. La eficacia del interferón α y los inhibidores de la angiogenia es variable, mientras que las nuevas estrategias dirigidas hacia cinasas específicas asociadas a receptores de VEGF se muestran prometedoras.

Hemangioendotelioma. Los *hemangioendoteliomas* engloban una serie de neoplasias vasculares cuyos comportamientos clínicos son intermedios entre *los hemangiomas benignos bien diferenciados y los angiosarcomas manifiestamente anaplásicos,* descritos más adelante.

El *hemangioendotelioma epitelioide* es un ejemplo. Se trata de un tumor vascular de adultos que se desarrolla en torno a venas de tamaño intermedio y grande. Los conductos vasculares bien definidos son poco llamativos, y las células neoplásicas son rechonchas y a menudo cúbicas (asemejándose a células epiteliales). El comportamiento clínico es extremadamente variable. La mayoría de ellos se curan mediante resección, aunque hasta un 40 % recidivan y entre el 20 y el 30% en última instancia metastatizan. Es posible que hasta un 15% de los pacientes fallezcan por el tumor.

Tumores malignos

Angiosarcoma. El *angiosarcoma* es una neoplasia endotelial maligna que afecta sobre todo a personas de edad avanzada. No hay predilección por sexo, y el tumor aparece en cualquier localización, aunque es más común en piel, partes blandas, mama e hígado.

El *angiosarcoma hepático* se asocia a exposición a carcinógenos como arsénico (p. ej., en pesticidas), Thorotrast (medio de contraste radiactivo antiguamente utilizado en radiología) y cloruro de polivinilo (plástico de uso generalizado). Todos estos agentes se caracterizan por su prolongada latencia entre la exposición inicial y el desarrollo tumoral. El incremento de la frecuencia del angiosarcoma en personas que trabajan con cloruro de polivinilo es un caso bien documentado en el estudio de la carcinogenia química humana.

Este tumor también se desarrolla en un contexto de linfedema, habitualmente en la extremidad superior ipsolateral, varios años después de una mastectomía radical (es decir, con resección de ganglios linfáticos) para tratar un cáncer de mama. Presumiblemente, el tumor se origina en los vasos linfáticos *(linfangiosarcoma).* Se han dado también casos de angiosarcoma inducido por radiación y otros, más infrecuentes, debidos a materiales extraños introducidos en el cuerpo, por vía yatrógena o de forma accidental.

Los angiosarcomas son localmente invasivos y metastatizan fácilmente. La supervivencia a 5 años se aproxima al 30%.

MORFOLOGÍA

El angiosarcoma cutáneo puede comenzar con múltiples pápulas o nódulos rojos, engañosamente pequeños y asintomáticos que, con el tiempo, se convierten en grandes masas carnosas de tejido de color pardo rojizo o gris blanquecino, con márgenes difuminados imperceptiblemente hacia las estructuras circundantes (fig. 11-33*A*). Son comunes las áreas centrales de necrosis y las hemorragias.

El estudio microscópico muestra **cualquier grado de diferenciación,** desde células endoteliales atípicas rechonchas que forman conductos vasculares (fig. 11-33*B*) hasta tumores muy indiferenciados, con un aspecto fusiforme sólido y sin vasos sanguíneos discernibles, que son difíciles de distinguir de los carcinomas y melanomas. El origen endotelial de estos tumores puede demostrarse mediante tinción inmunohistoquímica para detección de CD31 o factor de von Willebrand (fig. 11-33*C*).

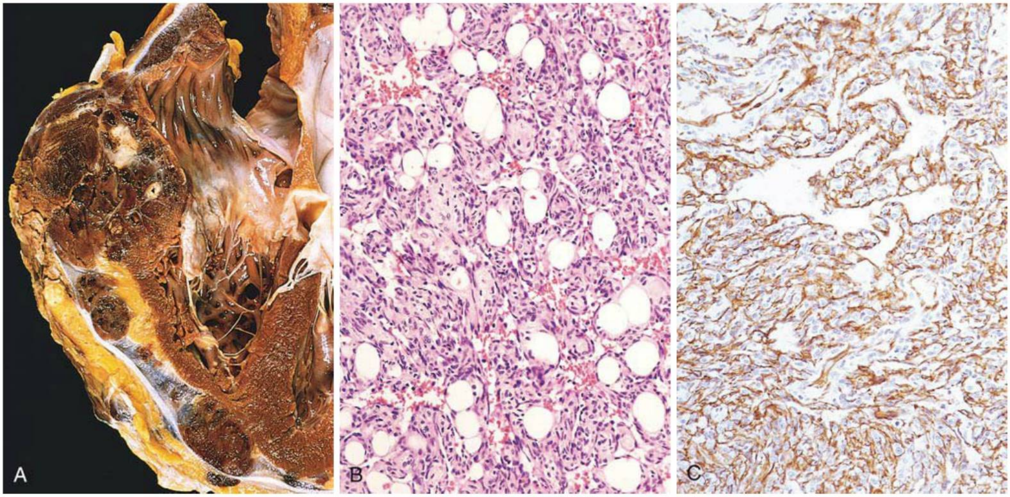


Figura 11-33 Angiosarcoma. **A.** Angiosarcoma que afecta al ventrículo derecho. **B.** Angiosarcoma moderadamente diferenciado con densos cúmulos de células atípicas que revisten las luces vasculares patentes. **C.** Tinción inmunohistoquímica para el marcador celular endotelial CD31 que muestra la naturaleza endotelial de las células tumorales.

Hemangiopericitoma. Los hemangiopericitomas han sido considerados tumores que se desarrollan a partir de pericitos, células similares a miofibroblastos asociadas a capilares y vénulas. Estudios recientes indican que los tumores originados en los pericitos son muy infrecuentes y que la gran mayoría de los anteriormente asignados a este grupo derivan de células distintas, como los fibroblastos, y son clasificados como tales. Un ejemplo de ellos es el tumor fibroso originado en la pleura.

CONCEPTOS CLAVE

Tumores vasculares

- Las ectasias vasculares no son neoplasias, sino dilataciones de vasos existentes.
- Las neoplasias vasculares pueden derivar de vasos sanguíneos o linfáticos y estar compuestas por células endoteliales (hemangioma, linfangioma, angiosarcoma) u otros componentes celulares de la pared vascular.
- La mayoría de los tumores vasculares son benignos (p. ej., los hemangiomas), otros presentan un comportamiento intermedio, localmente agresivo (p. ej., el sarcoma de Kaposi), y otros son altamente malignos (p. ej., el angiosarcoma).
- Es característico que los tumores benignos formen conductos vasculares patentes, revestidos por células endoteliales de aspecto normal. En cambio, los tumores malignos tienden a ser sólidos y celulares, mostrando atipia celular y ausencia de vasos bien definidos.

Patología de la intervención vascular

Los cambios morfológicos que tienen lugar en los vasos tras una intervención terapéutica (p. ej., colocación de endoprótesis o cirugía de derivación) son en general asimilables a los cambios generados por cualquier agresión vascular. El traumatismo local o la trombosis (p. ej., por endoprótesis), o bien las fuerzas mecánicas anómalas (p. ej., por una vena safena insertada en la circulación arterial como injerto de derivación arterial coronaria), inducen las mismas respuestas de cicatrización prototípicas. Al igual que las diferentes agresiones propias de ateroesclerosis, cualquier intervención terapéutica que lesione el endotelio también tiende a inducir engrosamiento de la íntima, reclutando células musculares lisas y favoreciendo el depósito de matriz extracelular.

Colocación de una endoprótesis endovascular

Las estenosis arteriales (en especial de las arterias coronarias) pueden dilatarse insuflando transitoriamente un catéter de balón, para ejercer la presión suficiente como para romper la placa que genera la obstrucción *(angioplastia con balón).* Al hacerlo se induce (con suerte) un nivel limitado de *disección arterial.* Aunque la mayoría de los pacientes mejoran sus síntomas solo con la angioplastia, es posible que se produzca una *brusca reobstrucción* por compresión de la luz, debida a disección circunferencial o longitudinal extensa, por espasmo de la pared vascular o por trombosis. En consecuencia, más del 90% de las actuales intervenciones coronarias endovasculares incluyen angioplastia y *colocación de endoprótesis* coronaria concomitante.

Las endoprótesis coronarias son tubos expandibles de malla metálica. Proporcionan una luz más grande y regular, «fijan» los colgajos de la íntima y las disecciones que se producen durante la angioplastia, y limitan mecánicamente el espasmo vascular. En cualquier caso, debido a la lesión endotelial, la *trombosis* es una importante complicación inmediata de la colocación de la endoprótesis, lo que hace que los pacientes tengan que ser tratados con potentes antitrombóticos (principalmente antagonistas plaquetarios) para evitar oclusiones trombóticas de consecuencias extremas. El éxito *a largo plazo* de la angioplastia se ve limitado por el desarrollo de *reestenosis proliferativa dentro de la endoprótesis.* Este engrosamiento de la íntima es debido al crecimiento hacia el interior

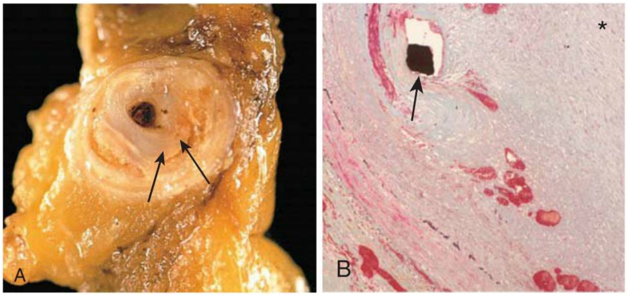


Figura 11-34 Reestenosis tras una angioplastia y colocación de endoprótesis. **A.** Imagen macroscópica que muestra una placa ateroesclerótica amarilla residual *(flechas)* y una nueva lesión de la íntima de color pardo blanquecino. **B.** La imagen histológica muestra una neoíntima engrosada que separa y cubre los filamentos de la endoprótesis (el rombo negro indicado por la *flecha*), que ocupa la luz (indicada por el *asterisco*); tinción de Movat con coloración gris-verdosa de la matriz. (**B,** reproducido a partir de Schoen FJ, Edwards WD. Pathology of cardiovascular interventions, including endovascular therapies, revascularization, vascular replacement, cardiac assist/replacement, arrhythmia control, and repaired congenital heart disease. In Silver MD, Gotlieb AI, Schoen FJ (eds): Cardiovascular Pathology, 3rd ed. Philadelphia, Churchill Livingstone, 2001.)

de células musculares lisas, proliferación y síntesis de matriz, todos ellos estimulados por la lesión parietal inicial. El proceso genera una oclusión luminal significativa en hasta un tercio de los pacientes en un plazo de 6 a 12 meses desde la colocación del dispositivo (fig. 11-34).

La nueva generación de endoprótesis liberadoras de fármacos está diseñada para evitar esta complicación, filtrando fármacos antiproliferativos (p. ej., paclitaxel o sirolimús) a la pared vascular adyacente, para bloquear la activación de células de músculo liso. Aunque la liberación de fármaco es breve (de días a semanas), estos dispositivos reducen la incidencia de la reestenosis al año entre un 50 y un 80%. Sin embargo, debido a su efecto antiproliferativo, el tiempo de reendotelización es prolongado, y los pacientes requieren ciclos largos de anticoagulantes para evitar la trombosis por endoprótesis.

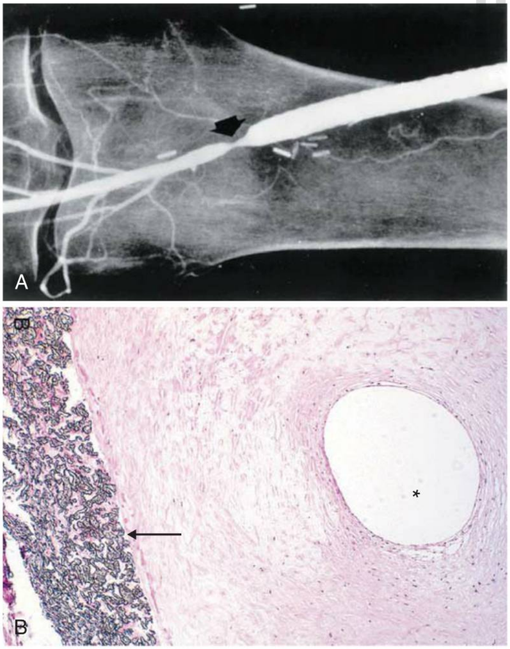


Figura 11-35 Hiperplasia de la íntima en la anastomosis distal de un injerto femoropoplíteo sintético. **A.** Angiografía que muestra constricción *(flecha).* **B.** Microfotografía que muestra un injerto de Gore-Tex *(flecha)* con proliferación manifiesta de la íntima y luz residual muy pequeña *(asterisco).* (**A,** por cortesía de Anthony D. Whittemore, MD, Brigham and Women's Hospital, Boston, Mass.)

Sustitución vascular

Los injertos vasculares sintéticos o autólogos cada vez se emplean más para reemplazar los vasos dañados o derivar las arterias enfermas. Los conductos sintéticos de calibre grueso (de 12 a 18 mm) funcionan adecuadamente en localizaciones de flujo elevado, como la aorta. Desafortunadamente, los injertos artificiales pequeños (diámetro $\leq$ 8 mm) suelen fracasar por trombosis temprana o hiperplasia tardía de la íntima, esta última desarrollada en la unión del injerto y la vasculatura original (fig. 11-35).

En consecuencia, cuando es necesaria la sustitución de un vaso de pequeño calibre (p. ej., en derivaciones coronarias), los injertos se obtienen de venas safenas (de la pierna del paciente) o de arterias mamarias internas. La permeabilidad a largo plazo de los injertos de vena safena es solo del 50% a 10 años. Dichos injertos se obstruyen por trombosis (habitualmente temprana), engrosamiento de la íntima (meses o años después de la operación) o ateroesclerosis en el injerto venoso, a veces con rotura de placa, trombos o aneurismas superpuestos (en general tras más de 2 o 3 años). Por el contrario, el 90% o más de los injertos de arteria mamaria interna son permeables a los 10 años. Con la introducción de las endoprótesis (y el mejor control de factores de riesgo como la hiperlipidemia), en los últimos años han disminuido las intervenciones de derivación arterial coronaria.

LECTURAS RECOMENDADAS

Estructura y función vasculares

Monahan-Earley R, Dvorak AM, Aird WC: Evolutionary origins of the blood vascular system and endothelium. *J Thromb Haemost* 11(Suppl 1): 46, 2013. *[Interesante comentario sobre la base evolutiva del desarrollo vascular, incluidas explicaciones de la heterogeneidad endotelial.]*

Semenza G: Vasculogenesis, angiogenesis, and arteriogenesis: mechanisms of blood vessel formation and remodeling. *J Cell Biochem* 102:840, 2007. *[Buena revisión sobre la fisiología y la formación y el remodelado de los vasos durante el desarrollo.]*

Respuesta de la pared vascular a la lesión

Gimbrone MA Jr, Garcia-Cardeña G: Vascular endothelium, hemodynamics, and the pathobiology of atherosclerosis. *Cardiovasc Pathol* 22:9, 2013. *[Revisión bien redactada sobre las respuestas endoteliales frente a las fuerzas mecánicas realizada por uno de los principales grupos en este ámbito.]*

Pober JS, Min W, Bradley JR: Mechanisms of endothelial dysfunction, injury, and death. *Annu Rev Pathol Mech Dis* 4:71, 2009. *[Revisión bien redactada y académica sobre la etiología y la evolución de las lesiones endoteliales.]*

Enfermedad vascular hipertensiva

Coffman TM: Under pressure: the search for the essential mechanisms of hypertension. *Nature Med* 17:1402, 2011. *[Revisión actual y bien escrita sobre la situación actual de este ámbito, incluidos los recientes avances traslacionales.]*

Lifton RP, et al: Molecular mechanisms of human hypertension. *Cell* 104:545, 2001. *[Revisión bien redactada sobre la genética y las vías moleculares que subyacen a la hipertensión; aunque es antigua, sigue representando un buen esquema para comprender los múltiples mecanismos entrecruzados de la hipertensión esencial.]*

Singh M, Mensah GA, Bakris G: Pathogenesis and clinical physiology of hypertension. *Cardiol Clin* 28:545, 2010. *[Revisión excelente y actualizada sobre la regulación de la presión arterial normal y la interacción entre la genética y el ambiente en la fisiopatología de la hipertensión.]*

Ateroesclerosis

Finn AV, et al: Concept of vulnerable/unstable plaque. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 30:1282, 2010. *[Buena revisión sobre los conceptos en evolución vinculados con la estabilidad de la placa.]*

Grebe A, Latz E: Cholesterol crystals and inflammation. *Curr Rheumatol Rep* 15:313, 2013. *[Revisión de la activación del inflamasoma por los cristales de colesterol y su implicación en la ateroesclerosis.]*

Libby P, et al: Inflammation in atherosclerosis: from pathophysiology to practice. *J Am Coll Cardiol* 54:2129, 2009. *[Excelente revisión sobre el papel de la inflamación en la enfermedad ateroesclerótica.]*

Ridker P: C-reactive protein and the prediction of cardiovascular events among those at intermediate risk: moving an inflammatory hypothesis towards consensus. *J Am Coll Cardiol* 49:2129, 2007. *[Sólida reunión de opiniones sobre la utilidad de los marcadores inflamatorios para aportar información independiente adicional, que permita predecir los episodios cardiovasculares.]*

Rocha VZ, Libby P: Obesity, inflammation, and atherosclerosis. *Nat Rev Cardiol* 6:399, 2009. *[Buena revisión de la interacción de los factores de riesgo, incluido el posible papel del síndrome metabólico en la enfermedad ateroesclerótica.]*

Ross R: Atherosclerosis-an inflammatory disease. *N Engl J Med* 340:115, 1999. *[Publicación clave que demostró de forma elocuente la hipótesis sobre la respuesta a una lesión para la ateroesclerosis.]*

Witztum JL, Lichtman AH: The influence of innate and adaptive immune responses on atherosclerosis. *Annu Rev Pathol Mech Dis* 9:73, 2014. *[Reciente actualización sobre la implicación de los distintos componentes de la respuesta inflamatoria en la ateroesclerosis.]*

Aneurismas y disección

Gillis E, Van Laer L, Loeys BL: Genetics of Thoracic Aortic Aneurysm: At the Crossroad of Transforming Growth Factor-β Signaling and Vascular Smooth Muscle Cell Contractility. *Circ Res* 113:327, 2013. *[Comentario actualizado sobre la base molecular y celular de los aneurismas torácicos y las disecciones de aorta.]*

Michel JB, et al: Novel aspects of the pathogenesis of aneurysms of the abdominal aorta in humans. *Cardiovasc Res* 90:18, 2011. *[Buen comentario sobre las vías moleculares subyacentes al desarrollo de aneurismas de la aorta abdominal.]*

Vasculitis

Jennette J, et al: Pathogenesis of antineutrophil cytoplasmic autoantibody-associated small vessel vasculitis. *Annu Rev Pathol Mech Dis* 8:139, 2013. *[Excelente revisión en la que se analiza cómo los ANCA activan los neutrófilos y otras células inflamatorias.]*

Kallenberg CG: Pathophysiology of ANCA-associated small vessel vasculitis. *Curr Rheumatol Rep* 12:399, 2010. *[Reciente revisión sobre la patogenia de las vasculitis asociadas a ANCA.]*

Venas y vasos linfáticos

Goldhaber SZ: Venous thromboembolism: epidemiology and magnitude of the problem. *Best Pract Res Clin Haematol* 25:235, 2012. *[Resumen exhaustivo de orientación clínica sobre la trombosis venosa profunda y la embolia pulmonar que incluye la epidemiología, los mecanismos de la enfermedad y el tratamiento.]*

Tumores vasculares

Ganem D: KSHV infection and pathogenesis of Kaposi's sarcoma. *Annu Rev Pathol* 1:273, 2006. *[Excelente revisión académica sobre los mecanismos patológicos que subyacen al sarcoma de Kaposi.]*

Penel N, et al: Angiosarcoma: State of the art and perspectives. *Crit Rev Oncol Hematol* 2010. *[Extenso resumen clínico sobre este tumor vascular maligno y muy agresivo.]*

Patología de la intervención vascular

Inoue T, et al: Vascular inflammation and repair: implications for re-endothelialization, restenosis, and stent thrombosis. *JACC Cardiovasc Interv* 4:1057, 2011. *[Excelente revisión de las vías inflamatorias que influyen sobre el resultado de las intervenciones vasculares percutáneas.]*

Kim FY, et al: Saphenous vein graft disease: review of pathophysiology, prevention, and treatment. *Cardiol Rev* 21:101, 2013. *[Buena revisión sobre la patogenia y los aspectos clínicos asociados a los injertos venosos, incluidas todas las estenosis de los injertos.]*

Véase *TARGETED THERAPY* (TRATAMIENTO DIRIGIDO), disponible *online* en
www.studentconsult.com

CAPÍTULO

12 Corazón

Frederick J. Schoen • Richard N. Mitchell

ÍNDICE DEL CAPÍTULO

El corazón humano es un dispositivo de bombeo de notable eficacia, durabilidad y fiabilidad que distribuye más de 6.000 l de sangre por el cuerpo cada día y que late de 30 a 40 millones de veces en 1 año, aportando a los tejidos nutrientes vitales y facilitando la excreción de residuos. En consecuencia, la disfunción cardíaca puede tener consecuencias fisiológicas devastadoras.

La enfermedad cardiovascular (en la que se integran la enfermedad arterial coronaria, el accidente cerebrovascular y la enfermedad vascular periférica) es la primera causa de mortalidad en el mundo, y aproximadamente el 80% de los casos se registran en los países en vías de desarrollo. En EE. UU., la enfermedad vascular es responsable de alrededor de un tercio del total de muertes, lo que supone unos 800.000 fallecimientos anuales, lo que equivale a 1,5 veces el número de muertes causado por todas las formas de cáncer combinadas.

La alteración de *cualquier* elemento del corazón (miocardio, válvulas, sistema de conducción y vasculatura coronaria) puede afectar negativamente a la eficacia del bombeo, con la consiguiente morbimortalidad. Las principales categorías de enfermedad cardíaca descritas en este capítulo comprenden las anomalías cardíacas congénitas, la cardiopatía isquémica, la cardiopatía hipertensiva, las patologías de las válvulas cardíacas y los trastornos miocárdicos primarios. Asimismo, se presentan comentarios referidos a las enfermedades del pericardio y las neoplasias cardíacas, así como sobre el trasplante de corazón. El capítulo comienza con una breve revisión del corazón normal, dado que la mayoría de las enfermedades cardíacas se manifiestan como cambios estructurales y/o funcionales en uno o más componentes del corazón. Se analizan, igualmente, los principios generales subyacentes a la hipertrofia y la insuficiencia cardíacas, que son criterios de valoración habituales de las diferentes formas de cardiopatía.

Estructura y especializaciones cardíacas

El peso del corazón varía en función de la complexión, con valores medios en torno al 0,4-0,5% del peso corporal (de 250 a 320 g en mujeres y de 300 a 360 g en hombres). El grosor de la pared del ventrículo derecho es de 0,3 a 0,5 cm, mientras que el del izquierdo es de 1,3 a 1,5 cm. Los valores de peso cardíaco o grosor ventricular superiores a estos son indicativos de *hipertrofia,* mientras que el aumento del tamaño de las cavidades es signo de *dilatación.* Ambos pueden indicar cambios compensatorios en la respuesta a la enfermedad cardíaca y/o a la sobrecarga de volumen y/o presión (o a ambas; v. más adelante). El peso o tamaño aumentado del corazón (o ambos) secundarios a hipertrofia y/o dilatación se denominan *cardiomegalia.*

Miocardio

La función de bombeo del corazón se ejerce mediante la coordinación de la contracción *(sístole)* y la relajación *(diástole)* de los miocitos cardíacos del miocardio. Los miocitos del ventrículo izquierdo se disponen en sentido circunferencial, con una orientación en espiral que ayuda a generar una onda coordinada de contracción, que se extiende desde la punta hasta la base del corazón. Por el contrario, los miocitos del ventrículo derecho presentan una organización, en cierto modo, menos estructurada. El aparato contráctil en los miocitos se organiza en subunidades llamadas *sarcómeros,* compuestos por redes altamente ordenadas de filamentos gruesos (sobre todo de *miosina* en el centro del sarcómero), entrelazados con filamentos finos (mayoritariamente de *actina;* fijados al extremo del sarcómero) y por proteínas reguladoras, como troponina y tropomiosina. Los filamentos de actina y miosina se solapan parcialmente entre sí, lo que da lugar al aspecto estriado de los miocitos cardíacos (las áreas de solapamiento entre actina y miosina son oscuras, mientras que las áreas interpuestas son claras).

La contracción se produce cuando los filamentos de miosina tiran de los de actina adyacentes hacia el centro, acortando cada sarcómero y provocando colectivamente un acortamiento de los miocitos. La distancia a lo largo de la cual se contrae cada sarcómero determina la cantidad de fuerza generada. Así, la dilatación ventricular moderada durante la diástole crea una mayor distancia a lo largo de la cual puede ulteriormente acortarse, aumentando la fuerza de contracción sistólica. Este mecanismo compensatorio sirve para acomodar las demandas de volumen y presión. Desafortunadamente, hay un límite superior para el efecto beneficioso del incremento del estiramiento durante la diástole. Con un exceso de dilatación, el solapamiento de los filamentos de actina y miosina se reduce y la fuerza de contracción disminuye sensiblemente, lo que determina una insuficiencia cardíaca.

Los miocitos auriculares están dispuestos de forma más o menos aleatoria, por lo que generan fuerzas contráctiles más débiles que las de los ventrículos. Algunas células auriculares presentan gránulos de almacenamiento citoplásmico electrodensos que contienen *péptido natriurético auricular.* Esta es una hormona peptídica que favorece la vasodilatación arterial y estimula la eliminación renal de sal y agua (*natriuresis* y *diuresis*), que resulta beneficiosa en un contexto de hipertensión e insuficiencia cardíaca congestiva.

El latido coordinado de los miocitos cardíacos depende de los *discos intercalados,* uniones intercelulares especializadas que facilitan el acoplamiento mecánico y eléctrico (iónico) de célula a célula. En los discos intercalados (y en los bordes laterales de los miocitos adyacentes), las *conexiones comunicantes* favorecen el desarrollo de ondas sincronizadas de contracción de miocitos, permitiendo el movimiento rápido de iones (p. ej., sodio, potasio, calcio) entre células contiguas. Las anomalías en la distribución espacial de las conexiones comunicantes propias de numerosas enfermedades cardíacas dan lugar a disfunción electromecánica *(arritmia)* y/o insuficiencia cardíaca.

Válvulas

Las cuatro válvulas cardíacas —tricúspide, pulmonar, mitral y aórtica— mantienen el flujo unidireccional de sangre. La función valvular depende de la movilidad, la flexibilidad y la integridad estructural de las *valvas* de las *válvulas auriculoventriculares* (tricúspide y mitral) o de las *válvulas semilunares* (aórtica y pulmonar). Las válvulas cardíacas están revestidas de endotelio y comparten una arquitectura similar, en tres capas:

- Un núcleo de colágeno denso *(fibroso)* en la superficie de flujo de salida, conectado a las estructuras de soporte valvulares.
- Un núcleo central de tejido conjuntivo laxo *(esponjoso).*
- Una capa rica en elastina (*ventricular* o *auricular,* dependiendo de la cavidad que afronte) en la superficie de flujo de entrada.

El colágeno de la capa ventricular es, en buena medida, responsable de la integridad mecánica de una válvula, en tanto que el tejido elástico de la capa auricular/ventricular favorece la retracción rápida, a fin de conseguir el cierre inmediato de la válvula. La porción esponjosa, rica en proteoglucanos, facilita las interacciones de las capas colágena (relativamente rígida) y elástica durante el ciclo cardíaco. Esenciales para el funcionamiento adecuado son las células intersticiales valvulares, el tipo celular más abundante en las válvulas cardíacas y que se distribuye en todas sus capas. Las células intersticiales valvulares sintetizan matriz extracelular (MEC) y expresan enzimas degradadoras de matriz (como las metaloproteinasas de matriz [MMP]), además de inhibidores que remodelan el colágeno y otros componentes de la matriz. Estas células intersticiales comprenden una población diversa y dinámica de células residentes, que modifican sus fenotipos y funciones en respuesta a estímulos hemodinámicos cambiantes.

La función de las válvulas semilunares depende de la integridad y los movimientos coordinados de las uniones de las valvas. En consecuencia, la dilatación de la raíz aórtica puede dificultar la aproximación de las valvas durante el cierre, con la consiguiente insuficiencia valvular. En cambio, la capacidad de las válvulas auriculoventriculares depende de la función idónea no solo de las valvas, sino también de las cuerdas tendinosas y de los músculos papilares adyacentes de la pared ventricular. La dilatación del ventrículo izquierdo, la rotura de una cuerda tendinosa o la disfunción de un músculo papilar interfieren con el cierre de la válvula, induciendo insuficiencia valvular.

Dado que son lo suficientemente finas para ser irrigadas por difusión de la sangre, las valvas y las cúspides normales solo tienen unos pocos vasos, limitados a su porción proximal. **Las alteraciones patológicas de las válvulas son mayoritariamente de tres tipos: daño del colágeno que debilita las valvas, ejemplificado por el prolapso de la válvula mitral; calcificación nodular que se inicia en las células intersticiales, como en la estenosis aórtica calcificada, y engrosamiento fibrótico, la característica fundamental de la cardiopatía reumática** (v. más adelante).

Sistema de conducción

La contracción coordinada del músculo cardíaco depende de la propagación de los impulsos eléctricos, desarrollada por medio

de miocitos excitadores y conductores especializados en el sistema de conducción cardíaca que regula la frecuencia y el ritmo cardíacos. La frecuencia de los impulsos eléctricos que cursan a través del sistema de conducción es sensible a los estímulos neurales (p. ej., a la estimulación vagal), a los agentes adrenérgicos extrínsecos (p. ej., a la adrenalina), a la hipoxia y a la concentración de potasio (lo que implica que la hiperpotasemia puede bloquear por completo la transmisión). Los estímulos procedentes del sistema nervioso autónomo elevan la frecuencia cardíaca hasta duplicar su valor normal en apenas unos segundos, y son importantes para las respuestas fisiológicas al ejercicio u otros estados asociados a incremento de la demanda de oxígeno.

Los componentes del sistema de conducción son:

- Marcapasos del *nódulo sinoauricular (SA)* o sinusal (en la unión de la orejuela auricular derecha y la vena cava superior).
- *Nódulo auriculoventricular (AV)* (localizado en la aurícula derecha junto al tabique interauricular).
- *Haz de His,* que conecta la aurícula derecha con el tabique interventricular.
- Divisiones subsiguientes en las ramas derecha e izquierda del haz, que estimulan a los ventrículos correspondientes tras una progresiva ramificación que da origen a la *red de Purkinje.*

Las células del sistema de conducción cardíaco se despolarizan espontáneamente, lo que las capacita para actuar como marcapasos cardíacos. Dado que la velocidad normal de despolarización en el nódulo SA (de 60 a 100 latidos/min) es más rápida que la registrada en otros componentes, normalmente es la que marca el ritmo. El nódulo AV ejerce una función de contención. Al retardar la transmisión de las señales desde las aurículas a los ventrículos, asegura que la contracción auricular precede a la sístole ventricular.

Riego sanguíneo

Los miocitos cardíacos dependen casi exclusivamente de la fosforilación oxidativa para cubrir sus necesidades energéticas. Además de una alta densidad de mitocondrias (del 20 al 30% del volumen de miocitos), la generación de energía miocárdica requiere un constante suministro de sangre oxigenada, lo que hace que el miocardio sea extremadamente vulnerable a la isquemia. Los nutrientes y el oxígeno son aportados a través de las arterias coronarias, que arrancan en posición inmediatamente distal a la válvula aórtica. Las arterias cursan inicialmente junto a la superficie externa del corazón *(arterias coronarias pericárdicas)* y, a continuación, penetran en el miocardio *(arterias intramurales),* ramificándose posteriormente en arteriolas y formando al final una densa red vascular de patrón ramificado que hace que cada miocito esté en contacto aproximadamente con tres capilares.

Hay tres arterias coronarias epicárdicas principales (así llamadas porque forman una *corona* en la base del corazón):

- Arterias descendente anterior izquierda (DAI) y circunfleja izquierda (CxI), que se originan en la arteria coronaria (principal) izquierda.
- Arteria coronaria derecha.

Las divisiones de la DAI se denominan ramas *diagonales,* y las de la CxI, *ramas marginales.* Las arterias coronarias derecha e izquierda funcionan como arterias terminales, aunque anatómicamente la mayoría de los corazones presentan numerosas anastomosis intercoronarias (conexiones que forman la conocida circulación como colateral). El flujo sanguíneo al miocardio se produce durante la diástole ventricular, tras el cierre de la válvula aórtica y cuando la microcirculación no está comprimida por la contracción del corazón. En reposo, la diástole comprende unos dos tercios del ciclo cardíaco. En la taquicardia (aumento de la frecuencia cardíaca), la duración relativa de la diástole se acorta, lo que puede afectar a la perfusión del corazón.

Células madre cardíacas

Aunque la regeneración cardíaca en metazoos (p. ej., tritones y peces cebra) es bien conocida, el miocardio de los animales de mayor grado evolutivo suele considerarse constituido por una población celular permanente, sin potencial de replicación. Sin embargo, evidencias cada vez más significativas indican la presencia de precursores derivados de médula ósea —así como de pequeñas poblaciones de células madre en el miocardio—, capaces de repoblar el corazón de los mamíferos. Además de autorrenovarse, estas células madre cardíacas generan todas las estirpes celulares observadas en el miocardio. Constituyen del 5 al 10% de la celularidad auricular normal, aunque solo son 1 de cada 100.000 células en un ventrículo normal.

Las células madre cardíacas tienen una velocidad de replicación muy lenta, más rápida en recién nacidos, y que se reduce con la edad. El corazón adulto humano reemplaza en torno al 1% de su población total cada año, por lo que, en torno a los 50 años, casi el 45% de los miocardiocitos han sido renovados. Mientras que el número de células y su descendencia aumentan tras una lesión o en caso de hipertrofia del miocardio, siempre en un grado limitado, los corazones que experimentan pérdida de células miocárdicas (p. ej., por infarto) no recuperan ninguna función significativa de la zona necrótica (uno de los diversos rasgos que distingue en este aspecto a los humanos de los tritones y peces). No obstante, el potencial de estimular la producción y proliferación de estas células *in vivo* ofrece una perspectiva tentadora, ya que podría facilitar la recuperación de la función del miocardio tras una lesión. De modo similar, la expansión *ex vivo* y la ulterior administración de células madre es otra estrategia que está siendo investigada en la búsqueda, aún sin frutos, de la forma de sanar los problemas cardíacos. Hasta que tales frutos se consigan, debemos resignarnos a contar con los medios actuales de reparación.

Efectos del envejecimiento sobre el corazón

La prevalencia de la mayoría de las formas de cardiopatía aumenta con cada década de edad. En consecuencia, a medida que la población media de los países desarrollados envejece, las alteraciones del aparato cardiovascular que se van acumulando con los años son cada vez más significativas (tabla 12-1).

La grasa epicárdica aumenta, mientras que los residuos de años de catabolismo intracelular y estrés oxidativo se acumulan en forma de lipofuscina intracelular. También es mayor la *degeneración basófila,* que forma un subproducto gris azulado del metabolismo del glucógeno en los miocitos cardíacos. El tamaño de la cavidad ventricular izquierda, particularmente en la dimensión de base a punta, se reduce. Este cambio de volumen es exacerbado por la hipertensión sistémica y la protrusión del tabique interventricular basal en el infundíbulo o tracto de salida del ventrículo izquierdo (llamado *tabique sigmoideo*).

Entre los cambios por envejecimiento valvular se cuentan la calcificación del anillo mitral y de la válvula aórtica, esta última causante a menudo de estenosis aórtica. Además, las válvulas pueden experimentar engrosamiento fibroso, y las valvas mitrales tienden a retraerse hacia la aurícula izquierda

Tabla 12-1 Cambios cardíacos con el envejecimiento

Cavidades
Aumento de tamaño de la cavidad auricular izquierda Disminución de tamaño de la cavidad ventricular izquierda Tabique interventricular de forma sigmoide
Válvulas
Depósitos cálcicos en la válvula aórtica Depósitos cálcicos en el anillo de la válvula mitral Engrosamiento fibroso de valvas Pliegue de las valvas mitrales hacia la aurícula izquierda Excrecencias de Lambl
Arterias coronarias epicárdicas
Tortuosidad Distensibilidad reducida Depósitos cálcicos Placa ateroesclerótica
Miocardio
Masa reducida Incremento de la grasa subepicárdica Atrofia parda Depósito de lipofuscina Degeneración basófila Depósitos de amiloide
Aorta
Aorta ascendente dilatada con desviación a la derecha Aorta torácica alargada (tortuosa) Depósitos cálcicos en la unión sinotubular Fragmentación elástica y acumulación de colágeno Placa ateroesclerótica

durante la sístole ventricular, simulando una válvula mitral prolapsada (mixomatosa). Cuando ello sucede, el aumento de las sobrecargas de volumen y presión induce dilatación auricular izquierda y, consecuentemente, aumento de incidencia de las arritmias auriculares (p. ej., fibrilación). Con el tiempo, pequeñas proyecciones filiformes *(excrecencias de Lambl)* se forman en las líneas de cierre de las válvulas aórtica y mitral, probablemente por organización de pequeños trombos.

La aorta se torna progresivamente más rígida, por la fragmentación y pérdida de tejido elástico e incremento del depósito de colágeno, además de por acumulación de placa ateroesclerótica. El resultado es una menor elasticidad y un aumento de los picos de presión en cada contracción cardíaca, que se transmiten a los órganos distales.

En comparación con el miocardio joven, el miocardio «anciano» tiene menos miocitos, más tejido conjuntivo colágeno y, con frecuencia, depósito de amiloide extracelular (generalmente por transtiretina mal catabolizada; v. capítulo 6).

Es importante reseñar que la ateroesclerosis progresiva (v. capítulo 11), a lo largo de 50 o 60 años, acaba por causar una significativa estenosis o debilitamiento parietal suficiente como para desencadenar una disección de la pared aórtica, potencialmente mortal (v. más adelante).

Perspectiva general de la fisiopatología cardíaca

La disfunción cardiovascular se correlaciona con uno (o más) de los seis mecanismos principales siguientes:

- *Insuficiencia del bombeo.* En determinados trastornos, el miocardio se contrae débilmente durante la sístole, por lo que el gasto cardíaco es inadecuado. A la inversa, es posible que el miocardio no se relaje lo suficiente durante la diástole como para permitir el llenado ventricular correcto.
- *Obstrucción del flujo.* Las lesiones pueden obstruir el flujo a través de un vaso (p. ej., por placa ateroesclerótica), impiden la apertura de válvulas o, por diversos medios, elevan la presión de la cavidad ventricular (p. ej., por estenosis valvular aórtica, hipertensión sistémica o coartación aórtica). En caso de bloqueo valvular, el aumento de la presión sobrecarga la cavidad que bombea en contra de la obstrucción.
- *Regurgitación del flujo.* Una parte del volumen expulsado en cada contracción retrocede a través de una válvula disfuncional, añadiendo sobrecarga de volumen a las aurículas o ventrículos afectados (p. ej., el ventrículo izquierdo en la insuficiencia aórtica o la aurícula y el ventrículo izquierdos en la insuficiencia mitral).
- *Flujo derivado.* A veces la sangre es desviada de una parte del corazón a otra (p. ej., del ventrículo izquierdo al derecho) a través de comunicaciones, congénitas o adquiridas (p. ej., tras un infarto de miocardio). El flujo derivado también se registra entre vasos sanguíneos, como en el conducto arterioso persistente (CAP).
- *Trastornos de la conducción cardíaca.* Las alteraciones de la conducción o las arritmias debidas a descoordinación en la generación o transmisión de impulsos (p. ej., en la fibrilación auricular o ventricular) provocan contracciones miocárdicas no uniformes e ineficaces, potencialmente mortales.
- *Rotura del corazón o de un gran vaso.* En estas circunstancias (p. ej., por disparo de arma de fuego en el ventrículo izquierdo o por disección y rotura aórtica) se produce una exanguinación masiva a cavidades corporales o al exterior.

La mayoría de las enfermedades cardiovasculares son consecuencia de una interacción compleja de factores genéticos y ambientales. Dicha interacción interrumpe las vías de señalización que controlan la morfogenia o afecta a la supervivencia de los miocitos tras una lesión, la contractilidad y la conducción eléctrica ante factores de agresión biomecánica. En realidad, la patogenia de numerosas alteraciones cardíacas congénitas se asocia a una anomalía genética subyacente cuya expresión es modificada por factores ambientales o maternos (v. más adelante). Por otro lado, los genes que controlan el desarrollo del corazón también regulan en ocasiones la respuesta a diversas formas de lesión, incluidas las propias del envejecimiento. Pequeños polimorfismos pueden influir significativamente en el riesgo de padecer numerosas formas de cardiopatía y, como se indica más adelante, múltiples trastornos cardíacos iniciados en la edad adulta tienen una base en esencia genética. Así pues, la genética vascular es un amplio campo para el análisis de la patogenia de las cardiopatías y un cada vez mayor número de diagnósticos moleculares están constituyéndose en parte fundamental de su clasificación.

Insuficiencia cardíaca

La insuficiencia cardíaca, también llamada *insuficiencia cardíaca congestiva (ICC),* es un trastorno común, habitualmente progresivo, de mal pronóstico. En EE. UU., la ICC afecta cada año a más de 5 millones de personas (en torno al 2% de la población), que requieren más de 1 millón de hospitalizaciones, y el proceso contribuye al fallecimiento de casi 300.000 personas.

La ICC se produce cuando el corazón es incapaz de bombear sangre con una velocidad suficiente para satisfacer las demandas metabólicas de los tejidos o cuando solo puede hacerlo con altas presiones de llenado. Es la fase terminal

de muchas formas de cardiopatía crónica, a menudo desarrolladas de manera gradual a partir de los efectos acumulados de la sobrecarga de trabajo crónica (p. ej., en la valvulopatía o la hipertensión) o de la cardiopatía isquémica (p. ej., después de un infarto de miocardio con lesión cardíaca). Sin embargo, las tensiones hemodinámicas agudas, como la sobrecarga de fluido, la brusca disfunción valvular o el infarto de miocardio, también precipitan una ICC súbita.

Cuando la sobrecarga del corazón aumenta o la función cardíaca se ve comprometida, diversos mecanismos fisiológicos mantienen la presión arterial y la perfusión de órganos:

- *Mecanismo de Frank-Starling,* en el que el aumento de los volúmenes de llenado dilata el corazón y, por consiguiente, incrementa la posterior formación de enlaces cruzados de actina-miosina, que mejoran la contractilidad y el volumen sistólico.
- *Adaptaciones miocárdicas, como la hipertrofia con o sin dilatación de cavidades cardíacas.* En múltiples estados patológicos, la insuficiencia cardíaca va precedida de hipertrofia, en una respuesta compensadora del miocardio al aumento del trabajo mecánico. Los cambios colectivos, moleculares, celulares y estructurales, generados en respuesta a la lesión, o los de las condiciones de carga conforman la llamada *remodelación ventricular*.
- *Activación de los sistemas neurohumorales* para aumentar la función cardíaca y/o regular los volúmenes y presiones de llenado:
  - Liberación de noradrenalina por los nervios cardíacos adrenérgicos del sistema nervioso autónomo (que incrementa la frecuencia cardíaca, la contractilidad miocárdica y la resistencia vascular).
  - Activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona.
  - Liberación de péptido natriurético auricular. Estos dos últimos factores actúan para ajustar los volúmenes y presiones de llenado.

Estos mecanismos adaptativos pueden resultar adecuados para mantener el gasto cardíaco normal ante perturbaciones agudas, aunque su capacidad para hacerlo a veces se ve a la larga superada. Además, cambios patológicos superpuestos, como apoptosis de miocitos, alteraciones citoesqueléticas intracelulares y depósito de matriz extracelular, causan otros trastornos estructurales y funcionales. Es posible que el deterioro progresivo de la función de contracción miocárdica *(disfunción sistólica)* dé lugar a insuficiencia cardíaca, reflejada en la disminución de la fracción de eyección (FE, porcentaje de volumen sanguíneo expulsado por el ventrículo durante la sístole; con un valor normal de entre 45 y 65%). La reducción de la FE puede aparecer en personas con una lesión isquémica, cuando la adaptación a la sobrecarga de presión o volumen por hipertensión o valvulopatía es inadecuada o en presencia de una dilatación ventricular. Se acepta cada vez más que la insuficiencia cardíaca es fruto de la incapacidad de la cavidad del corazón para expandirse y llenarse lo suficiente durante la diástole *(disfunción diastólica),* por ejemplo, debido a hipertrofia ventricular izquierda, fibrosis miocárdica, pericarditis constrictiva o depósito de amiloide.

Hipertrofia cardíaca: fisiopatología y progresión de la insuficiencia cardíaca

El incremento sostenido del trabajo mecánico por sobrecarga de presión o volumen (p. ej., por hipertensión sistémica o estenosis aórtica) o las señales tróficas (p. ej., las mediadas por activación de receptores β-adrenérgicos) hacen que los miocitos aumenten de tamaño *(hipertrofia)*, lo que, de manera acumulativa, produce un aumento del tamaño y el peso del corazón (fig. 12-1). La hipertrofia requiere un mayor grado de síntesis de proteínas, de modo que sea posible ensamblar sarcómeros adicionales, así como aumento del número de proteínas. Los miocitos hipertróficos también tienen núcleos aumentados de tamaño, atribuibles al incremento de la ploidía del ADN resultante de la replicación de este en ausencia de división celular. El patrón de hipertrofia refleja la naturaleza del estímulo. En la *hipertrofia por sobrecarga de presión* (p. ej., debida a hipertensión o estenosis aórtica), nuevos sarcómeros están predominantemente dispuestos en paralelo al eje largo de las células, expandiendo el área transversal de los miocitos en los ventrículos y causando incremento concéntrico del grosor de la pared. En cambio, la *hipertrofia por sobrecarga de volumen* se caracteriza por presencia de nuevos sarcómeros dispuestos en series entre los sarcómeros existentes, lo que sobre todo genera dilatación ventricular. Como consecuencia de ello, en la dilatación debida a sobrecarga de volumen, o en la que acompaña a la insuficiencia de un corazón previamente sobrecargado por presión, el grosor de la pared puede ser mayor, igual o inferior al normal. Por consiguiente, la mejor medida de la hipertrofia en corazones dilatados no es tanto el grosor de la pared como el peso cardíaco.

La hipertrofia cardíaca puede ser sustancial en la cardiopatía clínica. Son frecuentes pesos de dos a tres veces mayores de lo normal en pacientes con hipertensión sistémica, cardiopatía isquémica, estenosis aórtica, insuficiencia mitral o miocardiopatía dilatada, en tanto que el peso de tres a cuatro veces el normal es común en afectados de insuficiencia aórtica o miocardiopatía hipertrófica.

En la hipertrofia cardíaca se registran importantes cambios a nivel tisular y celular. Es destacable el hecho de que la hipertrofia de los miocitos no va acompañada de aumento proporcional en el número de capilares. Por ello, el aporte de oxígeno y nutrientes al corazón hipertrofiado, sobre todo en la hipertrofia por sobrecarga de presión, es menor que el del corazón normal. Al mismo tiempo, el consumo de oxígeno por parte del corazón hipertrofiado aumenta, como consecuencia de la mayor carga de trabajo que conlleva el proceso. A menudo, la hipertrofia va acompañada de depósito de tejido fibroso (fibrosis intersticial). Los cambios moleculares comprenden la expresión de genes tempranos inmediatos (p. ej., *FOS, JUN, MYC* y *EGR1*) (v. capítulo 2). Con una sobrecarga hemodinámica prolongada, es posible que haya una desviación hacia un patrón de expresión génica semejante al observado durante el desarrollo cardíaco fetal (incluyendo la expresión selectiva de formas embrionarias/fetales de cadenas pesadas de β-miosina, péptidos natriuréticos y colágeno).

A nivel funcional, la hipertrofia cardíaca se asocia a un aumento de las demandas metabólicas, que se deben a los aumento de la masa, la frecuencia cardíaca y la contractilidad (estado inótropo o fuerza de contracción), todos las cuales incrementan el consumo de oxígeno cardíaco. *Como consecuencia de tales alteraciones, el corazón hipertrofiado es vulnerable a la descompensación relacionada con isquemia,* que puede evolucionar a insuficiencia cardíaca y, en última instancia, causar la muerte.

La secuencia propuesta para los episodios, inicialmente beneficiosos y después perjudiciales, desarrollados como respuesta al mayor trabajo cardíaco se resume en la figura 12-2. *Los cambios moleculares y celulares en los corazones hipertrofiados que inicialmente contribuyen a incrementar la función pueden por sí mismos contribuir al desarrollo de la insuficiencia cardíaca.* Ello puede suceder por:

- Metabolismo miocárdico anómalo.
- Alteraciones del manejo intracelular de los iones de calcio.

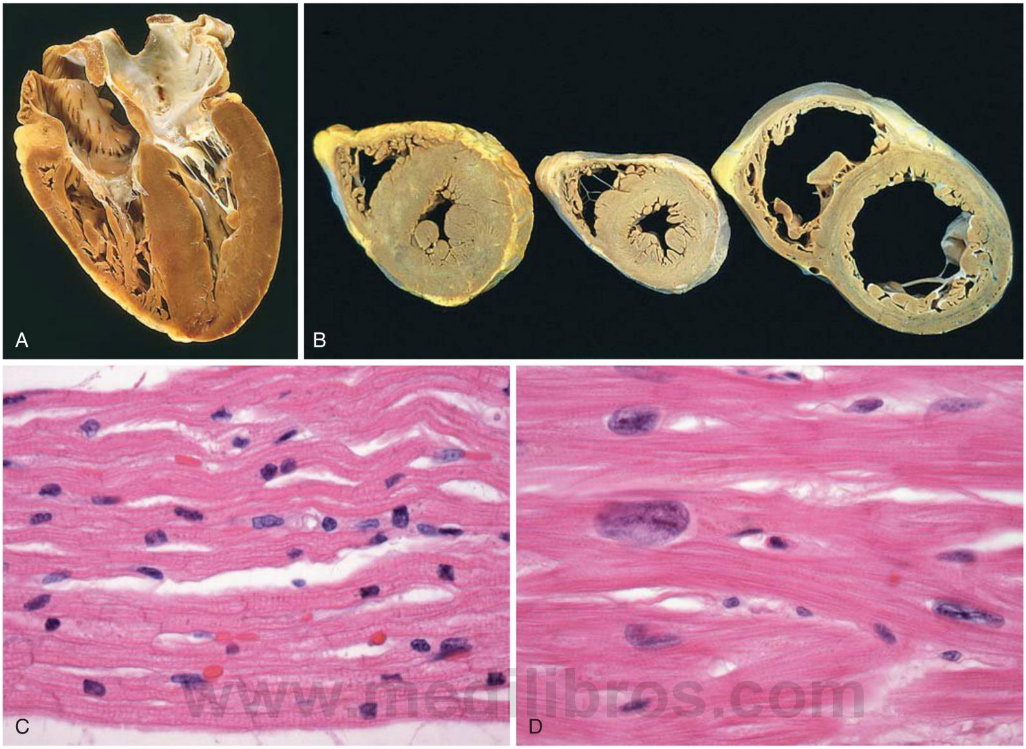


Figura 12-1 Hipertrofia ventricular izquierda. **A.** Hipertrofia por presión debida a obstrucción del flujo de salida del ventrículo izquierdo. El ventrículo izquierdo se sitúa abajo a la derecha en este corte apical de las cuatro cavidades cardíacas. **B.** Hipertrofia ventricular izquierda, con y sin dilatación, en cortes cardíacos transversales. En comparación con un corazón normal *(centro)*, los corazones con hipertrofia por presión (*izquierda* y en **A**) presentan masa aumentada y una pared ventricular izquierda gruesa, mientras que el corazón hipertrofiado dilatado *(derecha)* tiene masa incrementada y grosor parietal normal. **C.** Miocardio normal. **D.** Miocardio hipertrofiado. **C** y **D** son microfotografías al mismo aumento. En los miocitos hipertrofiados se observa aumento de tamaño celular y nuclear. (**A** y **B,** reproducido con autorización a partir de Edwards WD: Cardiac anatomy and examination of cardiac specimens. In Emmanouilides GC, et al [eds]: Moss and Adams Heart Disease in Infants, Children, and Adolescents: Including the Fetus and Young Adults, 5th ed. Philadelphia, Williams & Wilkins, 1995, p 86.)

- Apoptosis de miocitos.
- Reprogramación de la expresión génica, que puede deberse en parte a cambios en la expresión de los miARN, pequeños ARN no codificantes que inhiben la expresión de genes (v. capítulo 1).

El grado de anomalía estructural del corazón en la ICC no siempre refleja la gravedad de la disfunción, y, en ocasiones, la base estructural, bioquímica y molecular de la insuficiencia de contracción del miocardio no está clara.

En las autopsias, los corazones de pacientes con ICC generalmente son pesados y están dilatados, pero pueden tener paredes relativamente delgadas. Presentan evidencias microscópicas de hipertrofia, aunque el alcance de estas alteraciones es extremadamente variable. En corazones que han sufrido un infarto de miocardio, la pérdida de capacidad de bombeo por muerte de los miocitos induce una hipertrofia por esfuerzo del miocardio viable circundante. En casos de cardiopatía valvular, el incremento de la presión o el volumen sobrecarga el miocardio de forma global. El aumento de la masa cardíaca por la enfermedad se correlaciona con exceso de morbimortalidad cardíaca. De hecho, la cardiomegalia es un factor de riesgo independiente de muerte súbita.

En contraste con la hipertrofia patológica (que a menudo se asocia a disfunción contráctil), la hipertrofia inducida por un ejercicio intenso regular ejerce sobre el corazón efectos variables, que dependen de la clase de ejercicio. El de tipo aeróbico (p. ej., carreras de larga distancia) tiende a asociarse a una hipertrofia por sobrecarga de volumen, a veces acompañada de aumentos de la densidad capilar (a diferencia de otras formas de hipertrofia) y de disminuciones de la frecuencia cardíaca y la presión arterial, consecuencias todas ellas beneficiosas. Estos cambios son en ocasiones denominados *hipertrofia fisiológica.* El ejercicio estático (p. ej., levantamiento de pesas) se relaciona con hipertrofia por presión y parece más probable que se asocie a efectos perjudiciales.

Cualquiera que sea su fundamento, la ICC se caracteriza por grados variables de disminución del gasto cardíaco y perfusión tisular (a veces llamada insuficiencia anterógrada), así como por acumulación de sangre en el sistema de capacitancia venosa (insuficiencia retrógrada). Esta última puede producir edema pulmonar, periférico o ambos. Por ello, muchas de las características clínicas significativas y cambios morfológicos observados en la ICC son en realidad secundarios a lesiones inducidas por hipoxia y congestión en tejidos alejados del corazón.

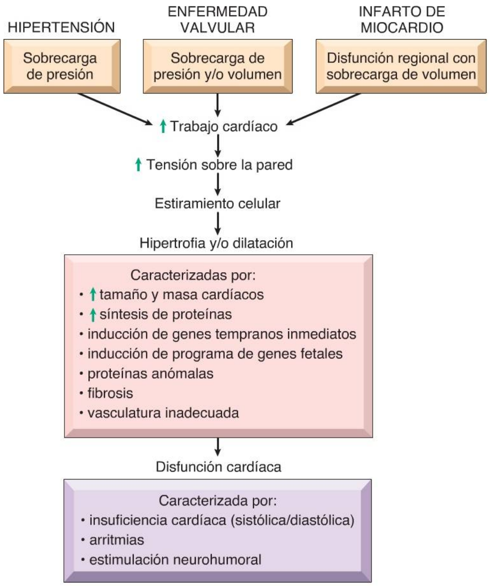


Figura 12-2 Representación esquemática de las causas y consecuencias de la hipertrofia cardíaca.

El aparato cardiovascular es un circuito cerrado. Así pues, aunque es posible que la insuficiencia de los lados izquierdo y derecho se produzca independientemente, la que se registra en uno (sobre todo en el izquierdo) a menudo origina un esfuerzo excesivo del otro, produciendo una insuficiencia global. A pesar de esta interdependencia, la patología de la insuficiencia cardíaca es más fácil de comprender considerando las de ambos lados por separado.

Insuficiencia ventricular izquierda

La insuficiencia ventricular izquierda suele deberse a:

- Cardiopatía isquémica.
- Hipertensión.
- Valvulopatías aórtica y mitral.
- Miocardiopatías primarias.

Los efectos clínicos y morfológicos de la ICC izquierda son consecuencia de la congestión pasiva (retroceso de la sangre en la circulación pulmonar), de la estasis de la sangre en las cavidades del lado izquierdo o de la perfusión inadecuada de los tejidos situados en sentido anterógrado, con la consiguiente disfunción orgánica.

MORFOLOGÍA

Corazón. Los hallazgos cardíacos dependen del proceso patológico, cuyo espectro varía desde infartos de miocardio hasta estenosis o insuficiencia valvular, o afectación miocárdica intrínseca. Excepto para la insuficiencia causada por estenosis de la válvula mitral o por miocardiopatías restrictivas inusuales (descritas más adelante), el ventrículo izquierdo suele estar hipertrofiado y, a menudo, dilatado, en ocasiones de forma masiva. Las alteraciones microscópicas son inespecíficas; aparecen, sobre todo, una hipertrofia de los miocitos y grados variables de fibrosis intersticial. El deterioro de la función ventricular izquierda suele inducir una dilatación secundaria de la aurícula izquierda, con aumento del riesgo de fibrilación auricular. Además, determina estasis de la sangre, en particular en la orejuela auricular, que es una localización habitual de formación de trombos.

Pulmones. La congestión pulmonar y el **edema** hacen que los pulmones sean pesados y muestren un aspecto edematoso húmedo, según se describe en otras partes del libro (v. capítulos 4 y 15). Entre los cambios pulmonares, de los más leves a los más graves, cabe citar los siguientes: 1) edema perivascular e intersticial, particularmente en los tabiques interlobulillares, responsables de las características líneas B y C de Kerley observadas en los estudios radiológicos de los pacientes con ICC; 2) expansión edematosa progresiva de los tabiques alveolares, y 3) acumulación de líquido de edema en los espacios alveolares. Algunos eritrocitos y proteínas plasmáticas se extravasan al líquido de edema de los espacios alveolares, donde son fagocitados y digeridos por los macrófagos, que almacenan el hierro recuperado de la hemoglobina en forma de hemosiderina. Estos ***macrófagos cargados con hemosiderina*** (también conocidos como **células de la insuficiencia cardíaca**) son indicativos de episodios previos de edema pulmonar. Los derrames pleurales se producen por el aumento de la presión capilar pleural y la consiguiente trasudación de líquido hacia las cavidades pleurales.

Los síntomas iniciales de insuficiencia ventricular izquierda se relacionan con congestión pulmonar y edema y, a veces, son sutiles. Al principio es posible que la tos y la *disnea* (falta de aire) se presenten solo durante el ejercicio. A medida que la ICC progresa, el empeoramiento del edema pulmonar causa *ortopnea* (disnea en decúbito supino, aliviada al sentarse o levantarse) o *disnea paroxística nocturna* (que suele manifestarse durante la noche y es tan intensa que produce sensación de ahogo). En ocasiones se llega a sentir disnea en reposo. La *fibrilación auricular,* contracción caótica descoordinada de la aurícula, exacerba la ICC por pérdida del «empujón» auricular y de su contribución del 10 al 15% al llenado ventricular.

La menor fracción de eyección hace que disminuya la perfusión renal, con la correspondiente activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona, como mecanismo de compensación para corregir la hipotensión «percibida». Ello provoca retención de sal y agua, con expansión de los volúmenes de líquido intersticial e intravascular (v. capítulos 4 y 11), que a continuación exacerba el edema pulmonar en curso. Si la hipoperfusión renal se agrava hasta un cierto nivel, la afectación de la excreción de productos nitrogenados puede causar azoemia (llamada *azoemia prerrenal* por su origen vascular; v. capítulo 20). En la ICC muy avanzada, la hipoperfusión cerebral genera en ocasiones una *encefalopatía hipóxica* (v. capítulo 28), con irritabilidad, pérdida de capacidad de concentración y agitación, que pueden evolucionar a estupor y coma, con lesión cerebral isquémica.

La insuficiencia ventricular izquierda se puede clasificar en sistólica y diastólica:

- La *insuficiencia sistólica* se define como una fracción de eyección insuficiente (insuficiencia de bombeo), y su causa se corresponde con algunos de los numerosos trastornos que dañan o alteran la función contráctil del ventrículo izquierdo.
- En la *insuficiencia diastólica,* el ventrículo izquierdo está anormalmente rígido y no se relaja durante la diástole. En consecuencia, aunque la función cardíaca se mantiene relativamente normal en reposo, el corazón no es capaz de incrementar su gasto en respuesta a elevaciones de las

demandas metabólicas de los tejidos periféricos (p. ej., durante el ejercicio). Además, dado que el ventrículo izquierdo no se expande con normalidad, cualquier aumento de la presión de llenado es inmediatamente retransferido a la circulación pulmonar, generando un edema pulmonar de aparición rápida *(edema pulmonar relámpago).* La insuficiencia diastólica afecta sobre todo a pacientes de más de 65 años y, por razones poco claras, es más común en mujeres. La hipertensión es la etiología subyacente más habitual, aunque el riesgo de padecerla también se ve modificado por la diabetes mellitus, la obesidad y la estenosis bilateral de la arteria renal. Es posible que la reducción de la relajación ventricular izquierda se deba a fibrosis miocárdica (p. ej., en miocardiopatías y cardiopatía isquémica) y a trastornos infiltrantes asociados a miocardiopatías restrictivas (p. ej., amiloidosis cardíaca). La insuficiencia diastólica puede afectar a pacientes de edad avanzada sin factores predisponentes conocidos, probablemente por acentuación de la rigidez normal del corazón con la edad. La pericarditis constrictiva (tratada más adelante) también limita la relajación del miocardio y produce un cuadro similar a la disfunción diastólica primaria.

Insuficiencia cardíaca derecha

La insuficiencia cardíaca derecha es habitualmente causada por la insuficiencia cardíaca izquierda, ya que cualquier aumento de presión en la circulación pulmonar por insuficiencia izquierda inevitablemente sobrecarga el lado derecho del corazón. Por consiguiente, las causas de la insuficiencia cardíaca derecha comprenden todas aquellas que generan insuficiencia en el lado izquierdo. La insuficiencia cardíaca derecha aislada es infrecuente y suele aparecer en pacientes con diferentes trastornos que afectan a los pulmones; por ello, a menudo se designa como *corazón pulmonar* o *cor pulmonale.* Además de deberse a enfermedades pulmonares parenquimatosas, esta patología puede ser secundaria a trastornos que afectan a la vasculatura pulmonar, como hipertensión pulmonar primaria (v. capítulo 15), tromboembolia pulmonar de repetición (v. capítulo 4) o alteraciones que generan vasoconstricción pulmonar (apnea obstructiva del sueño, mal de la montaña). *La característica común de estos trastornos es la hipertensión pulmonar* (tratada más adelante), que induce hipertrofia y dilatación del lado derecho del corazón. En casos extremos, el abombamiento hacia la izquierda del tabique interventricular puede incluso provocar una disfunción ventricular izquierda. Los principales efectos morfológicos y clínicos de la insuficiencia cardíaca derecha primaria se distinguen de los de la insuficiencia izquierda por el hecho de que la congestión pulmonar es mínima, mientras que la de los sistemas venosos sistémico y portal es pronunciada.

MORFOLOGÍA

Corazón. Al igual que en la insuficiencia cardíaca izquierda, la morfología del corazón varía según la causa. En ocasiones infrecuentes hay alteraciones estructurales, como anomalías valvulares tricuspídeas o pulmonares o fibrosis del endocardio. No obstante, dado que la insuficiencia cardíaca derecha está mayoritariamente causada por una afección pulmonar, la mayoría de los casos presentan solo hipertrofia y dilatación de la aurícula y el ventrículo derechos.

Hígado y sistema portal. La congestión de los vasos hepáticos y portales puede inducir cambios patológicos en hígado, bazo y tubo digestivo. El hígado suele aumentar en tamaño y peso **(hepatomegalia congestiva)** por la importante **congestión pasiva,** mayor en torno a las venas centrales (v. capítulo 4). Macroscópicamente, ello se refleja en un aspecto congestivo pardo-rojizo de las zonas pericentrales, con regiones periportales de color pardo relativamente normales, lo que explica el característico aspecto de «hígado en nuez moscada» (v. capítulo 4). En ciertos casos, especialmente cuando también hay insuficiencia cardíaca izquierda con hipoperfusión, la hipoxia centrolobulillar intensa produce **necrosis centrolobulillar.** En la insuficiencia cardíaca derecha grave de larga duración, las áreas centrales pueden hacerse fibróticas, culminando finalmente en una **cirrosis cardíaca** (v. capítulo 18). La hipertensión venosa portal también causa hipertrofia del bazo, con secuestro de plaquetas **(esplenomegalia congestiva),** pudiendo asimismo contribuir al desarrollo de congestión crónica y edema crónicos de la pared intestinal, que pueden ser lo suficientemente graves como para interferir con la absorción de nutrientes (y/o fármacos).

Espacios pleural, pericárdico y peritoneal. La congestión venosa sistémica induce a veces la acumulación de líquido en los espacios pleural, pericárdico o peritoneal (**derrames;** los derrames peritoneales también se denominan **ascitis**). Los derrames pleurales grandes influyen en la insuflación de los pulmones, provocando atelectasias, en tanto que las ascitis significativas limitan también el desplazamiento diafragmático, originando disnea de base meramente mecánica.

Tejidos subcutáneos. El edema de las partes periféricas y declives del cuerpo, sobre todo los edemas de tobillo (pedio) y pretibial, es un marcador característico de insuficiencia cardíaca derecha. En pacientes postrados crónicamente en cama es posible que predomine el edema presacro. Asimismo, se puede encontrar un edema masivo generalizado **(anasarca).**

En la insuficiencia cardíaca derecha también se ven afectados de modo significativo el riñón y el cerebro. La congestión renal es más intensa en la insuficiencia derecha que en la izquierda y genera mayor retención de líquidos y edema periférico, así como azoemia más pronunciada. La congestión venosa y la hipoxia del sistema nervioso central producen igualmente trastornos de la función mental, similares a los observados en la insuficiencia cardíaca izquierda con perfusión sistémica deficiente.

Aunque las insuficiencias cardíacas derecha e izquierda se han tratado aquí por separado, conviene puntualizar que, en muchos casos de descompensación cardíaca crónica, los pacientes presentan una ICC biventricular, con síntomas que reflejan insuficiencia derecha e izquierda.

El tratamiento estándar de la ICC es sobre todo farmacológico. Particularmente beneficiosos son los medicamentos que alivian la sobrecarga de líquidos (p. ej., diuréticos), los que bloquean el eje renina-angiotensina-aldosterona (p. ej., inhibidores de la enzima conversora de la angiotensina) y los que reducen el tono adrenérgico (p. ej., bloqueantes adrenérgicos β_1). La eficacia de los dos últimos tipos de fármacos avala la hipótesis de que las alteraciones neurohumorales en la ICC (p. ej., elevaciones de renina y noradrenalina) son contribuciones mal adaptadas a la insuficiencia cardíaca.

Los nuevos enfoques para mejorar la función cardíaca comprenden dispositivos de asistencia mecánica y resincronización de los impulsos eléctricos, a fin de optimizar la eficacia del corazón. Es interesante reseñar que algunos pacientes tratados mediante asistencia mecánica recuperan la suficiente función como para que les sea retirado el dispositivo. Asimismo, han generado grandes expectativas otros tratamientos innovadores, como los de base celular, aunque aún existen numerosos obstáculos para su aplicación.

CONCEPTOS CLAVE

Insuficiencia cardíaca

- La ICC se desarrolla cuando el corazón no es capaz de aportar una perfusión idónea para satisfacer las necesidades metabólicas de los tejidos periféricos. El gasto cardíaco inapropiado suele ir acompañado de mayor congestión en la circulación venosa.
- La insuficiencia cardíaca izquierda es causada habitualmente por cardiopatía isquémica, hipertensión sistémica, enfermedad de las válvulas mitral o aórtica y patologías primarias del miocardio. Los síntomas se deben sobre todo a congestión y edema pulmonares, aunque la hipoperfusión sistémica provoca en ocasiones disfunción renal y cerebral secundaria.
- La mayoría de los casos de insuficiencia cardíaca derecha se deben a insuficiencia cardíaca izquierda y, menos habitualmente, a trastornos pulmonares primarios. Los síntomas se relacionan, sobre todo, con edema periférico y congestión visceral.

Cardiopatía congénita

La cardiopatía congénita (CC) es un término general referido a anomalías del corazón y los grandes vasos presentes desde el nacimiento. La mayoría de ellas se desarrollan por embriogenia defectuosa entre las semanas de gestación 3 y 8, período en el que las estructuras cardiovasculares principales se forman y comienzan a funcionar. Las anomalías más graves son incompatibles con la supervivencia intrauterina, y las malformaciones cardíacas significativas son frecuentes en niños prematuros y mortinatos. Por otra parte, algunos defectos que afectan a cavidades individuales o regiones aisladas del corazón a menudo son compatibles con la maduración embriológica y el alumbramiento final viable. Dentro de esta categoría se cuentan los defectos de tabicación, las obstrucciones individuales y las anomalías del infundíbulo o tracto del flujo de salida. Los defectos o comunicaciones en los tabiques, conocidos como «agujeros en el corazón», comprenden las comunicaciones interauriculares (CIA) e interventriculares (CIV). La lesión estenótica se presenta a nivel valvular o en toda la cavidad cardíaca, como en el síndrome del corazón izquierdo hipoplásico. Las anomalías del tracto de salida incluyen un origen inapropiado de los grandes vasos desde la masa ventricular. Estas formas de cardiopatía congénita generan manifestaciones clínicamente importantes solo después del nacimiento, desveladas en la transición de la circulación fetal a la perinatal.

Incidencia. Con una incidencia de hasta el 5%, las malformaciones cardiovasculares congénitas se cuentan entre las anomalías neonatales de mayor prevalencia y son el tipo más común de cardiopatía pediátrica. En torno al 1% de las personas presentan formas significativas de cardiopatía congénita, diagnosticadas durante el primer año de vida. Sin embargo, ciertas formas leves de cardiopatía congénita, como las válvulas semilunares bicúspides, con una incidencia del 1-2%, no se hacen patentes hasta la edad adulta. Doce trastornos son responsables de un 85% del total de casos; sus frecuencias se enumeran en la tabla 12-2.

Tabla 12-2 Frecuencias de las malformaciones cardíacas congénitas*

Malformación	Incidencia por millón de nacidos vivos	%
Comunicación interventricular	4.482	42
Comunicación interauricular	1.043	10
Estenosis pulmonar	836	8
Conducto arterioso persistente	781	7
Tetralogía de Fallot	577	5
Coartación de la aorta	492	5
Comunicación auriculoventricular	396	4
Estenosis aórtica	388	4
Transposición de las grandes arterias	388	4
Tronco arterial	136	1
Conexión venosa pulmonar anómala total	120	1
Atresia tricuspídea	118	1
Total	9.757	

*Presentadas como cuartil superior de 44 estudios publicados. Los porcentajes no completan el 100% por redondeo.
Fuente: Hoffman JIE, Kaplan S: The incidence of congenital heart disease. J Am Coll Cardiol 39:1890, 2002.

El número de personas con cardiopatía congénita que sobreviven hasta la edad adulta aumenta rápidamente, y en EE. UU. se estima que es de casi 1 millón. Muchos de ellos se han beneficiado de los avances en la reparación quirúrgica precoz, posnatal e incluso intrauterina de sus defectos estructurales. No obstante, en algunos casos, la reparación quirúrgica no consigue restablecer por completo la normalidad. En ellos, es posible que se presenten alteraciones pulmonares o miocárdicas sostenidas que ya no pueden revertirse, o que padezcan arritmias por cicatrización quirúrgica. Otros factores que influyen en el pronóstico a largo plazo son los riesgos asociados al uso de materiales y dispositivos protésicos (p. ej., válvulas de sustitución o parches miocárdicos) o los factores generadores de estrés asociados a la maternidad, que pueden hacer que un corazón reparado sea propenso a la insuficiencia.

Desarrollo cardíaco. Las diversas malformaciones observadas en las cardiopatías congénitas son causadas por errores sobrevenidos en la morfogenia cardíaca (fig. 12-3). Los precursores cardíacos iniciales se originan en el mesodermo lateral y se desplazan hacia la línea media en dos oleadas migratorias, para constituir una formación semilunar de células que integran el primero y el segundo campos cardíacos hacia el día 15 de desarrollo. Ambos campos contienen células progenitoras multipotentes que producen todos los principales tipos celulares del corazón: células del endocardio y el miocardio y células musculares lisas. Sin embargo, cada campo cardíaco es señalado diferencialmente por la expresión de distintos grupos de genes. Así, el primer campo cardíaco expresa el factor de transcripción Hand1, mientras que el segundo expresa el factor Hand2 y la proteína factor 10 de crecimiento fibroblástico secretada.

Incluso en una fase tan precoz del desarrollo, cada campo cardíaco está destinado a generar determinadas partes del corazón. Por ejemplo, el ventrículo derecho deriva en buena medida de células originadas en el primer campo cardíaco, en tanto que las células del segundo campo se convierten en el infundíbulo, el ventrículo derecho y la mayor parte de las aurículas. Hacia el día 20, la semiluna de células inicial se desarrolla y da origen a un conducto que late, que gira hacia la derecha y que comienza a formar las incipientes cavidades cardíacas unos 8 días más tarde. Al mismo tiempo suceden otros dos hechos esenciales: 1) las células derivadas de la cresta neural migran al infundíbulo, donde participan en su tabicación y en la formación de los arcos aórticos, y 2) el tejido conjuntivo intersticial que se convertirá en el futuro conducto auriculoventricular y en el infundíbulo aumenta de tamaño, formando unas tumefacciones llamadas almohadillas endocárdicas. En torno al día 50, una ulterior tabicación de

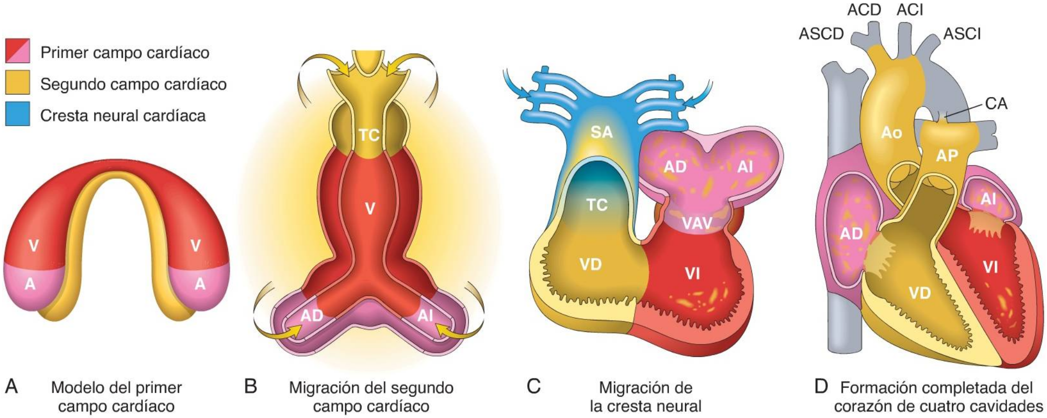


Figura 12-3 Desarrollo del corazón humano; se destacan las tres fuentes principales de células. **A.** Día 15. Las células del primer campo cardíaco (PCC) (en rojo) forman una estructura semilunar en la parte anterior del embrión, con células del segundo campo cardíaco (SCC) (en amarillo) próximas al PCC. **B.** Día 21. Las células del SCC se sitúan en posición dorsal al tubo cardíaco recto y comienzan a migrar *(flechas)* a los extremos anterior y posterior del tubo para formar el ventrículo derecho, el tronco-cono (TC) y parte de las aurículas (A). **C.** Día 28. Después de un giro a la derecha del tubo cardíaco, las células de la cresta neural cardíaca (en azul) también migran *(flechas)* hacia el tracto de salida desde los pliegues neurales para tabicarlo y dar forma a las arterias simétricas bilateralmente del cayado aórtico. **D.** Día 50. La tabicación de los ventrículos, las aurículas y las válvulas auriculoventriculares (VAV) da lugar a un corazón con cuatro cavidades de configuración adecuada. ACD, arteria carótida derecha; ACI, arteria carótida izquierda; AD, aurícula derecha; AI, aurícula izquierda; Ao, aorta; AP, arteria pulmonar; ASCD, arteria subclavia derecha; ASCI, arteria subclavia izquierda; CA, conducto arterioso; SA, saco aórtico; V, ventrículo; VD, ventrículo derecho; VI, ventrículo izquierdo. (Modificado con autorización de Srivastava D: Making or breaking the heart: from lineage determination to morphogenesis. Cell 126:1037, 2006.)

ventrículos, aurículas y válvulas auriculoventriculares origina el corazón con cuatro cavidades.

La adecuada sincronización de estas notables transformaciones depende de una red de factores de transcripción, regulada por una serie de vías de señalización, en particular la Wnt, la Hedgehog y las de factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), el factor morfógeno óseo, el TGF-β, el factor de crecimiento de fibroblastos y la vía Notch (v. capítulo 1). Además, micro-ARN específicos desempeñan un papel esencial en el desarrollo cardíaco, al coordinar los patrones y los niveles de expresión de factores de transcripción. El corazón es un órgano mecánico que genera un flujo pulsátil de sangre desde sus primeras fases de desarrollo. En consecuencia, es probable que las fuerzas hemodinámicas desempeñen un papel destacado en el desarrollo cardíaco, ya que influyen en adaptaciones del corazón adulto, como la hipertrofia y la dilatación.

Muchas de las alteraciones hereditarias que afectan al desarrollo del corazón implican a genes que codifican factores de transcripción, causantes de manera característica de pérdida parcial de función y que son autosómicos dominantes (analizados más adelante). Incluso disminuciones relativamente menores de la actividad dan lugar a alteraciones significativas. Además, las tensiones ambientales transitorias durante los 3 primeros meses de embarazo, que alteran la actividad de estos genes, pueden presumiblemente inducir anomalías congénitas que se asemejen a las provocadas por mutaciones heredables.

Etiología y patogenia. **Las anomalías genéticas esporádicas son las principales causas conocidas de cardiopatía congénita.** Pueden asumir forma de mutaciones de un solo gen, de pequeñas pérdidas cromosómicas y de adiciones o deleciones al conjunto de los cromosomas (trisomías y monosomías). En el caso de las mutaciones de un solo gen, los genes afectados codifican proteínas que pertenecen a distintas clases funcionales (tabla 12-3). Como ya se ha indicado, muchas de ellas afectan a los factores de transcripción. Dado que los pacientes

Tabla 12-3 Ejemplos seleccionados de anomalías genéticas asociadas a cardiopatías congénitas*

Trastorno	Genes	Función del producto génico
No sindrómico		
CIA o anomalías de conducción	*NKX2.5*	Factor de transcripción
CIA o CIV	*GATA4*	Factor de transcripción
Tetralogía de Fallot	*ZFPM2* o *NKX2.5*	Factores de transcripción
Sindrómico†		
Síndrome de Alagille: estenosis de la arteria pulmonar o tetralogía de Fallot	*JAG1* o *NOTCH2*	Proteínas o receptores de señalización
Síndrome de Char: CAP	*TFAP2B*	Factor de transcripción
Síndrome CHARGE: CIA, CIV, CAP o lado derecho del corazón hipoplásico	*CHD7*	Proteína de unión a helicasa
Síndrome de DiGeorge: CIA, CIV u obstrucción del infundíbulo	*TBX1*	Factor de transcripción
Síndrome de Holt-Oram: CIA, CIV o anomalía de conducción	*TBX5*	Factor de transcripción
Síndrome de Noonan: estenosis valvular pulmonar, CIV o miocardiopatía hipertrófica	*PTPN11, KRAS, SOS1*	Proteínas de señalización

CAP, conducto arterioso persistente; CHARGE, acrónimo inglés de coloboma posterior, anomalía cardíaca, atresia coanal, retraso y anomalías genitales y de oído; CIA, comunicación interauricular; CIV, comunicación interventricular.

*Diferentes mutaciones pueden generar el mismo fenotipo, y mutaciones en ciertos genes pueden producir múltiples fenotipos (p. ej., *NKX2.5*). Muchas de estas lesiones congénitas también se registran esporádicamente, sin mutación genética específica.

†Solo se citan las manifestaciones cardíacas del síndrome; no se enumeran los cambios esqueléticos, faciales, neurológicos y viscerales.

afectados son heterocigotos para dichas mutaciones, una reducción del 50% en la actividad de estos factores (o incluso de menos) puede bastar para alterar el desarrollo cardíaco.

Por otro lado, muchos de los factores de transcripción interactúan en grandes complejos de proteínas, lo que aporta una base teórica para explicar por qué las mutaciones en cualquiera de un numeroso grupo de genes pueden causar anomalías similares. Así, GATA4, TBX5 y NKX2-5, tres factores de transcripción mutados en algunos pacientes con comunicaciones auriculares y ventriculares, se unen entre sí y corregulan la expresión de los genes diana necesarios para el desarrollo cardíaco apropiado. También es interesante reseñar que GATA4 y TBX20 están mutados en formas infrecuentes de miocardiopatía de desarrollo en el adulto (tratadas más adelante), lo que indica un importante papel de estos factores, no solo en el desarrollo, sino también en el mantenimiento de la función del corazón posnatal.

Otras mutaciones de un solo gen asociadas a cardiopatía congénita alteran las proteínas estructurales o afectan a las moléculas de las vías de señalización. Por ejemplo, mutaciones que codifican diversos componentes de la vía Notch (v. capítulo 1) se asocian a diferentes anomalías congénitas, incluyendo la válvula aórtica bicúspide (*NOTCH1*, analizada más adelante) y la tetralogía de Fallot (*JAG1* y *NOTCH2*). Como se describe en el capítulo 11, las mutaciones de la fibrilina subyacen en el síndrome de Marfan, asociado a alteraciones valvulares y aneurismas aórticos. Aunque la fibrilina es una importante proteína estructural de la MEC, es también un significativo regulador negativo de la señalización de TGF-β, y la señalización hiperactiva de TGF-β contribuye al desarrollo de anomalías cardiovasculares en los síndromes de Marfan y Loeys-Dietz.

Un notable ejemplo de pequeña anomalía cromosómica causante de cardiopatía congénita es la deleción del cromosoma 22q11.2, presente en hasta el 50% de los pacientes con síndrome de DiGeorge. En él, el cuarto arco branquial y los derivados de la tercera y la cuarta bolsas faríngeas (que contribuyen a la formación de timo, paratiroides y corazón) se desarrollan de manera anómala. Por tanto, el síndrome se asocia a múltiples carencias (malformaciones cardíacas, facies anómala, aplasia tímica, paladar hendido e hipocalcemia, todas ellas localizadas en el cromosoma 22). De los aproximadamente 30 genes presentes en este segmento cromosómico, la deleción específica del gen del factor de transcripción *TBX1* es probablemente la lesión responsable. El TBX1 regula la migración desde la cresta neural, así como la expansión de células progenitoras cardíacas en el segundo campo cardíaco. Es interesante destacar el hecho de que las deleciones en esta región también se asocian a enfermedades mentales, incluida la esquizofrenia.

Otras importantes causas genéticas de cardiopatía congénita son las aneuploidías cromosómicas, sobre todo el síndrome de Turner (monosomía X) y las trisomías 13, 18 y 21. En realidad, *la causa genética más frecuente de cardiopatía congénita es la trisomía 21 (síndrome de Down).* En torno al 40% de los pacientes con este síndrome presentan una o más anomalías del corazón, que afectan mayoritariamente a estructuras derivadas del segundo campo cardíaco (p. ej., de los tabiques auriculoventriculares). Es probable que los mecanismos por medio de los cuales la aneuploidía causa cardiopatía congénita impliquen una falta de regulación de la expresión de múltiples genes.

A pesar de los avances en genética, nuestro conocimiento de los mecanismos subyacentes a la cardiopatía congénita es aún muy rudimentario. La mayoría de los pacientes afectados no presentan factores de riesgo genético identificables, e incluso en aquellos que sí lo hacen, la naturaleza y la gravedad de la alteración son muy variables. Así pues, los *factores ambientales,* solos o combinados con los genéticos, se ven implicados de modo creciente en la cardiopatía congénita. Ejemplos de ello son la infección congénita por rubéola, la diabetes gestacional y la exposición a teratógenos (incluidos algunos fármacos de uso terapéutico). En el riesgo también influyen factores nutricionales. Por ejemplo, los suplementos de folato al principio del embarazo pueden disminuir el riesgo de cardiopatía congénita.

Características clínicas. La mayoría de las diversas anomalías estructurales en la cardiopatía congénita se distribuyen en tres categorías principales:

- Malformaciones causantes de *derivación de izquierda a derecha.*
- Malformaciones causantes de *derivación de derecha a izquierda.*
- Malformaciones causantes de *obstrucción.*

Una *derivación* es una comunicación anómala entre cavidades o vasos sanguíneos. Los conductos anómalos permiten que la sangre fluya a favor del gradiente de presión desde el lado izquierdo de la circulación (sistémica) al lado derecho (pulmonar), o viceversa. Cuando la sangre del lado derecho de la circulación fluye directamente hacia el izquierdo *(derivación de derecha a izquierda),* se producen hipoxia y *cianosis* (coloración azulada oscura en piel y membranas mucosas), porque la circulación pulmonar se desvía y la sangre venosa mal oxigenada pasa directamente a la irrigación arterial sistémica. Además, las derivaciones de derecha a izquierda permiten que los émbolos de las venas periféricas eludan los pulmones y pasen directamente a la circulación sistémica *(embolia paradójica).* La cianosis intensa de larga duración también produce una peculiar deformidad con hipertrofia distal en las puntas de los dedos de manos y pies (acropaquia), llamada *osteoartropatía hipertrófica,* así como *policitemia.* Entre las principales causas de derivación de derecha a izquierda se cuentan tetralogía de Fallot, transposición de grandes arterias, tronco arterial persistente, atresia tricuspídea y conexión venosa pulmonar anómala total.

Por el contrario, las *derivaciones de izquierda a derecha* (p. ej., CIA, CIV y conducto arterioso persistente [CAP]) incrementan el flujo sanguíneo pulmonar, pero *inicialmente* no se asocian a cianosis. Sin embargo, las derivaciones de izquierda a derecha elevan crónicamente tanto el volumen como la presión en la circulación pulmonar normal, de baja presión y baja resistencia. A fin de mantener las presiones capilares y venosas pulmonares distales en niveles relativamente normales, las arterias pulmonares musculares (< 1 mm de diámetro) inicialmente responden mediante una hipertrofia de la media y vasoconstricción. No obstante, la vasoconstricción arterial pulmonar prolongada estimula el desarrollo de lesiones obstructivas irreversibles de la íntima, análogas a las alteraciones arteriolares observadas en la hipertensión sistémica. Las arterias pulmonares pueden incluso desarrollar lesiones ateroescleróticas manifiestas (v. capítulo 11). El ventrículo derecho también responde a los cambios vasculares pulmonares desarrollando una hipertrofia ventricular derecha progresiva. En última instancia, la resistencia vascular pulmonar se aproxima a los niveles sistémicos, y la derivación de izquierda a derecha original se convierte en derivación de derecha a izquierda, que introduce sangre poco oxigenada en la circulación sistémica *(síndrome de Eisenmenger).*

Una vez desarrollada la hipertensión pulmonar irreversible, los defectos estructurales de la cardiopatía congénita se consideran irreparables y la ulterior insuficiencia cardíaca derecha puede provocar la muerte del paciente. Ello establece la base para la intervención temprana a fin de cerrar las derivaciones de izquierda a derecha significativas.

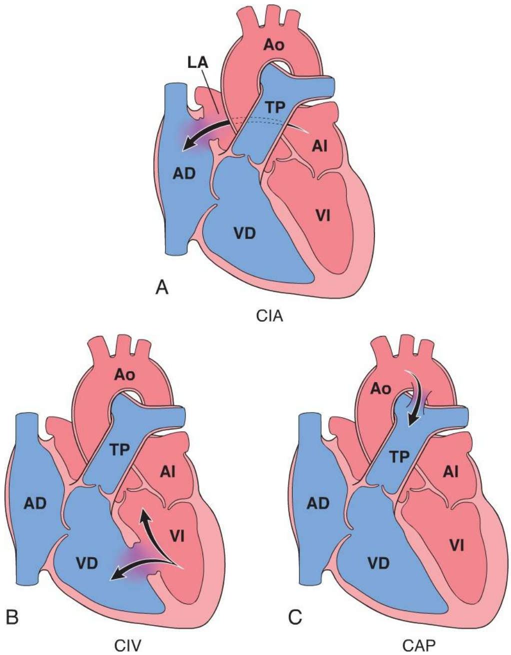


Figura 12-4 Derivaciones de izquierda a derecha comunes (las *flechas* indican la dirección del flujo sanguíneo). **A.** Comunicación interauricular (CIA). **B.** Comunicación interventricular (CIV). En la CIV, la derivación es de izquierda a derecha y las presiones son iguales en ambos ventrículos. Suele haber hipertrofia por presión del ventrículo derecho e hipertrofia por volumen del ventrículo izquierdo. **C.** Conducto arterioso persistente (CAP). AD, aurícula derecha; AI, aurícula izquierda; Ao, aorta; TP, tronco pulmonar; VD, ventrículo derecho; VI, ventrículo izquierdo.

La *cardiopatía congénita obstructiva* se registra cuando hay estrechamientos anómalos de cavidades, válvulas o vasos sanguíneos, tales como coartación de la aorta o estenosis de las válvulas aórtica y pulmonar. La obstrucción completa se llama *atresia.* En ciertos trastornos (p. ej., la tetralogía de Fallot [TF]) se produce tanto obstrucción (estenosis pulmonar) como derivación (de derecha a izquierda a través de una CIV).

La hemodinámica alterada de la cardiopatía congénita suele producir dilatación o hipertrofia del corazón (o ambas). Sin embargo, algunos defectos inducen una reducción del volumen y la masa muscular de una cavidad cardíaca, denominada *hipoplasia,* si tiene lugar antes del nacimiento, y *atrofia,* si es de desarrollo posnatal.

Derivaciones de izquierda a derecha

Las derivaciones de izquierda a derecha son las cardiopatías congénitas más comunes. Entre ellas se cuentan la CIA, la CIV y el CAP, según se indica en la figura 12-4. Es característico que la CIA aumente solo los volúmenes de flujo de salida ventricular y pulmonar, en tanto que la CIV y el CAP incrementan tanto el flujo como la presión de la sangre pulmonar. Dependiendo de su tamaño y localización, las manifestaciones de estas derivaciones oscilan en gravedad desde la completa ausencia de síntomas a la insuficiencia cardíaca fulminante.

Comunicación interauricular

Las CIA son aberturas anómalas fijas en el tabique interauricular, causadas por formación de tejido incompleta, que permiten el paso de sangre entre las aurículas izquierda y derecha. Suelen ser asintomáticas hasta la edad adulta (v. tabla 12-2 y fig. 12-4*A*). La CIA no debe confundirse con el *agujero oval persistente* (*AOP;* v. más adelante), provocado por incapacidad de cierre de un foramen (agujero) que forma parte del desarrollo normal. Tanto la CIA como el AOP son consecuencia de anomalías en la formación del tabique interauricular. A continuación se expone un breve resumen de las fases de desarrollo de esta estructura:

- El *primer tabique* del corazón embrionario *(septum primum)* es una invaginación membranosa semilunar asentada en posición posterior entre las aurículas derecha e izquierda y que las separa en parte. La abertura anterior remanente, el primer orificio u *ostium primum,* permite el desplazamiento de la sangre de la aurícula derecha a la izquierda durante el desarrollo fetal.
- Antes de que el *septum primum* obstruya por completo el *ostium primum,* se abre un segundo orificio posterior llamado *ostium secundum*.
- El *ostium secundum* es una ulterior invaginación membranosa localizada a la derecha y en posición anterior al primer orificio.
- A medida que el segundo orificio crece, deja una pequeña abertura llamada *agujero oval,* en continuidad con aquel. El conjunto agujero oval/segundo orificio permite la derivación continua de derecha a izquierda de la sangre durante el desarrollo intrauterino.
- El segundo tabique continúa agrandándose hasta que forma un colgajo de tejido que cubre el agujero oval en su lado izquierdo.

Este colgajo de tejido se abre y se cierra en respuesta a los gradientes de presión entre las aurículas izquierda y derecha. La válvula se abre solo cuando la presión es mayor en la aurícula derecha. En la vida fetal, los pulmones son no funcionales y la presión en la *circulación pulmonar* es mayor que la de la *circulación sistémica.* Así pues, la aurícula derecha está sometida a mayores presiones que la izquierda y la válvula del agujero oval está normalmente abierta. Tras el nacimiento, con la expansión pulmonar, las presiones vasculares pulmonares caen y las presiones de la aurícula derecha disminuyen hasta valores inferiores a los de la aurícula izquierda. Como consecuencia de ello, la válvula del agujero oval se cierra y, habitualmente, se sella de forma permanente (v. más adelante).

MORFOLOGÍA

Las CIA se clasifican según su localización. La **CIA de tipo *ostium secundum*** (el 90% del total de CIA) es consecuencia de formación deficiente del segundo tabique, cerca del centro del tabique interauricular. No se suelen asociar a otras anomalías y pueden ser de cualquier tamaño, múltiples o fenestradas. Las **anomalías del *ostium primum*** (5% de las CIA) se sitúan adyacentes a las válvulas AV y suelen asociarse a anomalías de estas y/o a CIV. Los **defectos del seno venoso** (5%) se localizan cerca de la entrada de la vena cava superior y pueden asociarse a retorno venoso pulmonar anómalo a la aurícula derecha.

Características clínicas. Las CIA dan lugar a una derivación de izquierda a derecha, en buena parte debido a que la resistencia vascular pulmonar es sensiblemente inferior a la resistencia vascular sistémica y porque la elasticidad (distensibilidad) del ventrículo derecho es mucho mayor que la del izquierdo. El flujo de

sangre pulmonar puede equivaler a entre dos y ocho veces el normal. Con frecuencia hay un soplo debido al exceso de flujo a través de la válvula pulmonar y/o la CIA. A pesar de la sobrecarga de volumen en el lado derecho, la CIA es generalmente bien tolerada y no suele hacerse sintomática antes de los 30 años. La hipertensión pulmonar irreversible es inhabitual. El cierre de la CIA (quirúrgico o con catéter) hace que remitan las anomalías hemodinámicas y evita complicaciones como la insuficiencia cardíaca, la embolia paradójica y la enfermedad vascular pulmonar irreversible. La mortalidad es baja y la supervivencia a largo plazo es comparable a la de la población normal.

Agujero oval persistente. El agujero oval se cierra permanentemente en alrededor del 80% de los niños hacia los 2 años de edad. Sin embargo, en el 20% restante, el colgajo no sellado puede abrirse si las presiones del lado derecho se elevan. Así pues, la hipertensión pulmonar sostenida o incluso los aumentos transitorios de las presiones en el lado derecho, por ejemplo, al defecar, toser o estornudar, dan lugar en ocasiones a breves períodos de d*erivación de derecha a izquierda, con posibilidad de embolia paradójica.*

Comunicación interventricular

Las CIV son cierres incompletos del tabique interventricular que permiten la comunicación libre de sangre entre los ventrículos izquierdo y derecho. Son las formas más habituales de cardiopatía congénita (v. tabla 12-2 y fig. 12-4*B*).

MORFOLOGÍA

Las CIV se clasifican en función de su tamaño y localización. La mayoría de ellas tienen las dimensiones del orificio de la válvula aórtica, y aproximadamente el 90% de ellas se producen en la región del tabique interventricular membranoso (**CIV membranosa;** fig. 12-5). El resto se sitúan por debajo de la válvula pulmonar **(CIV infundibular)** o en el tabique muscular. Aunque la mayoría son aisladas, las del tabique muscular pueden ser múltiples.

Características clínicas. La mayoría de las CIV que se manifiestan clínicamente en el grupo de edad pediátrica se asocian a otras anomalías congénitas, como la tetralogía de Fallot; solo entre el 20 y el 30% son aisladas. Por el contrario, cuando una CIV se detecta solo en el adulto, suele tratarse de un defecto aislado. Las consecuencias funcionales de la CIV dependen de su tamaño y de si están relacionadas con malformaciones en el lado derecho. En consecuencia, las CIV grandes pueden causar dificultades prácticamente desde el nacimiento, mientras que las lesiones menores suelen ser bien toleradas durante años y a menudo no se identifican hasta fases mucho más tardías de la vida. Además, en torno al 50% de las CIV musculares pequeñas se cierran espontáneamente. Las comunicaciones grandes son en general membranosas o infundibulares y habitualmente producen derivación de izquierda a derecha significativa, que da lugar a hipertrofia ventricular derecha e hipertensión pulmonar precoces. Con el tiempo, prácticamente todos los casos de CIV no cerradas provocan enfermedad vascular pulmonar irreversible, que, en última instancia, causa inversión de la derivación, cianosis y muerte. Generalmente, el cierre quirúrgico o por cateterismo de la CIV asintomática se retrasa más allá de la lactancia con la esperanza de que se produzca su cierre espontáneo. No obstante, en las comunicaciones de mayor tamaño debe procederse a corrección temprana, a fin de evitar el desarrollo de enfermedad vascular pulmonar obstructiva irreversible.

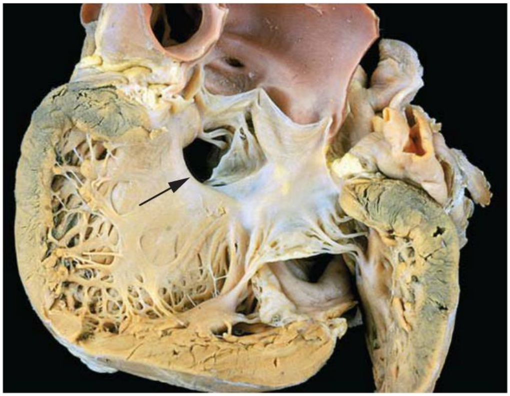


Figura 12-5 Comunicación interventricular (de tipo membranoso) indicada por la *flecha.* (Por cortesía de William D. Edwards, MD, Mayo Clinic, Rochester, Minn.)

Conducto arterioso persistente

El *conducto arterioso* se origina en la arteria pulmonar y se une a la aorta en posición inmediatamente distal al origen de la arteria subclavia izquierda. Durante la vida intrauterina permite el flujo de sangre de la arteria pulmonar a la aorta, puenteando los pulmones no oxigenados. En nacidos a término sanos, el conducto se contrae poco después del nacimiento y queda funcionalmente cerrado tras 1 o 2 días. Ello sucede en respuesta al incremento de la oxigenación arterial, la disminución de la resistencia vascular pulmonar y la reducción de las concentraciones locales de prostaglandina E_2. La oclusión estructural completa se produce en los primeros meses de vida extrauterina, para formar el *ligamento arterioso.* A menudo, el cierre del conducto se retrasa (o, de hecho, no se produce) en lactantes con hipoxia (por dificultad respiratoria o cardiopatía), o cuando el CAP se asocia a otras anomalías congénitas, en especial las CIV que elevan las presiones vasculares pulmonares. Los CAP son responsables de alrededor del 7% de las cardiopatías congénitas (v. tabla 12-2 y fig. 12-4*C*), y el 90% de ellos son aislados.

El CAP produce un soplo agudo continuado con sonido «de maquinaria». Las consecuencias clínicas de un CAP dependen de su diámetro y del estado cardiovascular de la persona. Suele ser asintomático en el nacimiento, y, a menudo, un CAP estrecho no tiene consecuencias para el crecimiento y el desarrollo del niño. Dado que, inicialmente, la derivación es de izquierda a derecha, no hay cianosis. Sin embargo, en derivaciones grandes, las sobrecargas adicionales de volumen y presión con el tiempo inducen cambios obstructivos en las arterias pulmonares menores, con la consiguiente inversión del flujo y sus correspondientes consecuencias. En general, el CAP aislado debe cerrarse lo antes posible. En cambio, mantener la persistencia del conducto (administrando prostaglandina E) salva la vida de lactantes con diversas malformaciones congénitas que obstruyen los infundíbulos pulmonares o sistémicos. Por ejemplo, en la atresia de la válvula aórtica, un CAP puede aportar todo el flujo sanguíneo sistémico.

Derivaciones de derecha a izquierda

Las enfermedades de este grupo causan pronto cianosis en la vida posnatal (cardiopatía congénita *cianótica*). La tetralogía de Fallot, la más frecuente en esta categoría, y la transposición de grandes arterias se ilustran en la figura 12-6. Otras son el tronco arterial persistente, la atresia tricuspídea y la conexión venosa pulmonar anómala total.

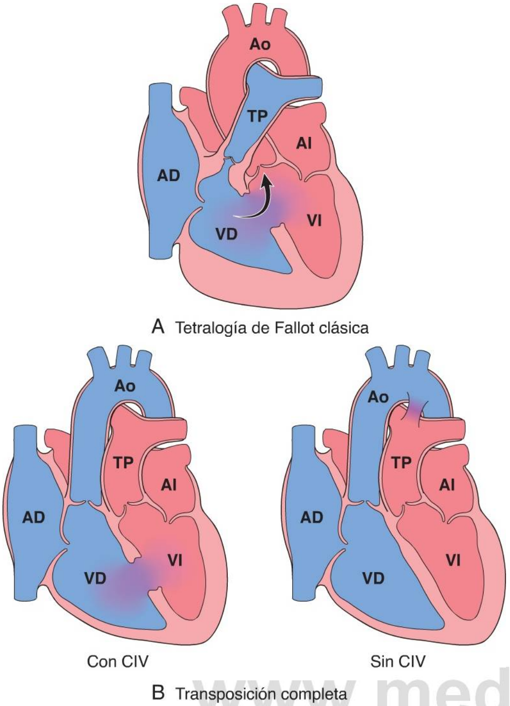


Figura 12-6 Derivaciones de derecha a izquierda congénitas comunes *(cardiopatía congénita cianótica).* **A.** Tetralogía de Fallot. La dirección de la derivación a través de la comunicación interventricular (CIV) depende del grado de estenosis subpulmonar; cuando es grave, se produce derivación de derecha a izquierda *(flecha).* **B.** Transposición de grandes arterias con y sin CIV. AD, aurícula derecha; AI, aurícula izquierda; Ao, aorta; TP, tronco pulmonar; VD, ventrículo derecho; VI, ventrículo izquierdo.

Tetralogía de Fallot

Los cuatro signos cardinales de la TF son: 1) CIV; 2) obstrucción del tracto de salida del ventrículo derecho (estenosis subpulmonar); 3) aorta que «acabalga» la CIV, y 4) hipertrofia ventricular derecha (v. fig. 12-6*A*). Desde el punto de vista embriológico, todos estos rasgos son consecuencia del desplazamiento anterosuperior del tabique infundibular.

MORFOLOGÍA

Es característico que el corazón esté aumentado de tamaño y presente «forma de bota» por la marcada hipertrofia ventricular derecha. La CIV suele ser grande, con la válvula aórtica en el borde superior, por lo que hay acabalgamiento de la lesión y de ambas cavidades ventriculares. La obstrucción del infundíbulo ventricular derecho se debe en la mayoría de los casos a una estenosis (estenosis subpulmonar), aunque puede ir acompañada de estenosis de la válvula pulmonar. A veces hay atresia completa de dicha válvula y de porciones variables de las arterias pulmonares, por lo que para la supervivencia son necesarios flujo de sangre a través un CAP, arterias bronquiales dilatadas o ambos. En ocasiones también hay insuficiencia valvular o CIA. En el 25% de los casos se encuentra un cayado aórtico derecho.

Características clínicas. Aun sin tratamiento, los pacientes con TF pueden sobrevivir hasta la edad adulta. El 10% de los pacientes no tratados alcanzan los 20 años, y el 3% llega a los 40. Las consecuencias clínicas de la patología dependen fundamentalmente de la gravedad de la estenosis subpulmonar, ya que ella determina la dirección del flujo sanguíneo. Si la estenosis es leve, la anomalía se asemeja a una CIV aislada y la derivación puede ser de izquierda a derecha, sin cianosis (la llamada «tetralogía rosada»). *Cuando la obstrucción del flujo de salida ventricular derecho es más grave, las presiones del lado derecho se aproximan o superan a las del izquierdo, y se desarrolla una derivación de derecha a izquierda, generándose cianosis (TF clásica).* La mayoría de los lactantes con TF desarrollan cianosis desde el nacimiento o poco después. Cuanto más grave es la estenosis subpulmonar, mayor es la hipoplasia de las arterias pulmonares (es decir, que son más pequeñas y de pared más delgada) y mayor es el acabalgamiento de la aorta. Cuando el niño crece y su corazón aumenta de tamaño, el orificio pulmonar no se expande en proporción, lo que hace que la obstrucción empeore progresivamente. Sin embargo, la estenosis subpulmonar protege la vasculatura pulmonar de la sobrepresión, y la insuficiencia ventricular derecha es infrecuente, puesto que el ventrículo derecho es descomprimido por la derivación de sangre al ventrículo izquierdo y la aorta. La reparación completa es posible, aunque se ve complicada en casos con atresia pulmonar y arterias bronquiales dilatadas.

Transposición de las grandes arterias

La TGA genera discordancia ventriculoarterial. Como consecuencia de ella, la aorta se sitúa en posición anterior y se origina en el ventrículo derecho, mientras que la arteria pulmonar se encuentra en posición relativamente posterior y se origina en el ventrículo izquierdo (fig. 12-7; v. fig. 12-6*B*). Las conexiones aurícula-ventrículo son normales (concordantes), de modo que la aurícula derecha se une al ventrículo derecho y la aurícula izquierda drena en el ventrículo izquierdo. En la TGA completa, la anomalía embriológica deriva de la formación anómala de los tabiques troncales y aortopulmonares. El resultado es la separación de las circulaciones sistémica y pulmonar, condición incompatible con la vida a no ser que exista una derivación que favorezca la mezcla adecuada de la sangre.

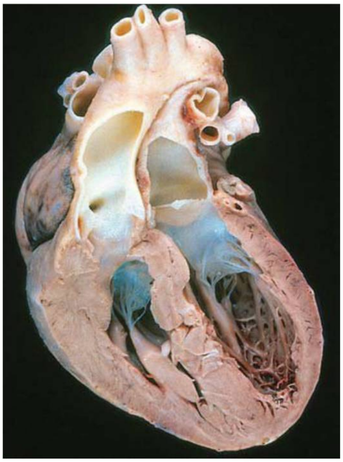


Figura 12-7 Transposición de grandes arterias. (Por cortesía de William D. Edwards, MD, Mayo Clinic, Rochester, Minn.)

El pronóstico para los recién nacidos con TGA depende del grado de «mezcla» de la sangre, de la magnitud de la hipoxia celular y de la capacidad del ventrículo derecho de mantener la circulación sistémica. Los pacientes con TGA y una CIV (del orden del 35%) a menudo presentan una derivación estable. Sin embargo, la dependencia de un agujero oval o un conducto arterioso persistente para la mezcla de la sangre (aproximadamente en un 65% de los casos) resulta problemática. Estas conexiones de sistémicas a pulmonares tienden a cerrarse pronto y, por tanto, requieren intervención temprana para crear una nueva derivación en los primeros días de vida (p. ej., por septostomía auricular con balón). Con el tiempo, la hipertrofia ventricular izquierda se hace notable, ya que esta cavidad funciona como el ventrículo sistémico. Simultáneamente, el ventrículo izquierdo ve adelgazada su pared (atrófica), lo que favorece la circulación pulmonar de baja resistencia. Sin cirugía, la mayoría de los pacientes mueren en unos meses. Sin embargo, la mejora de las intervenciones quirúrgicas permite que numerosos pacientes sobrevivan hasta alcanzar la edad adulta.

Atresia tricuspídea

La atresia tricuspídea es la oclusión completa del orificio de la válvula tricúspide. Embriológicamente, es consecuencia de la división desigual del conducto auriculoventricular. Por ello, la válvula mitral es más grande de lo normal y hay infradesarrollo (hipoplasia) ventricular derecho. La circulación puede mantenerse por derivación de derecha a izquierda mediante una comunicación interauricular (CIA o agujero oval persistente), además de por una CIV que permite la comunicación entre el ventrículo izquierdo y la arteria pulmonar que nace del ventrículo derecho hipoplásico. La cianosis está presente prácticamente desde el nacimiento, y se registra una elevada mortalidad precoz.

Lesiones obstructivas

La obstrucción congénita del flujo sanguíneo puede producirse a nivel de las válvulas cardíacas o en uno de los grandes vasos. Ejemplos habituales son la estenosis o la atresia de las válvulas aórtica o pulmonar y la coartación de la aorta. La obstrucción también se registra a veces en una cavidad, como en la estenosis subpulmonar en la TF.

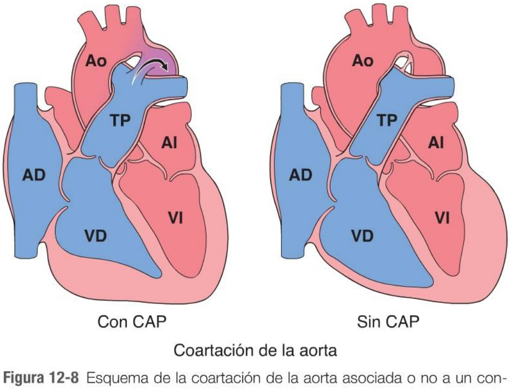


Figura 12-8 Esquema de la coartación de la aorta asociada o no a un conducto arterioso persistente (CAP). AD, aurícula derecha; AI, aurícula izquierda; Ao, aorta; TP, tronco pulmonar; VD, ventrículo derecho; VI, ventrículo izquierdo. (Por cortesía de William D. Edwards, MD, Mayo Clinic, Rochester, Minn.)

Coartación de la aorta

La coartación (estrechamiento, constricción) de la aorta es una de las anomalías estructurales habituales más frecuentes. Es dos veces más frecuente en hombres que en mujeres. Es interesante reseñar que las mujeres afectadas por síndrome de Turner también se ven afectadas con frecuencia (v. capítulo 5). Se distinguen dos formas clásicas: 1) una forma «infantil» (a menudo sintomática en la primera infancia) con hipoplasia tubular del cayado aórtico proximal a un CAP, y 2) una forma «adulta», con un pliegue rugoso aislado de la aorta, inmediatamente en oposición al conducto arterioso cerrado *(ligamento arterioso)* distal a los vasos del cayado (fig. 12-8). La afectación de la luz aórtica es variable, dejando a veces solo un pequeño canal o produciendo, en otras ocasiones, solo un mínimo estrechamiento. Aunque la coartación de la aorta puede aparecer como anomalía aislada, en el 50% de los casos va acompañada de válvula aórtica bicúspide, asociándose, asimismo, a estenosis aórtica congénita, CIA, CIV, insuficiencia mitral o aneurismas en baya del círculo de Willis.

Las manifestaciones clínicas dependen de la gravedad de la estenosis y de la permeabilidad del conducto arterioso. La *coartación de la aorta con CAP* suele evidenciarse al inicio de la vida; de hecho, genera signos y síntomas inmediatamente después del nacimiento. En tales casos, la aportación de sangre no saturada a través del CAP produce cianosis localizada en la mitad inferior del cuerpo. Muchos de estos niños no sobreviven al período neonatal sin intervención quirúrgica o cateterismo para cerrar el CAP.

El pronóstico es diferente en caso de *coartación de la aorta sin CAP,* a no ser que la constricción aórtica sea grave. La mayoría de los niños afectados por este cuadro son asintomáticos, y es posible que la enfermedad no se identifique hasta bien avanzada la edad adulta. Es característica la hipertensión de las extremidades superiores, con pulso débil e hipotensión en las inferiores, en asociación a manifestaciones de insuficiencia arterial (p. ej., claudicación y frío). Es particularmente característico el desarrollo de circulación colateral entre las arterias previas y posteriores a la coartación a través de arterias intercostales y mamarias internas aumentadas de tamaño, que a menudo producen erosiones visibles radiográficamente («muescas») en las superficies inferiores de las costillas.

En las coartaciones significativas se encuentran soplos en la sístole; en ocasiones también existe un «frémito» vibratorio. La sobrecarga de presión a largo plazo da lugar a una hipertrofia ventricular izquierda concéntrica. En la coartación aórtica no complicada, la resección quirúrgica y la anastomosis terminoterminal o la sustitución del segmento aórtico afectado por un injerto protésico dan excelentes resultados.

Estenosis y atresia pulmonares

La estenosis o la atresia pulmonares son malformaciones relativamente frecuentes que provocan obstrucción a nivel de la válvula pulmonar. El proceso puede ser de leve a grave, y la lesión es aislada o parte de una anomalía más compleja, sea TF o TGA. Es característico el desarrollo de hipertrofia ventricular derecha y, en ocasiones, hay dilatación postestenótica de la arteria pulmonar debida a lesión de la pared por «propulsión a chorro» de la sangre. Cuando coexiste una estenosis pulmonar (como en la TF), el tronco pulmonar no está dilatado y puede, de hecho, ser hipoplásico. Cuando la válvula está completamente atrésica, no hay comunicación entre el ventrículo derecho y los pulmones. En tales casos, la anomalía se asocia a ventrículo derecho hipoplásico y a CIA. La sangre alcanza los pulmones a través de un CAP. La estenosis leve puede ser asintomática y compatible con una vida prolongada, mientras que los casos sintomáticos requieren corrección quirúrgica.

Estenosis y atresia aórticas

El estrechamiento congénito y la obstrucción de la aorta se pueden producir en tres localizaciones: valvular, subvalvular y supravalvular. La estenosis aórtica congénita es una lesión aislada en el 80% de los casos. En la *estenosis aórtica valvular,* las valvas pueden ser hipoplásicas (pequeñas), displásicas (engrosadas, nodulares) o de número anómalo (en general, acomisurales o unicomisurales). En la estenosis o la atresia aórtica congénitas graves, la obstrucción del infundíbulo ventricular izquierdo induce hipoplasia de ese ventrículo y la aorta ascendente, a veces acompañada de fibroelastosis endocárdica ventricular izquierda densa, con aspecto de porcelana. El conducto debe abrirse para permitir el flujo sanguíneo a la aorta y las arterias coronarias, y la constelación de hallazgos asociada se denomina síndrome del *corazón izquierdo hipoplásico.* A no ser que se efectúe una técnica paliativa para preservar la permeabilidad del CAP, el cierre del conducto en la primera semana de vida suele ser mortal. No obstante, la estenosis aórtica congénita menos grave puede ser compatible con supervivencia a largo plazo.

La *estenosis subaórtica* es causada por un anillo o collarín engrosado de tejido fibroso endocárdico denso formado bajo el nivel de las valvas. La *estenosis aórtica supravalvular* es una displasia aórtica congénita con engrosamiento de la pared aórtica ascendente y la consiguiente constricción luminal. En algunos casos es un componente de un trastorno congénito causado por deleciones en el cromosoma 7, que afectan al gen de la elastina. Otros rasgos del síndrome son hipercalcemia, anomalías cognitivas y alteraciones faciales características *(síndrome de Williams-Beuren).* Las mutaciones del gen de la elastina producen en ocasiones estenosis supravalvular por interferencia en las interacciones elastina-células musculares lisas durante la morfogenia aórtica.

La estenosis subaórtica se suele asociar a soplo sistólico pronunciado y, a veces, a frémito. La hipertrofia por presión del ventrículo derecho se desarrolla como consecuencia de la obstrucción del flujo sanguíneo, pero las estenosis congénitas son bien toleradas, salvo que sean muy graves. Aunque las estenosis leves a veces se tratan con profilaxis conservadora mediante antibióticos (para prevenir la endocarditis) y evitación de la actividad extenuante, la subsiguiente hipertrofia ventricular izquierda implica riesgo de muerte súbita por esfuerzo.

CONCEPTOS CLAVE

Cardiopatía congénita

- La cardiopatía congénita se debe a anomalías de las cavidades cardíacas o los grandes vasos, que producen derivación de la sangre entre las circulaciones derecha e izquierda u obstrucciones del flujo de salida. Las lesiones oscilan entre procesos relativamente asintomáticos y otros de rápido desenlace mortal. En su desarrollo están implicados factores tanto ambientales (tóxicos o infecciosos) como genéticos, y las manifestaciones dependen del momento en el que tenga lugar el proceso o de la fase de desarrollo cardíaco que se vea afectada.
- Las derivaciones de izquierda a derecha son las más frecuentes y se asocian típicamente a CIA, CIV o CAP. Estas lesiones inducen sobrecargas de presión y volumen crónicas en el lado derecho que, a la larga, producen hipertensión pulmonar con inversión de flujo y derivaciones de derecha a izquierda con cianosis *(síndrome de Eisenmenger).*
- Las derivaciones de derecha a izquierda suelen ser causadas por TF o TGA. Se trata de lesiones cianóticas desde su inicio, asociadas a policitemia, osteoartropatía hipertrófica y émbolos paradójicos.
- Entre las lesiones obstructivas se cuenta la coartación aórtica. La gravedad clínica de la lesión depende del grado de estenosis y de la permeabilidad del conducto arterioso.

Cardiopatía isquémica

La cardiopatía isquémica (CI) comprende un grupo de síndromes relacionados fisiopatológicamente y originados por una *isquemia miocárdica,* un desequilibrio entre la irrigación del miocardio (perfusión) y la demanda cardíaca de sangre oxigenada. La isquemia no solo limita la oxigenación de los tejidos (y, por tanto, la generación de ATP), sino que también reduce la disponibilidad de nutrientes y la eliminación de residuos metabólicos (v. capítulo 2). Así pues, la isquemia cardíaca, en general, es peor tolerada que la hipoxia por sí misma, como sucede en la anemia grave, la cardiopatía cianótica o la enfermedad pulmonar avanzada.

En más del 90% de los casos, la isquemia miocárdica es consecuencia de reducción del flujo sanguíneo debida a lesiones ateroescleróticas obstructivas en las arterias coronarias epicárdicas. Por consiguiente, a menudo la CI es denominada enfermedad arterial coronaria (EAC). En la mayoría de los casos, hay un período prolongado (hasta de décadas) de progresión lenta y silente de lesiones coronarias antes de que se produzca el súbito inicio de los síntomas. Por lo tanto, la CI es con frecuencia la manifestación tardía de una ateroesclerosis coronaria iniciada durante la infancia o la adolescencia (v. capítulo 11).

La CI se presenta como uno o más de los siguientes síndromes clínicos:

- *Infarto de miocardio (IM),* en el que la isquemia provoca una necrosis manifiesta.
- *Angina de pecho* (*angina pectoris,* literalmente «dolor de pecho»), en la que la isquemia no es lo bastante grave como para provocar un infarto, aunque sus síntomas presagian en cualquier caso riesgo de infarto.
- *CI crónica con insuficiencia cardíaca.*
- *Muerte súbita cardíaca (MSC).*

Además de por ateroesclerosis coronaria, la isquemia miocárdica puede ser causada por émbolos coronarios, inflamación de los vasos miocárdicos o espasmo vascular. Asimismo, oclusiones vasculares moderadas pueden convertirse en significativas cuando aumenta la demanda de energía por parte del corazón (p. ej., con hipertrofia miocárdica o frecuencia cardíaca elevada), de hipoxemia o de hipertensión sistémica (p. ej., por shock). Ciertos trastornos ejercen múltiples efectos nocivos. Así, la taquicardia aumenta la demanda de oxígeno (ante el mayor número de contracciones por unidad de tiempo) y disminuye la irrigación funcional (aminorando el tiempo relativo invertido en la diástole con perfusión cardíaca).

Epidemiología. La CI es la principal causa de muerte en EE. UU. (uno de cada seis fallecimientos en 2008, lo que equivale a más de 400.000 personas) y en otros países desarrollados (con un total aproximado de 7 millones de muertes al año). A pesar de lo elevado de estas cifras, se ha producido una sustancial mejora en relación con las registradas hace apenas una o dos generaciones. Desde su máximo en 1963, la tasa global de mortalidad por CI se ha reducido en EE. UU. en torno a un 50%. Esta importante mejora puede atribuirse a:

- La *prevención*, conseguida modificando factores de riesgo importantes, como el consumo de tabaco, el colesterol san-

guíneo y la hipertensión. Se pueden alcanzar niveles de reducción y prevención de riesgos adicionales mediante mantenimiento de las concentraciones normales de glucosa en diabéticos, control de la obesidad y ejercicio.
- Los *avances diagnósticos y terapéuticos*, que permiten instauración temprana de tratamientos más eficaces. Entre ellos se cuentan nuevos fármacos, como las estatinas, reductoras de los niveles de colesterol, unidades coronarias, trombólisis en el IM, angioplastia coronaria transluminal percutánea, prótesis endovasculares, cirugía de injerto de derivación arterial coronaria (IDAC) y mejora del control de la insuficiencia y las arritmias cardíacas, por medio de dispositivos de asistencia ventricular izquierda, desfibriladores implantables y resincronización cardíaca con marcapasos. Incluso un comprimido diario de ácido acetilsalicílico tiene efectos terapéuticos beneficiosos.

La continuidad de esta tendencia positiva constituye un desafío, especialmente ante el aumento de la longevidad de la generación del *baby boom* (que hará que, en torno al 2050, se duplique el número de personas de más de 65 años), la «epidemia de obesidad» y otros factores. Cada vez en mayor medida, los nuevos avances terapéuticos dependerán del conocimiento de los determinantes genéticos de la ateroesclerosis coronaria y la CI. Por ejemplo, la observación de que el IM afecta solo a una fracción de personas con enfermedad coronaria indica que el control de los factores de riesgo de ateroesclerosis constituye solo una parte del problema. Así, el riesgo de IM, pero no el de ateroesclerosis coronaria, se asocia a variantes genéticas que modifican el metabolismo de los leucotrienos B4.

Patogenia. **La causa predominante de los síndromes de CI es la perfusión coronaria insuficiente en relación con la demanda miocárdica. En la gran mayoría de los casos, esta se debe a estrechamiento ateroesclerótico progresivo crónico de las arterias coronarias epicárdicas y a niveles variables superpuestos de cambio en la placa, trombosis y vasoespasmo.** A continuación se tratan cada uno de los elementos implicados y sus interacciones.

Oclusión vascular crónica. Más del 90% de los pacientes con CI padecen ateroesclerosis, que afecta a una o más de las arterias coronarias epicárdicas (v. capítulo 11). Las manifestaciones clínicas de la ateroesclerosis coronaria suelen deberse a un estrechamiento progresivo de la luz, que desemboca en estenosis (obstrucciones «fijas») o a erosión o rotura aguda de la placa con trombosis, todas las cuales afectan al flujo sanguíneo. Una lesión fija que obstruye más del 75% del área transversal vascular supone un grado significativo de enfermedad arterial coronaria. Este valor suele ser el umbral de la isquemia sintomática precipitada por el ejercicio (cuya manifestación típica es la angina). Con este grado de obstrucción, la vasodilatación arterial coronaria compensatoria ya no resulta suficiente para satisfacer los incrementos, incluso menores, de la demanda miocárdica. La obstrucción del 90% del área transversal de la luz puede generar un flujo sanguíneo coronario inadecuado, aun en reposo. La isquemia miocárdica progresiva inducida por oclusiones de desarrollo lento estimula la formación de vasos colaterales con el tiempo, lo que a veces protege de la isquemia miocárdica y el infarto y mitiga los efectos de las estenosis de alto grado.

Aunque es posible que resulte afectado solo un vaso coronario epicárdico, es frecuente que dos o tres (DAI, CxI y ACD) se vean implicados en la ateroesclerosis obstructiva. Las placas clínicamente significativas pueden localizarse en cualquier punto del curso de los vasos, sobre todo de la ACD, aunque tienden a ser predominantes en los primeros centímetros de la DAI y la CxI. A veces también resultan afectadas las ramificaciones epicárdicas principales (es decir, las ramas diagonales de la DAI, las marginales obtusas de la CxI o la rama descendente posterior de la ACD), mientras que la ateroesclerosis de las ramas intramurales (penetrantes) es inhabitual.

Cambio agudo en la placa. El riesgo de desarrollo individual de CI clínicamente importante depende en parte del número, la distribución, la estructura y el grado de obstrucción de las placas ateromatosas. Sin embargo, la diversidad de manifestaciones clínicas de la CI no puede explicarse solo en virtud de la carga de enfermedad. Ello se cumple especialmente en el caso de los llamados síndromes coronarios agudos, es decir, angina inestable, IM agudo y muerte súbita. Estos síndromes comienzan de forma característica con una conversión impredecible y brusca de una placa ateroesclerótica estable en una lesión aterotrombótica inestable, potencialmente mortal por rotura, erosión superficial, ulceración, fisura o hemorragia profunda (v. capítulo 11). En la mayoría de los casos, los cambios en la placa (habitualmente asociados a inflamación intralesional) precipitan la formación de un trombo superpuesto que obstruye parcial o completamente la arteria.

Consecuencias de la isquemia miocárdica. La característica común de los síndromes coronarios agudos es la isquemia miocárdica anterógrada.

- La *angina estable* es consecuencia de aumentos de la demanda de oxígeno miocárdico, que superan la capacidad de las arterias coronarias estenosadas para incrementar el aporte de oxígeno. No suele asociarse a rotura de placa.
- La *angina inestable* es provocada por una rotura de la placa, generadora de trombosis y vasoconstricción, y ocasiona reducciones, importantes pero transitorias, del flujo coronario. En algunos casos se producen microinfartos distales a las placas rotas provocadas por tromboémbolos.
- El *infarto de miocardio (IM)* es a menudo consecuencia de un cambio agudo en la placa que provoca una brusca oclusión trombótica, con ulterior necrosis miocárdica.
- La *muerte súbita cardíaca* puede ser provocada por isquemia miocárdica regional, causante de una arritmia ventricular mortal.

Cada uno de estos importantes síndromes es analizado con detalle a continuación, examinando sus relevantes consecuencias miocárdicas.

Angina de pecho

La angina de pecho se caracteriza por ataques paroxísticos, y habitualmente repetidos, de molestia subesternal o precordial, causados por una isquemia miocárdica transitoria (de 15 s a 15 min), insuficiente para provocar necrosis de los miocitos. Es probable que el dolor en sí mismo sea consecuencia de la liberación, inducida por la isquemia, de adenosina, bradicinina y otras moléculas que estimulan los nervios aferentes simpáticos y vagales. Existen tres patrones solapados de angina de pecho, provocados por combinaciones variables de perfusión reducida, demanda aumentada y patología arterial coronaria. Es importante reseñar que no todos los episodios isquémicos son percibidos por los pacientes. La isquemia silente es particularmente frecuente en la población geriátrica y en casos de neuropatía diabética.

- La *angina estable (típica)* es la forma más común de este trastorno. *Es causada por desequilibrios de la perfusión coronaria*

(debido a ateroesclerosis coronaria estenosante crónica) en relación con la demanda del miocardio, como los producidos por actividad física, excitación emocional o estrés psicológico. La angina de pecho típica se describe, en términos variables, como sensación de presión profunda, más localizada, oprimente o urente (como la de la indigestión), pero rara vez se define como dolor. Suele aliviarse con reposo (disminución de la demanda) o administración de vasodilatadores, como nitroglicerina o antagonistas del calcio (que aumentan la perfusión).
- *La angina variante de Prinzmetal es una forma infrecuente de isquemia miocárdica, causada por espasmo arterial coronario.* Aunque las personas que padecen esta angina pueden presentar una ateroesclerosis coronaria significativa, los ataques anginosos no están relacionados con la actividad física, la frecuencia cardíaca o la presión arterial. La angina de Prinzmetal suele responder de inmediato a los vasodilatadores.
- El *término angina inestable o progresiva* hace referencia al *patrón de angina o molestia torácica de frecuencia creciente, prolongada (> 20 min) o intensa, descrita como dolor manifiesto, precipitado por niveles progresivamente menores de actividad física o que incluso se presenta en reposo.* En la mayoría de los pacientes, la angina inestable es causada por rotura de una placa ateroesclerótica con trombosis parcial superpuesta y, posiblemente, embolización o vasoespasmo (o ambos). Alrededor de la mitad de los pacientes afectados presentan evidencia de necrosis miocárdica; en otros, el IM agudo puede ser inminente.

Infarto de miocardio

El infarto de miocardio, llamado también «ataque cardíaco», es la muerte del músculo del corazón por una isquemia grave prolongada. En EE. UU., aproximadamente 1,5 millones de personas al año sufren un IM.

Incidencia y factores de riesgo. El IM se puede producir prácticamente a cualquier edad. Casi el 10% de los IM afectan a personas de menos de 40 años, y el 45% se producen en menores de 65 años. No obstante, la frecuencia del IM aumenta de manera progresiva con la edad. Asimismo, su incidencia presenta una importante correlación con la predisposición genética y conductual a padecer ateroesclerosis. Blancos y negros se afectan con la misma frecuencia. En la mediana edad, los hombres están expuestos a mayor riesgo relativo de IM, mientras que las mujeres generalmente están protegidas contra él durante su edad reproductiva. Sin embargo, la menor producción de estrógenos posmenopáusica se suele asociar a EAC acelerada, y la CI es la causa de muerte más común en mujeres de edad avanzada. Desafortunadamente, el tratamiento hormonal sustitutivo no ha mostrado efecto protector alguno y, de hecho, en algunos casos es perjudicial.

Patogenia

Oclusión arterial coronaria. En la mayoría de los IM suele darse la siguiente secuencia de episodios (v. capítulo 11 para más detalles):

- Una placa ateromatosa en una arteria coronaria sufre un cambio agudo consistente en hemorragia intraplaca, erosión o ulceración, o rotura o fisura.
- Cuando son expuestas al colágeno endotelial y al contenido de la placa necrótica, las plaquetas se adhieren, se activan y liberan su contenido granular, agregándose para formar microtrombos.
- El vasoespasmo es estimulado por mediadores liberados por las plaquetas.
- El factor tisular activa la vía de la coagulación, incorporándose al trombo.
- En un plazo de minutos, el trombo puede expandirse hasta ocluir por completo la luz vascular.

Diversas evidencias convincentes de esta secuencia proceden de: 1) estudios de autopsia de pacientes fallecidos por IM agudo; 2) estudios angiográficos que muestran una alta frecuencia de oclusión trombótica inmediatamente después de un IM; 3) elevadas tasas de éxito de la revascularización coronaria después de un IM (por trombólisis, angioplastia, colocación de endoprótesis y cirugía), y 4) constatación de lesiones residuales por rotura de una placa ateroesclerótica mediante angiografía después de trombólisis. La angiografía coronaria realizada 4 h después del inicio del IM identifica trombosis coronaria en casi el 90% de los casos. Sin embargo, después de entre 12 y 24 h, la trombosis solo se detecta mediante esta técnica en un 60% de las intervenciones, lo que indica resolución por fibrinólisis, relajación del espasmo o ambos.

En aproximadamente un 10% de los casos, el IM transmural tiene lugar en ausencia de aterotrombosis coronaria típica. En tales situaciones, es posible que los responsables de la disminución del flujo sanguíneo coronario sean otros mecanismos, como:

- *Vasoespasmo* con o sin ateroesclerosis coronaria, tal vez en asociación con agregación plaquetaria o debido a consumo de drogas (p. ej., cocaína o efedrina).
- *Émbolos* procedentes de la aurícula izquierda en asociación con fibrilación auricular, trombo mural izquierdo, vegetaciones de endocarditis infecciosa o material protésico intracardíaco; o *émbolos paradójicos,* procedentes del lado derecho del corazón o las venas periféricas, atravesando un agujero oval persistente y pasando a las arterias coronarias.
- *Isquemia sin ateroesclerosis y trombosis coronaria detectables o significativas,* que puede ser causada por trastornos de los pequeños vasos coronarios intramurales (p. ej., vasculitis), anomalías hematológicas (p. ej., drepanocitosis), depósito de amiloide en las paredes vasculares, disección vascular, hipertrofia significativa (p. ej., por estenosis aórtica), presión arterial sistémica reducida (p. ej., por shock). o «protección» del miocardio inadecuada durante la cirugía cardíaca.

Respuesta miocárdica. **La obstrucción arterial coronaria reduce el flujo sanguíneo a una región del miocardio (fig. 12-9), provocando isquemia, rápida disfunción del miocardio y, en última instancia, con afectación vascular prolongada, muerte de los miocitos.** La región anatómica irrigada por esa arteria se designa como *región de riesgo.* El desenlace depende predominantemente de la magnitud y la duración de la ausencia de flujo (fig. 12-10).

La primera consecuencia bioquímica de la isquemia miocárdica es la suspensión del metabolismo aeróbico en unos segundos, lo que determina la producción inadecuada de fosfatos de alta energía (p. ej., fosfato de creatina y trifosfato de adenosina) y la acumulación de metabolitos potencialmente nocivos (p. ej., ácido láctico) (v. fig. 12-10*A*). Dada la elevada dependencia de la función miocárdica del oxígeno y los nutrientes, la contractilidad del miocardio cesa en 1 min aproximadamente desde el inicio de la isquemia grave. En realidad, dicha pérdida de función precipita la insuficiencia cardíaca mucho antes de que se produzca la muerte de los miocitos.

Como se detalla en el capítulo 2, los cambios ultraestructurales (tales como relajación miofibrilar, disminución del glu-



Figura 12-9 Angiografía *post mortem* que muestra la cara posterior del corazón de un paciente fallecido durante la evolución de un infarto agudo de miocardio; se observan oclusión total de la arteria coronaria derecha distal por un trombo agudo *(flecha)* y una amplia zona de hipoperfusión miocárdica que comprende los ventrículos izquierdo y derecho posteriores, como indican las *puntas de flecha*, con ausencia casi completa de llenado de capilares. El corazón fue fijado por perfusión arterial coronaria con glutaraldehído y lavado con salicilato de metilo, con ulterior inyección intracoronaria de polímero de silicona (amarillo). (Fotografía por cortesía de Lewis L. Lainey. Reproducido con autorización a partir de Schoen FJ: Interventional and Surgical Cardiovascular Pathology: Clinical Correlations and Basic Principles. Philadelphia, WB Saunders, 1989, p. 60.)

Tabla 12-4 Tiempo aproximado de inicio de los episodios clave en miocitos cardíacos isquémicos

Característica	Tiempo
Inicio de la reducción de ATP	Segundos
Pérdida de contractilidad	< 2 min
ATP reducido	
al 50% de lo normal	10 min
al 10% de los normal	40 min
Lesión celular irreversible	20-40 min
Lesión microvascular	> 1 h

ATP, trifosfato de adenosina.

cógeno o edema celular y mitocondrial) también se producen en un plazo de unos minutos desde el comienzo de la isquemia. Sin embargo, estas primeras manifestaciones de lesión isquémica son potencialmente reversibles. De hecho, la evidencia experimental y clínica muestra que solo la isquemia grave (flujo sanguíneo del 10% o menos respecto a los valores normales), de entre 20 y 30 min o más de duración, provoca daño irreversible (necrosis) a los miocitos cardíacos. Este retraso en el inicio de la lesión miocárdica permanente sirve de base para un diagnóstico rápido de IM agudo, a fin de permitir una intervención coronaria precoz y establecer la reperfusión y la recuperación de la mayor cantidad de miocardio «de riesgo» que sea posible.

El primer rasgo detectable de necrosis miocítica es la pérdida de integridad de la membrana del sarcolema, que permite que las macromoléculas extracelulares pasen al intersticio cardíaco y, en último término, a la microvasculatura y los vasos linfáticos. Este escape de proteínas miocárdicas intracelulares a la circulación constituye la base de las pruebas sanguíneas, que detectan de manera sensible el daño irreversible a los miocitos, y resulta importante para el tratamiento del IM (v. más adelante). Con isquemia grave prolongada, la lesión de la microvasculatura sucede a la de los miocitos cardíacos. La progresión temporal de estos episodios se resume en la tabla 12-4.

Por su parte, la evolución de la necrosis isquémica en el miocardio se expone en la figura 12-11. Debido al patrón de perfusión miocárdica del epicardio al endocardio, la isquemia es más prolongada en el subendocardio, por lo que la lesión irreversible de los miocitos isquémicos se produce primero en la zona subendocárdica. Con una isquemia más extendida, un *frente de onda* de muerte celular se desplaza por el miocardio para englobar progresivamente la mayor parte del grosor transmural y la amplitud de la zona isquémica. La localización, el tamaño y los rasgos morfológicos específicos de un IM agudo dependen de:

- La localización, la gravedad y la velocidad de desarrollo de las obstrucciones coronarias debidas a ateroesclerosis y trombosis.

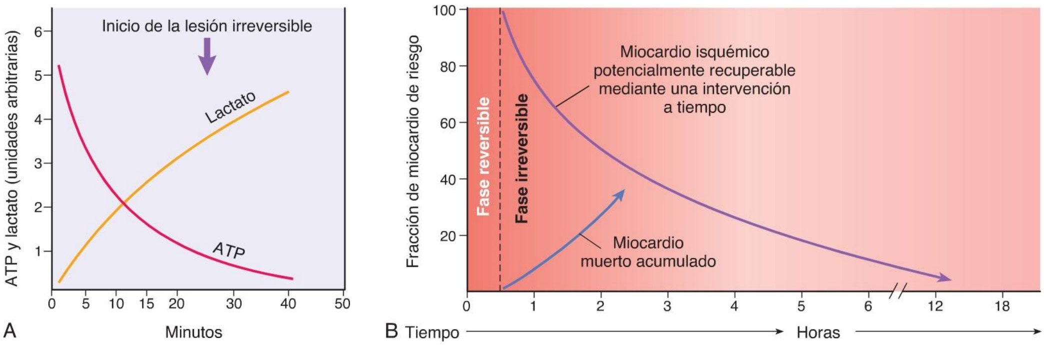


Figura 12-10 Secuencia temporal de hallazgos bioquímicos iniciales y evolución de la necrosis tras el inicio de una isquemia miocárdica grave. **A.** Los cambios iniciales comprenden disminución de trifosfato de adenosina (ATP) y acumulación de lactato. **B.** Durante unos 30 min después del comienzo incluso de la isquemia más intensa, la lesión miocárdica es potencialmente reversible. Después, se registra reducción progresiva de viabilidad, que culmina en 6-12 h. Los beneficios de la reperfusión son mayores cuando esta es temprana, y disminuyen progresivamente a medida que se retrasa. (Modificado con autorización de Antman E: Acute myocardial infarction. In Braunwald E, et al [eds]: Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine, 6th ed. Philadelphia, WB Saunders, 2001, pp 1114-1231.)

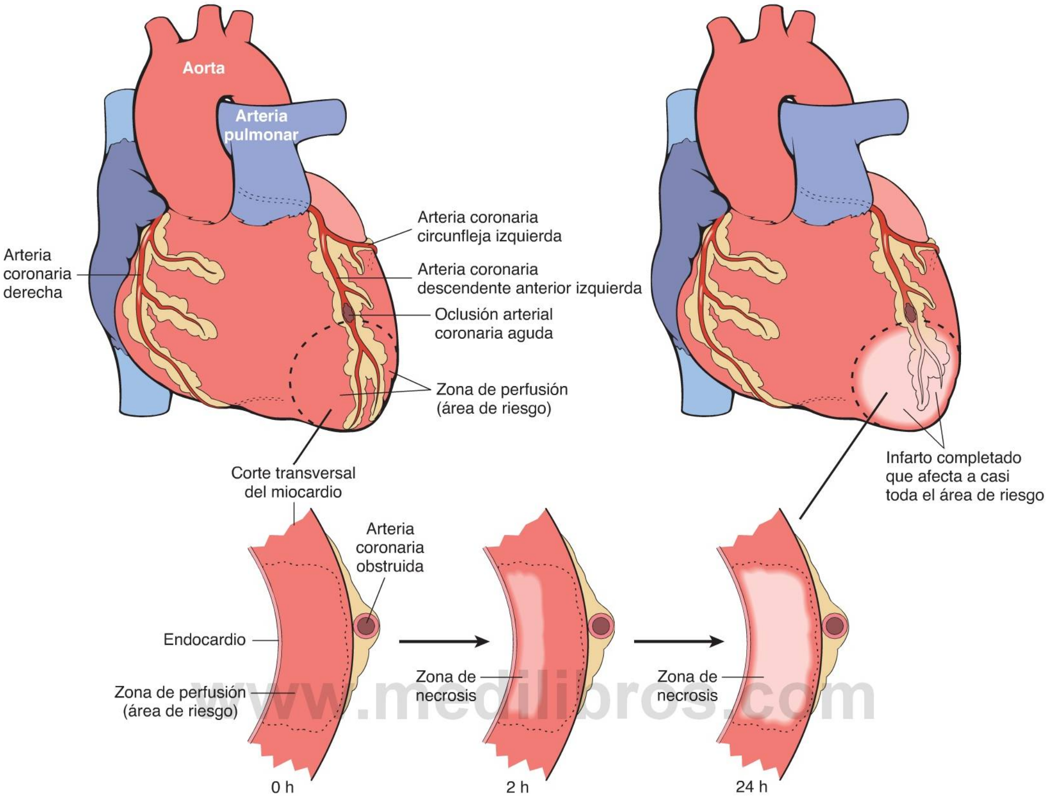


Figura 12-11 Progresión de la necrosis miocárdica tras la oclusión arterial coronaria. La necrosis comienza en una región reducida del miocardio bajo la superficie endocárdica, en el centro de la zona isquémica. El área que depende del vaso de perfusión ocluido es el miocardio «de riesgo» *(sombreado).* Se aprecia que una zona muy estrecha del miocardio, inmediatamente por debajo del endocardio, queda preservada de necrosis al poder ser oxigenada por difusión desde el ventrículo.

- El tamaño del lecho vascular perfundido por los vasos obstruidos.
- La duración de la oclusión.
- Las necesidades metabólicas y de oxígeno del miocardio de riesgo.
- El alcance de los vasos sanguíneos colaterales.
- La presencia, la localización y la gravedad del espasmo arterial coronario.
- Otros factores, como la frecuencia y el ritmo cardíacos y la oxigenación de la sangre.

La necrosis afecta aproximadamente a la mitad del grosor del miocardio en 2 o 3 h desde el comienzo de la isquemia grave, y suele ser transmural en 6 h. Sin embargo, en casos en los que la isquemia subletal induce una circulación colateral coronaria bien desarrollada, la progresión de la necrosis puede seguir una evolución más prolongada (12 h o más).

El conocimiento de las áreas del miocardio perfundidas por las arterias coronarias mayores permite correlacionar las obstrucciones vasculares específicas con las correspondientes áreas infartadas en el miocardio. Habitualmente, la rama DAI de la arteria coronaria izquierda irriga la mayor parte de la punta del corazón, la pared anterior del ventrículo izquierdo y los dos tercios anteriores del tabique interventricular. Por convención, la arteria coronaria (sea la ACD o la CxI) que irriga el tercio posterior del tabique se denomina «dominante» (aunque la DAI y la CxI colectivamente irrigan la mayor parte del miocardio ventricular izquierdo). En una *circulación dominante derecha* (presente en aproximadamente el 80% de las personas), la ACD irriga toda la pared libre ventricular derecha, la pared posterobasal del ventrículo izquierdo y el tercio posterior del tabique interventricular, en tanto que la CxI generalmente perfunde solo la pared lateral del ventrículo izquierdo. Por consiguiente, las oclusiones de la ACD pueden inducir lesión del ventrículo izquierdo. Aunque la mayoría de los corazones presentan numerosas anastomosis (circulación colateral), lo normal es que sea relativamente poca la sangre que pasa a través de ellas. Sin embargo, cuando una arteria coronaria se estrecha de manera progresiva con el tiempo, la sangre fluye por las colaterales de la circulación de alta presión a la de baja presión, haciendo que los conductos se hagan mayores. Con esta dilatación y este crecimiento progresivos de las colaterales, estimulados por la isquemia, se aporta flujo de sangre a áreas del miocardio que, de otro modo, se verían privadas de una perfusión adecuada. De hecho, en un contexto de colateralización extensa, los territorios de perfusión endocárdica normales están a veces tan expandidos que la oclusión subsiguiente induce infarto en distribuciones paradójicas.

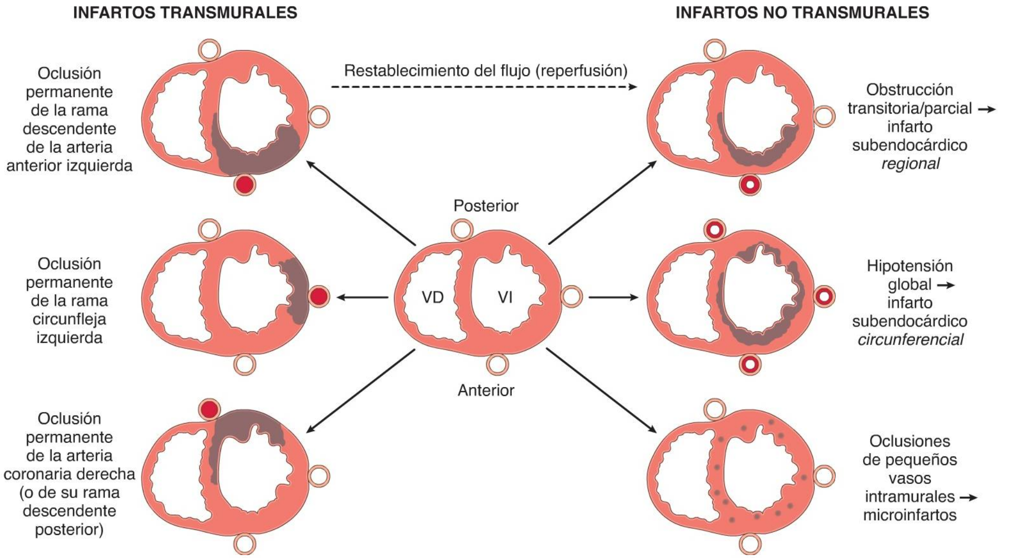


Figura 12-12 La distribución de la necrosis isquémica miocárdica se correlaciona con la localización y la naturaleza de la perfusión reducida. *Izquierda,* posiciones de los infartos agudos transmurales debidos a oclusiones de las arterias coronarias principales; *de arriba abajo*, arterias descendente anterior izquierda, circunfleja izquierda y coronaria derecha. *Derecha,* tipos de infartos provocados por una oclusión parcial o transitoria, hipotensión global u oclusiones de pequeños vasos intramurales.

Patrones de infarto. La distribución de la necrosis del miocardio se correlaciona con la localización y la causa de la perfusión reducida (fig. 12-12).

- *Infarto transmural.* Los infartos de miocardio causados por oclusión de un vaso epicárdico (en ausencia de intervención terapéutica) son de manera característica transmurales, es decir, que la necrosis se produce en prácticamente todo el grosor de la pared ventricular en la distribución coronaria afectada. Este patrón de infarto suele asociarse a una combinación de ateroesclerosis coronaria crónica, cambio agudo en la placa y trombosis superpuesta (analizados previamente).
- *Infarto subendocárdico (no transmural).* Considerando que la zona subendocárdica es normalmente la menos perfundida del miocardio, es también el área más vulnerable a cualquier posible disminución del flujo de sangre. Un infarto subendocárdico, que suele afectar aproximadamente al tercio interno de la pared ventricular, puede producirse por rotura de la placa seguida de un trombo coronario que se lisa (terapéuticamente o de modo espontáneo), antes de que la necrosis miocárdica se extienda a todo el grosor de la pared. Este tipo de infartos también se debe en ocasiones a reducción intensa y prolongada de la presión arterial sistémica, como sucede en el shock superpuesto a estenosis coronaria crónica, que, de otro modo, no lo sería. En los infartos subendocárdicos que se producen por hipotensión global, la lesión miocárdica suele ser circunferencial, en vez de limitarse a la distribución de una única arteria coronaria mayor.
- *Microinfarto multifocal.* Este patrón se observa cuando hay una patología que afecta solo a vasos intramurales menores. Ello sucede en un contexto de microembolización, vasculitis o espasmo vascular, por ejemplo, debidos a catecolaminas endógenas (adrenalina) o drogas (cocaína o efedrina). Las concentraciones elevadas de catecolaminas también incrementan la frecuencia cardíaca y la contractilidad miocárdica, exacerbando la isquemia causada por el vasoespasmo. Las consecuencias de dicho vasoespasmo pueden ser muerte súbita cardíaca (generalmente por una arritmia mortal) o una miocardiopatía dilatada isquémica, denominada *miocardiopatía de takotsubo* (o «síndrome del corazón roto», como consecuencia de su asociación al estrés emocional).

Debido a los cambios electrocardiográficos característicos resultantes de la isquemia o la necrosis miocárdica en varias distribuciones, en ocasiones el infarto transmural se designa como «infarto de miocardio con elevación del segmento ST» (IMEST) y el subendocárdico como «infarto de miocardio sin elevación del segmento ST» (IMSEST). Dependiendo del alcance y la localización de la afectación vascular, los microinfartos pueden mostrar cambios inespecíficos o incluso ser electrocardiográficamente silentes.

MORFOLOGÍA

La evolución temporal de los cambios morfológicos en el IM agudo y su posterior cicatrización se resumen en la tabla 12-5.

Casi todos los infartos transmurales afectan al menos a una porción del ventrículo izquierdo (incluidos la pared libre y el tabique interventricular) y engloban casi toda la zona de perfusión de la arteria coronaria ocluida, excepto un estrecho borde (aproximadamente de 0,1 mm) de miocardio subendocárdico que se conserva por la difusión de oxígeno y nutrientes desde la luz ventricular.

Entre el 15 y el 30% de los IM causados por obstrucción coronaria derecha se extienden desde la pared libre posterior de la porción septal del ventrículo izquierdo a la pared ventricular derecha adyacente. El infarto aislado del ventrículo derecho es raro (solo del 1 al 3% de los casos), al igual que sucede con los infartos auriculares.

Tabla 12-5 Evolución de los cambios morfológicos en el infarto de miocardio

Tiempo	Características macroscópicas	Al microscopio óptico	Al microscopio electrónico
Lesión reversible			
0-0,5 h	Ninguna	Ninguna	Relajación de miofibrillas; reducción de glucógeno; edema mitocondrial
Lesión irreversible			
0,5-4 h	Ninguna	Habitualmente ninguna; ondulación variable de fibras en el borde	Rotura del sarcolema; densidades amorfas mitocondriales
4-12 h	Moteado oscuro (ocasional)	Necrosis por coagulación temprana; edema; hemorragia	
12-24 h	Moteado oscuro	Necrosis por coagulación en curso; picnosis de núcleos; hipereosinofilia de los miocitos; necrosis con bandas de contracción marginales; infiltrado neutrófilo temprano	
1-3 días	Moteado con centro del infarto de color amarillo tostado	Necrosis por coagulación, con pérdida de núcleos y estriaciones; brusco infiltrado intersticial de neutrófilos	
3-7 días	Borde hiperémico; ablandamiento del área de color amarillo tostado central	Comienzo de la desintegración de las miofibrillas muertas, con destrucción de neutrófilos; fagocitosis temprana de células muertas a cargo de macrófagos en los bordes del infarto	
7-10 días	Máximo nivel del área de color amarillo tostado blanda, con bordes de color rojo tostado deprimidos	Fagocitosis bien desarrollada de células muertas; tejido de granulación en los bordes	
10-14 días	Bordes deprimidos del infarto de color rojo grisáceo	Tejido de granulación bien establecido con nuevos vasos sanguíneos y depósito de colágeno	
2-8 semanas	Cicatriz gris blanquecina, progresiva desde los bordes hasta el centro del infarto	Aumento del depósito de colágeno, con celularidad reducida	
$>$ 2 meses	Cicatrización completa	Cicatriz colágena densa	

Las frecuencias de afectación de cada uno de los tres troncos arteriales principales y los correspondientes sitios de lesión miocárdica que desemboca en infarto (en un corazón dominante derecho típico) son los siguientes (v. fig. 12-12*A*):

- Arteria coronaria descendente anterior izquierda (del 40 al 50%): infartos que afectan a la pared anterior del ventrículo izquierdo cerca de la punta, la porción anterior del tabique interventricular y la punta, en sentido circunferencial.
- Arteria coronaria derecha (del 30 al 40%): infartos que afectan a la pared inferior/posterior del ventrículo izquierdo, la porción posterior del tabique interventricular y la pared libre ventricular derecha inferior/posterior, en algunos casos.
- Arteria coronaria circunfleja izquierda (del 15 al 20%): infartos que afectan a la pared lateral del ventrículo izquierdo, excepto en la punta.

A veces también se encuentran otras localizaciones de lesiones arteriales coronarias críticas, como la arteria coronaria principal izquierda, las ramas secundarias (diagonales) de la arteria coronaria descendente anterior izquierda o las ramas marginales de la arteria circunfleja izquierda.

El aspecto macro- y microscópico de un infarto depende de la duración de la supervivencia del paciente. Las áreas lesionadas sufren una secuencia progresiva de cambios morfológicos que implican necrosis coagulativa isquémica típica (el mecanismo predominante de muerte celular en el IM, aunque también pueden intervenir las apoptosis), seguida de inflamación y reparación que se asemejan sensiblemente a las respuestas a la lesión en otros tejidos.

La identificación morfológica precoz del IM agudo resulta a menudo compleja, particularmente cuando la muerte sobreviene a las pocas horas del inicio de los síntomas. Los IM de menos de 12 h de evolución no suelen ser aparentes en la exploración macroscópica. Sin embargo, si el infarto precede a la muerte en 2 o 3 h, es posible destacar el área de necrosis mediante inmersión de cortes de tejido en una solución de **cloruro de trifeniltetrazolio.** Esta tinción histoquímica macroscópica aporta un color rojo ladrillo al miocardio intacto no infartado allí donde la actividad de la lactato deshidrogenasa queda preservada. Dado que las deshidrogenasas atraviesan las membranas dañadas de las células muertas, el infarto aparece como un área clara no teñida (fig. 12-13). Entre 12 y 24 h después del infarto, este se suele identificar macroscópicamente como un área con cambio de coloración a rojizo-azulado, por la sangre atrapada y estancada.

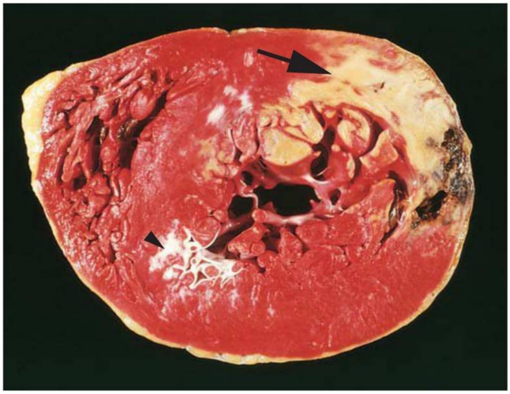


Figura 12-13 Infarto agudo de miocardio, predominantemente del ventrículo izquierdo posterolateral, caracterizado desde un punto de vista histoquímico por la ausencia de tinción con cloruro de trifeniltetrazolio en las áreas de necrosis *(flecha).* La falta de tinción se debe a pérdida de lactato deshidrogenasa tras la muerte celular. Se observan hemorragia miocárdica en un borde del infarto asociada a rotura cardíaca y una cicatriz anterior *(punta de flecha),* indicativa de un antiguo infarto. La muestra está orientada con la pared posterior en la parte superior.

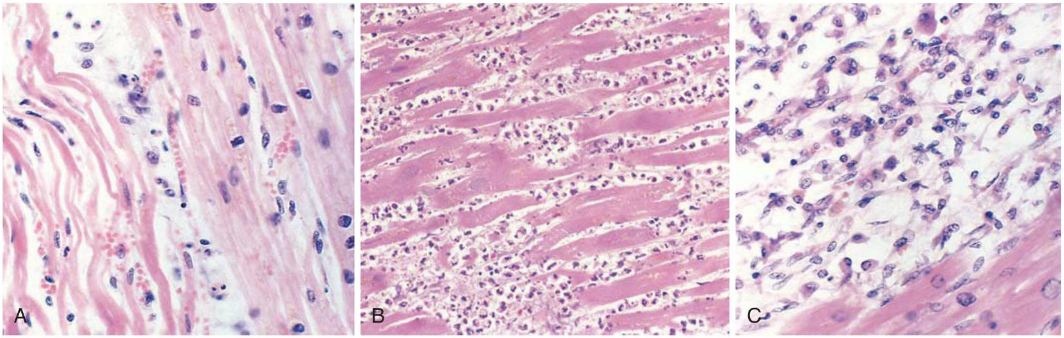
A continuación, la zona infartada se torna gradualmente mejor definida, de color pardo amarillento y blanda. Después de entre 10 días y 2 semanas, el infarto queda bordeado por una zona hiperémica de tejido de granulación muy vascularizado. A lo largo de las semanas siguientes, en la región lesionada, se forma una cicatriz fibrosa.

Los cambios histopatológicos siguen también una secuencia bastante predecible (fig. 12-14). Las alteraciones típicas de necrosis coagulativa se hacen detectables en las primeras 6-12 h. En la periferia del infarto puede haber «fibras onduladas». Estos cambios probablemente son consecuencia de las tracciones sistólicas forzadas de las fibras viables sobre las fibras muertas no contráctiles inmediatamente adyacentes, que causan estiramientos y pliegues. Un cambio isquémico subletal adicional se observa en ocasiones en los bordes de los infartos: se trata de la llamada vacuolización de miocitos o **miocitólisis,** que refleja acumulaciones intracelulares de sal y agua en el retículo sarcoplásmico. El músculo necrótico produce una inflamación aguda (más patente entre los días 1 y 3). A continuación, los macrófagos eliminan los miocitos necróticos (más perceptibles entre los días 3 y 7) y la zona lesionada es progresivamente reemplazada por tejido de granulación altamente vascularizado (más manifiesto tras 1 o 2 semanas). A medida que la cicatrización progresa, este es sustituido por tejido fibroso. En la mayoría de los casos, la cicatrización está lo suficientemente avanzada hacia el final de la sexta semana, aunque la eficacia de la reparación depende del tamaño de la lesión original, así como del estado metabólico e inflamatorio del anfitrión.

Considerando que la cicatrización requiere la participación de células inflamatorias, la inmunodepresión (p. ej., por esteroides) puede atenuar la intensidad de la respuesta de dicha cicatrización. Además, la aportación de células inflamatorias al lugar de la necrosis hace necesario que la vasculatura esté intacta. Dado que a menudo solo sobreviven los vasos sanguíneos del borde del infarto, es característico que la cicatrización se produzca de los bordes hacia el centro. Por consiguiente, los infartos grandes no cicatrizan tan rápido ni de forma tan completa como los pequeños. Un infarto en fase de curación puede presentar un aspecto no uniforme, con la cicatrización más avanzada en la periferia. Una vez que la lesión ha cicatrizado del todo, es imposible determinar su antigüedad (lo que implica que una cicatriz fibrosa densa de 8 semanas y otra de un infarto registrado hace 10 años tienen un aspecto prácticamente idéntico).

A continuación se analizan los cambios derivados de las intervenciones que limitan el tamaño del infarto, preservando el miocardio aún no necrótico.

Modificación del infarto mediante reperfusión. **La reperfusión es el restablecimiento del flujo sanguíneo en el miocardio isquémico amenazado por un infarto. Su objetivo es preservar el músculo cardíaco expuesto a riesgo y limitar las dimensiones del infarto.** El axioma aplicado en cardiología «el tiempo es miocardio» refleja la imperiosa necesidad de intervenir de inmediato una vez que se ha diagnosticado un infarto en curso. El pronóstico del paciente empeora con rapidez a medida que el infarto se extiende. La reperfusión no solo mejora la supervivencia a corto y largo plazo, sino que repercute en la función miocárdica a corto y largo plazo. Así pues, la pronta reperfusión es el objetivo principal del tratamiento de los pacientes con IM. El proceso puede llevarse a cabo mediante diversas intervenciones coronarias, como trombólisis, angioplastia, colocación de endoprótesis o cirugía de injerto de derivación arterial coronaria (IDAC). El objetivo de todas ellas es disolver, alterar mecánicamente o puentear la lesión que ha precipitado el infarto agudo. Los beneficios de la reperfusión se correlacionan con: 1) la rapidez del restablecimiento



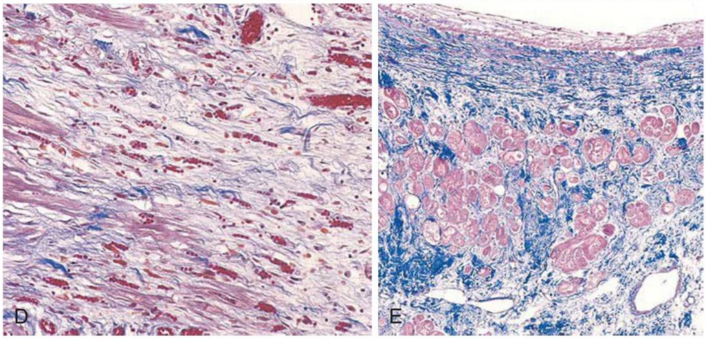


Figura 12-14 Características microscópicas del infarto de miocardio y su reparación. **A.** Infarto de 1 día de evolución que muestra necrosis coagulativa y fibras onduladas (alargadas y estrechas, en comparación con las fibras normales adyacentes, *a la derecha*). Los espacios ensanchados entre las fibras muertas contienen líquido de edema y neutrófilos dispersos. **B.** Infiltrado denso por leucocitos polimorfonucleares en un infarto de miocardio de 3 o 4 días de evolución. **C.** Eliminación de miocitos necróticos por parte de los fagocitos (a los 7-10 días). **D.** Tejido de granulación caracterizado por colágeno laxo y abundantes capilares. **E.** Infarto de miocardio cicatrizado en el que el tejido necrótico ha sido reemplazado por una cicatriz colagenosa densa. Las células musculares cardíacas residuales exhiben signos de hipertrofia compensatoria.

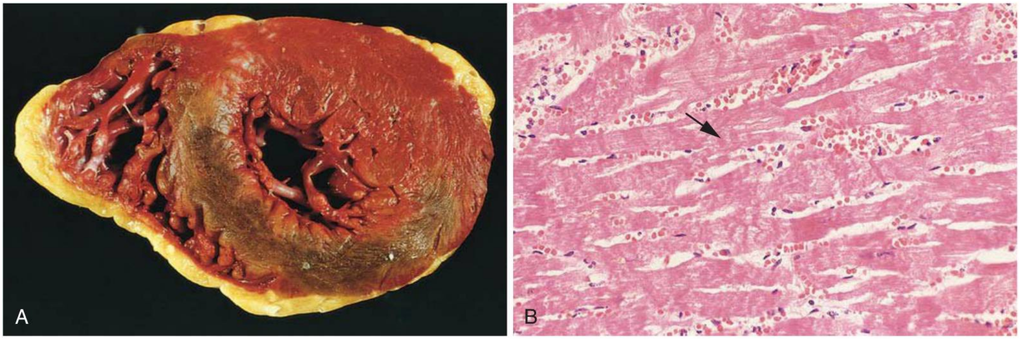


Figura 12-15 Consecuencias de la isquemia miocárdica seguida de reperfusión. Aspectos macroscópico **(A)** y microscópico **(B)** del miocardio modificado por reperfusión. **A.** Infarto agudo de miocardio de la pared anterior, grande y densamente hemorrágico, en un paciente con trombo en la arteria descendente anterior izquierda tratado con estreptocinasa, un fibrinolítico (corte cardíaco teñido con cloruro de trifeniltetrazolio). Muestra orientada con la pared posterior en la parte superior. **B.** Necrosis miocárdica con hemorragia y bandas de contracción, visibles como bandas oscuras que se extienden sobre varias miofibras *(flecha).*

del flujo sanguíneo coronario (las primeras 3 o 4 h tras la obstrucción son esenciales), y 2) el alcance de la restauración del flujo de sangre y de la corrección de la lesión causal subyacente. En realidad, la trombólisis puede eliminar un trombo que ocluye una arteria coronaria, pero no altera la placa ateroesclerótica que da lugar al inicio de su formación. Por el contrario, la angioplastia coronaria transluminal percutánea (ACTP) con colocación de endoprótesis no solo elimina la oclusión trombótica, sino que atenúa asimismo parte de la obstrucción y la inestabilidad originales causadas por la rotura de la placa subyacente. El IDAC proporciona un nuevo conducto para que el flujo puentee el área de bloqueo vascular.

El aspecto característico del miocardio reperfundido se ilustra en la figura 12-15. Los infartos reperfundidos suelen ser hemorrágicos, ya que la vasculatura resulta dañada durante la isquemia y se produce hemorragia una vez restablecido el flujo. La exploración microscópica revela que los miocitos lesionados irreversiblemente muestran *bandas de contracción,* es decir, «franjas» intracelulares intensamente eosinófilas constituidas por sarcómeros de empaquetamiento compacto. Estas bandas son consecuencia del exceso de contracción de los sarcómeros cuando se reinstaura la perfusión, momento en el cual el interior de las células con membranas dañadas es expuesto a concentraciones elevadas de iones calcio procedentes del plasma. Así pues, *la reperfusión no solo preserva células lesionadas de manera reversible, sino que también altera la morfología de las lesionadas mortalmente.*

Los efectos de la reperfusión sobre la viabilidad y la función miocárdicas se tratan más adelante y se resumen en la figura 12-16. Aunque es claramente beneficiosa, la reperfusión desencadena en ocasiones complicaciones perjudiciales, tales como arritmias y daño superpuesto a la isquemia original, en lo que se ha dado en llamar *lesión por reperfusión.* Este término engloba diferentes formas de lesión que pueden desarrollarse después del restablecimiento del flujo en un miocardio «vulnerable», isquémico pero no irreversiblemente dañado (v. fig. 12-16*B*). Como se indicó en el capítulo 2, la lesión por reperfusión puede ser mediada por estrés oxidativo, sobrecarga de calcio y células inflamatorias reclutadas después de dicha reperfusión. La lesión microvascular inducida por ella no solo produce hemorragia, sino que también causa edema endotelial, que obstruye los capilares y puede restringir la

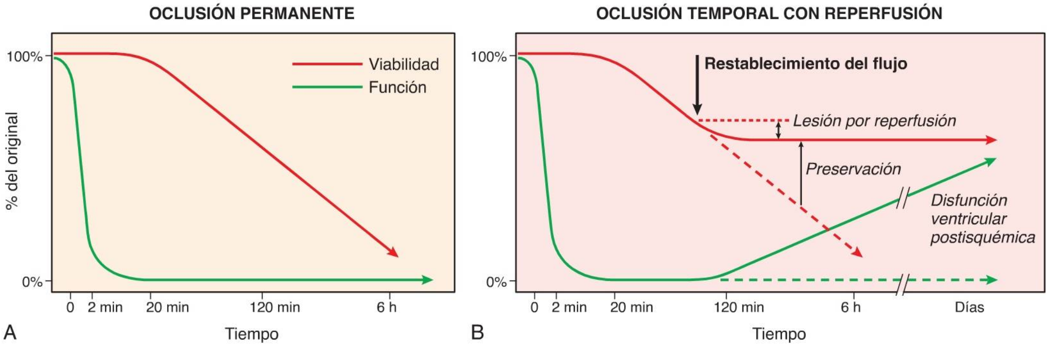


Figura 12-16 Efectos de la reperfusión sobre la viabilidad y la función miocárdicas. Después de la oclusión miocárdica, la función contráctil se pierde en 2 min y la viabilidad comienza a aminorarse a los 20 min. Si la perfusión no se restablece **(A),** casi todo el miocardio de la región afectada muere. **B.** Cuando el flujo se restaura, se evita cierto grado de necrosis, el miocardio se preserva y es posible recuperar al menos parte de la función. Cuanto más rápida es la reperfusión, mayor es el grado de preservación. Sin embargo, el proceso de reperfusión en sí puede inducir cierto nivel de lesión *(lesión por reperfusión),* por lo que la recuperación funcional del miocardio preservado se retrasa a veces entre horas y días (*disfunción ventricular postisquémica* o *aturdimiento*).

reperfusión de un miocardio en estado crítico (designado como *sin reflujo*). Aunque la significación clínica de la lesión por reperfusión miocárdica es objeto de debate, se estima que hasta el 50% (o más) del tamaño definitivo de un infarto puede atribuirse a sus efectos.

Las anomalías bioquímicas (y sus consecuencias funcionales) también persisten durante días o semanas en los miocitos reperfundidos. Se cree que estos cambios conforman el contexto de fondo de un fenómeno llamado *aturdimiento miocárdico,* un estado de insuficiencia cardíaca prolongada, inducida por isquemia a corto plazo, que suele remitir pasados varios días. El miocardio sometido a isquemia subletal crónica puede asimismo entrar en un estado de metabolismo y función reducidos denominado *hibernación*. La revascularización subsiguiente (p. ej., por cirugía de IDAC, angioplastia o colocación de endoprótesis) a menudo restaura la función normal del miocardio en hibernación.

Características clínicas. **El IM se diagnostica en virtud de los síntomas clínicos y mediante pruebas analíticas destinadas a detectar la presencia de proteínas miocárdicas en el plasma e identificación de cambios electrocardiográficos característicos.** Habitualmente, los pacientes con IM presentan dolor torácico prolongado (de más de 30 min), descrito como constrictivo, punzante u opresivo, asociado a pulso rápido y débil, y sudoración profusa (diaforesis); las náuseas y los vómitos son frecuentes y pueden indicar afectación del ventrículo posterior-inferior, con estimulación vagal secundaria. Otro síntoma común es la disnea, por deterioro de la contractilidad del miocardio isquémico, con los consiguientes congestión y edema. No obstante, en hasta un 25% de los pacientes el inicio es completamente asintomático (p. ej., en un contexto de neuropatía diabética), y la patología solo se descubre por cambios electrocardiográficos o pruebas analíticas que muestran evidencias de lesión miocárdicas (v. más adelante).

La evaluación analítica del IM se basa en la medición de las concentraciones sanguíneas de proteínas extravasadas de los miocitos irreversiblemente dañados. Las moléculas más útiles en este ámbito son las troponinas T e I cardíacas (TnTc y TnIc) y la fracción MB de la creatina cinasa (CK-MB) (fig. 12-17). El diagnóstico de lesión miocárdica se establece cuando las concentraciones sanguíneas de estos biomarcadores cardíacos son elevadas. La tasa de aparición de dichos marcadores en la circulación periférica depende de varios factores, como su localización intracelular y su peso molecular, el flujo sanguíneo y el drenaje linfático del área del infarto, y la velocidad de eliminación de la sangre del marcador.

Los biomarcadores más sensibles y específicos de daño miocárdico son las proteínas cardioespecíficas, en particular TnTc y TnIc (que regulan la contracción mediada por calcio del músculo cardíaco y esquelético). Normalmente, las *troponinas I* y *T* no son detectables en la circulación. Tras un IM, los niveles de ambas comienzan a elevarse a las 3-12 h. Las concentraciones de TnTc alcanzan su máximo entre las 12 y las 48 h, mientras que las de TnIc lo hacen a las 24 h. La *creatina cinasa* es una enzima expresada en cerebro, miocardio y músculo esquelético. Es un dímero compuesto por dos isoformas, designadas como «M» y «B». Los homodímeros MM se hallan predominantemente en los músculos cardíaco y esquelético, en tanto que los BB se encuentran en cerebro, pulmones y muchos otros tejidos. Por su parte, los heterodímeros MB se localizan principalmente en el músculo cardíaco (con cantidades muy inferiores en el esquelético). Por tanto, la forma MB de la creatina cinasa (CK-MB) es sensible, aunque no específica, ya que también registra elevaciones tras una lesión del músculo esquelético. La CK-MB comienza a aumentar entre 3 y 12 h después del inicio del IM, llega al máximo a las 24 h y recupera valores normales entre 48 y 72 h más tarde.

En resumen:

- El tiempo transcurrido hasta la elevación de CK-MB, TnTc y TnIc es de 3 a 12 h.
- CK-MB y TnIc alcanzan su máximo a las 24 h.
- CK-MB vuelve a la normalidad a las 48-72 h; TnIc, a los 5-10 días, y TnTc, a los 5-14 días.

Consecuencias y complicaciones del infarto de miocardio. En el tratamiento de pacientes con IM agudo se han realizado ingentes progresos. En concurrencia con la disminución de la mortalidad global por CI desde los años sesenta, la tasa de muertes intrahospitalarias ha disminuido desde alrededor del 30% hasta en torno al 5% en pacientes

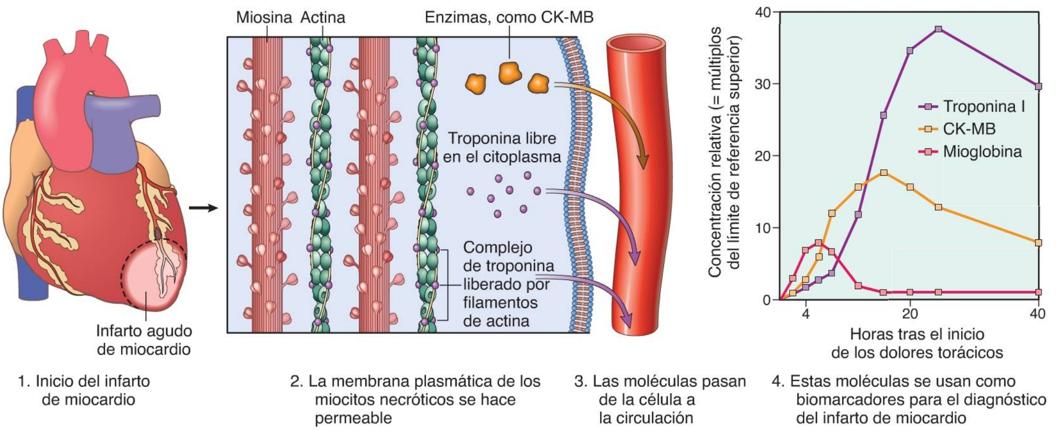


Figura 12-17 Liberación de proteínas de los miocitos en el infarto de miocardio. Algunas de ellas, por ejemplo, las troponinas I y T y la fracción MB de la creatina cinasa (CK-MB), se usan como biomarcadores de rutina.

oportunamente tratados. Factores asociados a mal pronóstico son, entre otros, edad avanzada, sexo femenino, diabetes mellitus e IM previo, por pérdida acumulada de funcionalidad miocárdica. La mitad de las muertes asociadas a IM agudo se producen en la hora siguiente al inicio del proceso, habitualmente por una arritmia mortal. En este caso, la mayoría de las personas afectadas no llegan a ser hospitalizadas. Las intervenciones terapéuticas contra el IM comprenden:

- Morfina para aliviar el dolor y los síntomas de disnea.
- Inmediata reperfusión para preservar el miocardio.
- Fármacos antiagregantes, como ácido acetilsalicílico, inhibidores del receptor P2Y12 e inhibidores de GPIIb/IIIa.
- Tratamiento anticoagulante con heparina no fraccionada, heparina de bajo peso molecular, inhibidores de la trombina directa y/o inhibidores del factor Xa, a fin de evitar la propagación de coágulos arteriales coronarios.
- Nitratos para inducir vasodilatación y revertir el vasoespasmo.
- β-bloqueantes para reducir la demanda de oxígeno del miocardio y el riesgo de arritmias.
- Antiarrítmicos para tratar las arritmias.
- Inhibidores de la enzima conversora de la angiotensina (ECA) con el fin de limitar la dilatación ventricular.
- Aporte complementario de oxígeno para mejorar la saturación de oxígeno sanguíneo.

A pesar de estas intervenciones, numerosos pacientes presentan una o más complicaciones después de un IM agudo (fig. 12-18):

- *Disfunción contráctil.* Los infartos de miocardio producen anomalías en la función ventricular izquierda, a grandes rasgos, proporcionales a su tamaño. Suele haber cierto grado de insuficiencia ventricular izquierda, con hipotensión, congestión vascular pulmonar y trasudados pulmonares intersticiales, que evolucionan a edema pulmonar e insuficiencia respiratoria. La «insuficiencia de bombeo» grave *(shock cardiógeno)* se registra en el 10-15% de los pacientes tras un IM agudo, generalmente en casos de infartos grandes que afectan a más del 40% del ventrículo izquierdo. El shock cardiógeno condiciona una mortalidad próxima al 70% y es responsable de dos tercios de las muertes intrahospitalarias de pacientes ingresados por IM.

  Los infartos ventriculares derechos pueden causar insuficiencia cardíaca derecha asociada a acumulación de sangre en la circulación venosa y a hipotensión sistémica.
- *Arritmias.* Numerosos pacientes presentan *irritabilidad miocárdica* y/o alteraciones de la conducción tras sufrir un IM que dé lugar a arritmias potencialmente mortales. Entre las arritmias asociadas a IM se cuentan las siguientes: bradicardia sinusal, fibrilación auricular, bloqueo cardíaco, extrasístoles ventriculares, taquicardias y taquicardia y

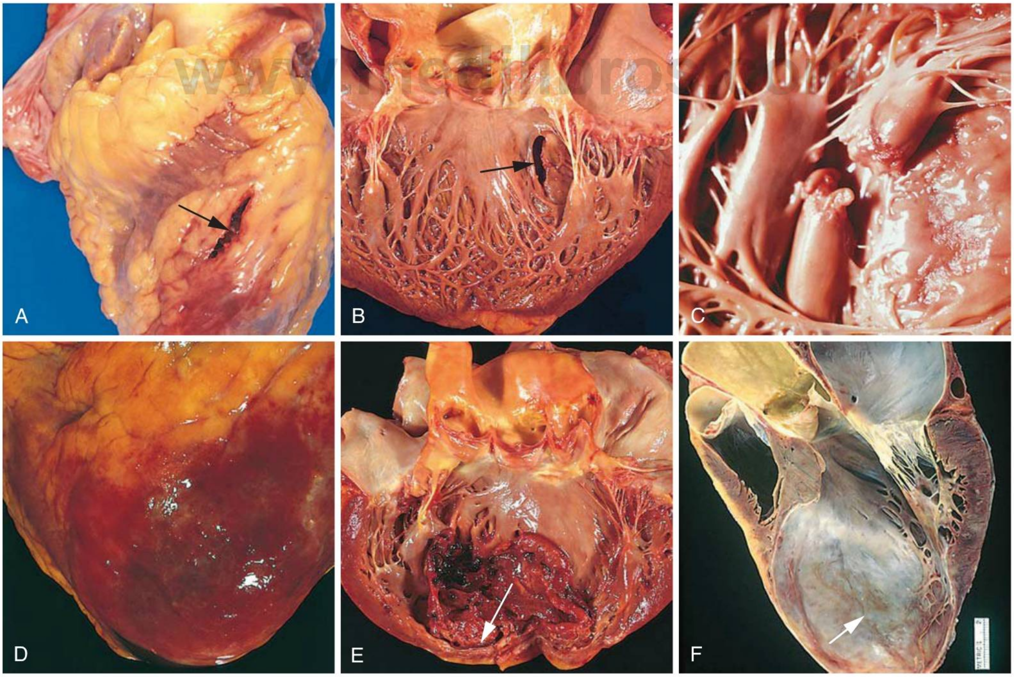


Figura 12-18 Complicaciones del infarto de miocardio. **A.** Rotura miocárdica anterior en un infarto agudo *(flecha).* **B.** Rotura del tabique interventricular *(flecha).* **C.** Rotura completa de un músculo papilar necrótico. **D.** Pericarditis fibrinosa que muestra una superficie epicárdica rugosa oscura sobre el infarto agudo. **E.** Expansión inicial de un infarto anteroapical con engrosamiento de la pared *(flecha)* y trombo mural. **F.** Gran aneurisma ventricular izquierdo apical. El ventrículo izquierdo se sitúa a la derecha en esta imagen apical de las cuatro cavidades cardíacas. (**A-E,** reproducido con autorización a partir de Schoen FJ: Interventional and Surgical Cardiovascular Pathology: Clinical Correlations and Basic Principles. Philadelphia, WB Saunders, 1989; **F,** por cortesía de William D. Edwards, MD, Mayo Clinic, Rochester, Minn.)

fibrilación ventriculares. Debido a la localización de partes del sistema de conducción auriculoventricular (haz de His) en el miocardio inferoseptal, los infartos que afectan a esta área también se relacionan con bloqueo cardíaco (v. el epígrafe dedicado a las arritmias).

- *Rotura miocárdica.* Las distintas formas de rotura cardíaca suelen producirse cuando hay necrosis transmural de un ventrículo. Entre ellas cabe citar las siguientes:
  - Rotura de la pared libre ventricular (muy frecuente), con hemopericardio y taponamiento cardíaco (v. fig. 12-18*A*).
  - Rotura del tabique interventricular (poco frecuente), que da lugar a *CIV aguda* y derivación de izquierda a derecha (v. fig. 12-18*B*)
  - Rotura del músculo papilar (poco frecuente), que da lugar a inicio agudo de insuficiencia mitral grave (v. fig. 12-18*C*).

  La rotura de la pared libre es más frecuente de 2 a 4 días después del IM, cuando la necrosis coagulativa, la infiltración de neutrófilos y la lisis del tejido conjuntivo miocárdico han debilitado considerablemente el miocardio infartado. La pared anterolateral a nivel medioventricular es la localización más común de esta rotura. Entre sus factores de riesgo se cuentan edad superior a 60 años, primer IM, IM grande, transmural y anterior, ausencia de hipertrofia ventricular izquierda e hipertensión preexistente. La rotura ventricular se registra con menor frecuencia en pacientes con IM previo, debido a que la cicatrización fibrótica asociada tiende a inhibir el desgarro del miocardio. Mientras que las roturas de la pared libre suelen ser mortales con rapidez, una adherencia pericárdica de localización fortuita puede abortar una rotura y dar lugar a un *seudoaneurisma* (hematoma localizado comunicado con la cavidad ventricular). La pared de un seudoaneurisma consta solo de epicardio y del pericardio parietal adherente, por lo que, en última instancia, muchos de estos aneurismas acaban por romperse.
- *Aneurisma ventricular.* A diferencia de los *seudoaneurismas,* antes mencionados, los *aneurismas verdaderos* de la pared ventricular tienen un miocardio cicatrizado. Los aneurismas de la pared ventricular son una complicación tardía de los infartos transmurales grandes que experimentan una expansión temprana. La delgada pared de tejido cicatricial de un aneurisma se abulta paradójicamente durante la sístole (v. fig. 12-18*F*). Entre las complicaciones de los aneurismas ventriculares se cuentan los trombos murales, las arritmias y la insuficiencia cardíaca. La rotura de la resistente pared fibrótica no suele producirse.
- *Pericarditis.* Es habitual que se desarrolle una pericarditis fibrinosa o fibrinohemorrágica en torno al segundo o tercer día después de un infarto transmural, como consecuencia de la inflamación subyacente (*síndrome de Dressler;* v. fig. 12-18*D*).
- *Expansión del infarto.* Como consecuencia del debilitamiento del músculo necrótico, es posible que se registren estiramiento, adelgazamiento y dilatación desproporcionados de la región del infarto (en especial si es anteroseptal), a menudo relacionados con trombo mural (v. fig. 12-18*E*).
- *Trombo mural.* En cualquier infarto, la combinación de una anomalía local en la contractilidad (causante de estasis) y de lesión endocárdica (que crea una superficie trombógena) puede promover la *trombosis mural* y, potencialmente, la *tromboembolia.*
- *Disfunción del músculo papilar.* Aunque la rotura del músculo papilar tras un IM puede ocasionar una insuficiencia de la válvula mitral (o tricúspide) de aparición súbita, la mayoría de las insuficiencias postinfarto son consecuencia de disfunción isquémica de un músculo papilar (y del miocardio subyacente) o, más tarde, de dilatación ventricular o fibrosis y acortamiento del músculo papilar.
- La *insuficiencia cardíaca tardía progresiva* (CI crónica) se trata más adelante.

El riesgo de complicaciones postinfarto y el pronóstico del paciente dependen principalmente del tamaño y la localización del infarto y del porcentaje del espesor de la pared afectado (subendocárdica o transmural). Así, los infartos transmurales grandes conllevan mayor probabilidad de shock cardiógeno, arritmias e ICC tardía. Los pacientes con infartos transmurales anteriores están expuestos a mayor riesgo de rotura de la pared libre, expansión, trombos murales y aneurisma. En cambio, en los infartos transmurales posteriores es superior la probabilidad de complicaciones por bloqueos de la conducción, afectación del ventrículo derecho o ambos. Cuando en esta área se desarrollan CIV agudas, resultan más difíciles de tratar. Además, el sexo femenino, una edad superior a 70 años, la diabetes mellitus y el IM previo son factores de mal pronóstico en casos de infarto con elevación del segmento ST. En los infartos subendocárdicos, solo rara vez se registran pericarditis, rotura y aneurismas.

Además de la secuencia de reparación en los tejidos infartados antes descrita, los segmentos no infartados del ventrículo sufren hipertrofia y dilatación. Colectivamente, tales cambios se denominan *remodelación ventricular.* La hipertrofia compensadora del miocardio no infartado es al principio beneficiosa desde el punto de vista hemodinámico. No obstante, este efecto adaptativo puede ser superado por la dilatación ventricular (con o sin aneurisma ventricular) y la demanda de oxígeno aumentada, que a veces exacerban la isquemia y deprimen la función cardíaca. También son posibles cambios de la forma ventricular y aumento de la rigidez del ventrículo, por formación de cicatriz, así como la hipertrofia, que reduce el gasto cardíaco. Algunos de estos efectos perjudiciales parecen ser atenuados por los inhibidores de la ECA, que disminuyen la remodelación ventricular potencialmente presente tras un infarto.

El pronóstico a largo plazo tras un IM depende de numerosos factores, los más importantes de los cuales son la función ventricular izquierda residual y la extensión de las posibles obstrucciones vasculares en vasos que perfunden el miocardio viable remanente. La mortalidad total en el primer año llega al 30%. Con posterioridad, cada año que transcurre se observa una mortalidad adicional del 3 al 4% entre los supervivientes. La prevención del infarto (mediante control de los factores de riesgo) en personas que no han padecido nunca un IM *(prevención primaria)* y la prevención del reinfarto en supervivientes de un IM *(prevención secundaria)* son estrategias importantes, objeto de un alto nivel de atención, y que permiten alcanzar tasas de éxito considerables.

La relación entre causas, fisiopatología y consecuencias del IM se resume en la figura 12-19, incluidos los posibles desenlaces de la CI crónica y la muerte súbita cardíaca, analizadas más adelante.

Cardiopatía isquémica crónica

El término CI crónica (a veces reemplazado por el de *miocardiopatía isquémica* por los profesionales clínicos) se emplea aquí para describir una insuficiencia cardíaca congestiva progresiva, desarrollada como consecuencia de lesión miocárdica isquémica acumulada y/o respuestas compensatorias inadecuadas. En la mayoría de los casos ha habido un IM previo y,

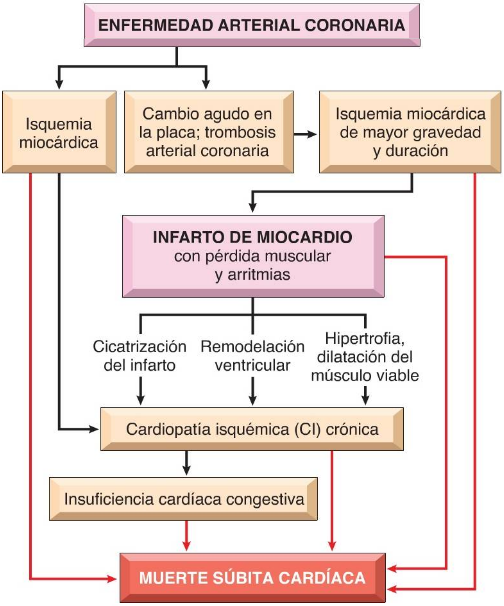


Figura 12-19 Esquema de las causas y desenlaces de la cardiopatía isquémica (CI) que muestra las interrelaciones entre enfermedad arterial coronaria, cambio agudo en la placa, isquemia miocárdica, infarto de miocardio, CI crónica, insuficiencia cardíaca congestiva y muerte súbita cardíaca.

a veces, intervenciones arteriales coronarias y/o cirugía de derivación anteriores. La CI crónica suele aparecer tras un IM y es debida a la descompensación funcional del miocardio no infartado hipertrofiado (v. el análisis anterior de la hipertrofia cardíaca). Sin embargo, en otros casos, la enfermedad arterial coronaria obstructiva grave se presenta como insuficiencia cardíaca congestiva crónica en ausencia de infarto previo. Los pacientes con CI crónica son el 50% de los receptores de trasplante cardíaco.

MORFOLOGÍA

Los corazones de pacientes con CI crónica presentan cardiomegalia, con hipertrofia y dilatación ventricular izquierda. Invariablemente, existe cierto grado de ateroesclerosis coronaria estenótica. Suele haber cicatrices aisladas correspondientes a infartos cicatrizados. El endocardio mural a menudo presenta engrosamientos fibrosos parcheados (por fuerzas de cizallamiento anómalas en la pared), y en ocasiones hay trombos murales. Entre los hallazgos microscópicos cabe citar hipertrofia miocárdica, vacuolización subendocárdica difusa y fibrosis.

CONCEPTOS CLAVE

Cardiopatía isquémica

- La gran mayoría de los casos de cardiopatía isquémica se deben a ateroesclerosis arterial coronaria; el vasoespasmo, la vasculitis o la embolia son causas menos habituales.
- La isquemia cardíaca es consecuencia de una descompensación entre la irrigación coronaria y la demanda miocárdica, y asume la forma de síndromes diferenciados, aunque solapados:
    - La *angina de pecho* consiste en dolor torácico por perfusión inadecuada y es causada de manera característica por enfermedad ateroesclerótica con más de un 70% de estenosis fija (la llamada estenosis crítica).
    - La *angina inestable* se origina por una pequeña fisura o rotura de la placa ateroesclerótica, que desencadena agregación plaquetaria, vasoconstricción y formación de un trombo mural, no necesariamente oclusivo.
    - El *infarto agudo de miocardio* es habitualmente generado por una trombosis aguda subsiguiente a una rotura de la placa. La mayoría de los infartos se registran en placas que previamente no presentaban una estenosis crítica.
    - La *muerte súbita cardíaca* suele ser resultado de una arritmia mortal, característicamente con lesión miocárdica aguda significativa.
    - La *cardiopatía isquémica crónica* es una insuficiencia cardíaca progresiva debida a lesión isquémica, bien por infartos previos, bien por isquemia crónica de grado bajo.
- La isquemia miocárdica da lugar a pérdida de función en 1 o 2 min, aunque la necrosis tarda en producirse de 20 a 40 min. El infarto de miocardio se diagnostica en virtud de los síntomas, los cambios electrocardiográficos y la medición de la CK-MB y las troponinas. Las alteraciones macroscópicas e histológicas del infarto solo se desarrollan tras horas o días.
- El infarto puede ser modificado mediante intervenciones terapéuticas (p. ej., trombólisis o colocación de endoprótesis), que preservan el miocardio expuesto a riesgo, aunque es posible que induzcan lesiones relacionadas con la reperfusión.
- Entre las complicaciones del infarto se cuentan rotura ventricular, rotura del músculo papilar, formación de aneurismas, trombo mural, arritmia, pericarditis e ICC.

Arritmias

Las anomalías en la conducción miocárdica pueden ser sostenidas o esporádicas *(paroxísticas).* Los ritmos atípicos comienzan en cualquier punto del sistema de conducción, desde el nódulo SA hasta el nivel de un miocito individual. Es característico que se originen en la aurícula *(supraventriculares)* o en el miocardio ventricular. Las arritmias se manifiestan como *taquicardia* (frecuencia cardíaca rápida), *bradicardia* (frecuencia cardíaca lenta), ritmo irregular con contracción ventricular normal, despolarización caótica sin contracción ventricular funcional *(fibrilación ventricular)* o ausencia completa de actividad eléctrica *(asistolia).* Es posible que los pacientes no perciban el trastorno del ritmo o noten el «corazón acelerado» o *palpitaciones* (ritmo irregular). El gasto cardíaco inadecuado por arritmias sostenidas genera en ocasiones mareo (próximo al síncope), desmayo *(síncope)* o *muerte súbita cardíaca* (v. más adelante).

La lesión isquémica es la causa más frecuente de trastornos del ritmo, por afectación directa o por dilatación de las cavidades cardíacas que altera la activación del sistema de conducción.

- Si el nódulo SA está dañado (p. ej., por *síndrome del seno enfermo*), otras fibras, o incluso el nódulo AV, pueden asumir la función de marcapasos, aunque con una velocidad mucho más lenta (lo que produce bradicardia).
- Si los miocitos auriculares se tornan «irritables» y se despolarizan de manera independiente y esporádica (como sucede en la dilatación auricular), las señales se transmiten de modo variable a través del nódulo AV, dando lugar a la

frecuencia aleatoria «irregularmente irregular» propia de la *fibrilación auricular.*

- Cuando el nódulo AV es disfuncional, se registran grados variables de *bloqueo cardíaco,* que oscilan entre la simple prolongación del intervalo P-R en el electrocardiograma (ECG; *bloqueo cardíaco de primer grado*), la transmisión intermitente de señal *(bloqueo cardíaco de segundo grado)* y la insuficiencia cardíaca completa *(bloqueo cardíaco de tercer grado).*

Como ya se ha indicado, la contracción cardíaca coordinada depende de la transmisión ordenada de corrientes eléctricas de miocito a miocito a través de las conexiones comunicantes. En consecuencia, las anomalías en la estructura o la distribución espacial de dichas conexiones, observadas en varios trastornos (p. ej., CI y miocardiopatías dilatadas), pueden originar arritmias. La isquemia, la hipertrofia de los miocitos y la inflamación (p. ej., en miocarditis o sarcoidosis) también fomentan el aumento de la «irritabilidad» y la consiguiente despolarización de miocitos atípica espontánea. Debido a la interconexión eléctrica de los miocitos, estos episodios aleatorios inducen una activación inapropiada de las células adyacentes y crean circuitos eléctricos anómalos (llamados circuitos de reentrada), causantes de *taquicardia ventricular,* que puede evolucionar a fibrilación ventricular mortal. Análogamente, el depósito de material no conductor (p. ej., amiloide) e incluso pequeñas áreas de fibrosis interrumpen la señalización de miocito a miocito, restableciendo las condiciones para el desarrollo de circuitos de reentrada, potencialmente generadores de arritmias mortales.

Es importante identificar las alteraciones hereditarias asociadas a las arritmias, ya que alertan a los profesionales clínicos de la necesidad de intervención para prevenir la muerte súbita cardíaca (analizada más adelante) en el paciente y sus familiares. Algunos de estos trastornos se relacionan con anomalías anatómicas reconocibles (p. ej., anomalías congénitas, miocardiopatía hipertrófica, prolapso de la válvula mitral). Sin embargo, otros trastornos hereditarios precipitan las arritmias y la muerte súbita en ausencia de patología cardíaca estructural (se trata de los llamados trastornos eléctricos primarios). Estos síndromes solo se diagnostican mediante pruebas genéticas efectuadas a personas con antecedentes familiares o que han padecido una arritmia no mortal no explicada.

Las anomalías primarias del corazón que predisponen a arritmias se enumeran en la tabla 12-6. Las más importantes son las llamadas *canalopatías,* causadas por mutaciones en los genes necesarios para el funcionamiento normal de los canales iónicos. Estos trastornos (en su mayoría de herencia autosómica dominante) afectan a genes que codifican los componentes estructurales de los canales iónicos (incluidos los de Na^+, K^+ y Ca^{2+}) o proteínas accesorias esenciales para la función normal de dichos canales. Los canales iónicos son responsables de la conducción de corrientes eléctricas que median la contracción del corazón, por lo que no es sorprendente que sus alteraciones provoquen arritmias. El prototipo es el *síndrome de QT largo,* caracterizado por prolongación del segmento QT en el ECG y por propensión a padecer arritmias ventriculares malignas. Los canales iónicos son necesarios para la función normal de numerosos tejidos, y ciertas canalopatías se relacionan también con trastornos del músculo esquelético y diabetes. En cualquier caso, las canalopatías más comunes son trastornos aislados del corazón y su consecuencia más temida es la muerte súbita cardíaca (tratada a continuación).

Tabla 12-6 Ejemplos seleccionados de genes causantes de enfermedades arritmógenas hereditarias*

Trastorno	Gen	Función
Síndrome de QT largo†	*KCNQ1*	Canal de K^+ (PDF)
	KCNH2	Canal de K^+ (PDF)
	SCN5A	Canal de Na^+ (GDF)
	CAV3	Caveolina, corriente de Na^+ (GDF)
Síndrome de QT corto†	*KCNQ1*	Canal de K^+ (GDF)
	KCNH2	Canal de K^+ (GDF)
Síndrome de Brugada†	*SCN5A*	Canal de Na^+ (PDF)
	CACNB2b	Canal de Ca^{++} (PDF)
	SCN1b	Canal de Na^+ (PDF)*
Síndrome de TVPC†	*RYR2*	Liberación de Ca^{++} diastólica (GDF)
	CASQ2	Liberación de Ca^{++} diastólica (PDF)

*Diferentes mutaciones pueden generar el mismo síndrome general y mutaciones en ciertos genes pueden producir múltiples fenotipos. Así, las mutaciones de pérdida de función (PDF) inducen en ocasiones intervalos QT largos, mientras que las de ganancia de función (GDF) dan lugar a intervalos de repolarización cortos.

†El **síndrome de QT largo** se manifiesta como arritmias asociadas a excesiva prolongación de la repolarización cardíaca. Los pacientes sufren con frecuencia síncope inducido por estrés o muerte súbita cardíaca (MSC), y ciertas formas se relacionan con la natación. Los pacientes con **síndrome de QT corto** padecen arritmias asociadas a intervalos de repolarización abreviados; pueden sufrir palpitaciones, síncope y MSC. El **síndrome de Brugada** se manifiesta con anomalías en el ECG (elevaciones del segmento ST y bloqueo de rama derecha) en ausencia de cardiopatía estructural; la presentación clásica consiste en síncope o MSC durante el reposo o el sueño o tras comidas copiosas. El **síndrome de TVPC** no registra alteraciones características en el ECG. Son frecuentes las presentaciones infantiles, con arritmias potencialmente mortales por estimulación adrenérgica (relacionadas con estrés).

GDF, mutaciones de ganancia de función; PDF, mutaciones de pérdida de función; TVPC, taquicardia ventricular polimorfa catecolaminérgica.

Modificado de Cerrone M, Priori SG: Genetics of sudden death: focus on inherited channelopathies. Eur Heart J, 2011:32, 2109-2118.

Muerte súbita cardíaca (MSC)

La MSC se define habitualmente como muerte imprevista por causas cardíacas, sin síntomas o con síntomas que aparecen en un plazo de entre 1 y 24 h (diferentes autores usan criterios distintos). Solo en EE. UU. afecta a entre 300.000 y 400.000 personas al año. La enfermedad arterial coronaria es la principal causa de MSC, siendo responsable de entre el 80 y el 90% de los casos. Lamentablemente, la MSC es a menudo la primera manifestación de la CI. Es interesante el hecho de que sea característica la presencia exclusivamente de enfermedad ateroesclerótica grave. La rotura aguda de la placa se observa en apenas el 10-20% de los casos. Se describen IM antiguos cicatrizados en alrededor del 40% de las MSC.

En víctimas jóvenes son más habituales otras etiologías, como las siguientes:

- Anomalías hereditarias o adquiridas del sistema de conducción cardíaca.
- Anomalías arteriales coronarias congénitas.
- Prolapso de la válvula mitral.
- Miocarditis o sarcoidosis.
- Miocardiopatía dilatada o hipertrófica.
- Hipertensión pulmonar.
- Hipertrofia miocárdica. La masa cardíaca aumentada es un factor de riesgo independiente de MSC. Por ello, algunas personas jóvenes que mueren de forma repentina (incluidos los deportistas) presentan como únicos antecedentes hipertrofia hipertensiva o aumento de la masa cardíaca no explicado.

- Otras causas diversas, como taponamiento pericárdico, embolia pulmonar, alteraciones metabólicas y hemodinámicas sistémicas, y consumo de drogas, particularmente cocaína y metanfetamina.

El mecanismo causante de la MSC suele ser una arritmia mortal (p. ej., asistolia o fibrilación ventricular). Destaca el hecho de que no es necesario que se haya producido un infarto. Entre el 80 y el 90% de los pacientes que sufren un episodio de MSC que consiguen ser reanimados con éxito no muestran indicios enzimáticos o electrocardiográficos de necrosis miocárdica, aun cuando la causa original fuera la cardiopatía isquémica. Aunque la lesión isquémica (y otras patologías) pueden afectar directamente a los componentes principales del sistema de conducción, la mayoría de los casos de arritmia mortal son desencadenados por irritabilidad eléctrica del miocardio alejado de dichos componentes principales.

El pronóstico de los pacientes vulnerables a la MSC mejora sensiblemente con intervenciones farmacológicas y, en particular, con la implantación de desfibriladores cardioversores automáticos, que perciben y contrarrestan eléctricamente los episodios de fibrilación ventricular.

MORFOLOGÍA

La ateroesclerosis coronaria significativa, con una estenosis crítica (> 75% del área transversal) que afecta a uno o más de los tres vasos mayores, está presente en el 80-90% de las víctimas de MSC. Solo el 10-20% de los casos son de origen no ateroesclerótico. Suele haber estenosis de alto grado (> 90% del área). En aproximadamente la mitad de los casos se observa rotura aguda de la placa y en alrededor del 25% hay alteraciones diagnósticas de IM agudo. Ello indica que numerosos pacientes que fallecen repentinamente sufren un IM, aunque el breve intervalo entre el comienzo del proceso y la muerte impide que se registren cambios miocárdicos diagnósticos. Sin embargo, en un estudio realizado en personas reanimadas satisfactoriamente de una parada cardíaca súbita, el reinfarto solo se produjo en un 39% de los casos. Así pues, la mayoría de las MSC no se asocian a IM agudo. Se cree que la mayoría de estas muertes son consecuencia de irritabilidad inducida por isquemia miocárdica, generadora de arritmias ventriculares malignas. En estos pacientes son frecuentes las cicatrices de infartos previos y la vacuolización de los miocitos subendocárdicos, indicativa de isquemia crónica grave.

CONCEPTOS CLAVE

Arritmias

- Las arritmias son causadas por alteraciones isquémicas o estructurales del sistema de conducción o por inestabilidad eléctrica miocítica intrínseca. En corazones estructuralmente normales, las arritmias se asocian más a menudo a mutaciones en los canales iónicos, inductoras de repolarización o despolarización aberrantes.
- La MSC es provocada habitualmente por fibrilación ventricular y suele ser consecuencia de una enfermedad arterial coronaria. Es característico que la irritabilidad miocárdica se deba a isquemia no mortal o fibrosis preexistente por lesión miocárdica previa. Con menor frecuencia, la MSC es causada por rotura aguda de la placa con trombosis, que induce una arritmia rápidamente mortal.

Cardiopatía hipertensiva

La cardiopatía hipertensiva (CH) es consecuencia del incremento de las demandas al corazón impuestas por la hipertensión, que causa sobrecarga de presión e hipertrofia ventricular. Aunque más frecuente en el corazón izquierdo, por la hipertensión sistémica, la hipertensión pulmonar puede originar CH derecha, también llamada *corazón pulmonar* o *cor pulmonale.*

Cardiopatía hipertensiva sistémica (izquierda)

La hipertrofia del corazón es una respuesta adaptativa a la sobrecarga de presión propia de la hipertensión crónica. Sin embargo, estos cambios compensatorios, en última instancia, pueden resultar inadaptados y provocar disfunción miocárdica, dilatación cardíaca, ICC y, en ocasiones, muerte súbita. *Los criterios patológicos mínimos para el diagnóstico de la CH sistémica son los siguientes: 1) hipertrofia ventricular izquierda (generalmente concéntrica) en ausencia de otra patología cardiovascular, y 2) antecedentes clínicos o evidencia patológica de hipertensión en otros órganos (p. ej., riñón).* El Framingham Study estableció de modo inequívoco que incluso la hipertensión leve (con niveles apenas superiores a 140/90 mmHg), cuando es lo suficientemente prolongada, causa hipertrofia ventricular izquierda. En torno al 30% de la población de EE. UU. sufre hipertensión de al menos ese nivel. La patogenia de la hipertensión se analiza en el capítulo 11.

MORFOLOGÍA

La hipertensión provoca hipertrofia por sobrecarga de presión del ventrículo izquierdo, inicialmente sin dilatación. Como consecuencia, el engrosamiento de la pared ventricular izquierda aumenta el peso del corazón de manera desproporcionada con respecto al aumento del tamaño global del órgano (fig. 12-20*A*). Dicho engrosamiento puede superar los 2 cm, en tanto que el incremento del peso cardíaco puede superar los 500 g. Con el tiempo, el aumento de grosor de la pared ventricular izquierda, a veces asociado a incremento del tejido conjuntivo intersticial, induce una rigidez que afecta al llenado diastólico, a menudo con un aumento concomitante del tamaño de la aurícula izquierda.

Microscópicamente, el primer cambio en la CH es un aumento del diámetro transversal de los miocitos, difícil de apreciar en los estudios microscópicos de rutina. En una fase más avanzada, se hacen patentes grados variables de hipertrofia celular y nuclear, muchas veces acompañados de fibrosis intersticial.

La CH sistémica compensada puede ser asintomática, generando solo evidencias electrocardiográficas o ecocardiográficas de hipertrofia ventricular izquierda. En muchos pacientes, la CH se manifiesta con fibrilación auricular de nuevo desarrollo inducida por hipertrofia auricular izquierda o por ICC progresiva. Dependiendo de la gravedad, duración y base subyacente de la hipertensión, y de la idoneidad del control terapéutico, el paciente puede: 1) mantener una longevidad normal y fallecer por causas no relacionadas; 2) desarrollar una CI, debida tanto a los efectos potenciadores de la hipertensión sobre la ateroesclerosis coronaria como a la isquemia inducida por la mayor demanda de oxígeno por parte del músculo hipertrófico; 3) sufrir lesión renal o acci-

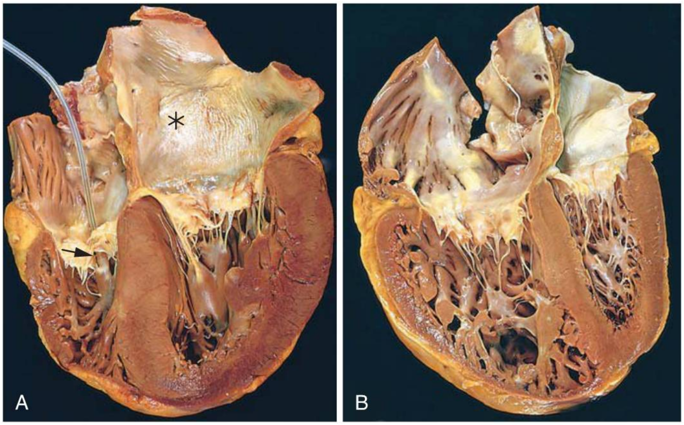


Figura 12-20 Cardiopatía hipertensiva, sistémica y pulmonar. **A.** Cardiopatía hipertensiva sistémica (izquierda). Hay un marcado engrosamiento concéntrico de la pared ventricular izquierda que induce disminución del tamaño de la luz. El ventrículo izquierdo y la aurícula izquierda *(asterisco)* quedan a la *derecha* en esta imagen apical de las cuatro cavidades cardíacas. Un marcapasos está presente en el ventrículo derecho *(flecha).* **B.** Cardiopatía hipertensiva pulmonar (derecha) (corazón pulmonar). El ventrículo derecho está significativamente dilatado y presenta una pared libre engrosada y trabéculas hipertrofiadas (imagen de las cuatro cavidades cardíacas con ventrículo derecho a la *izquierda*). La forma del ventrículo izquierdo (a la *derecha*) queda distorsionada por el aumento de tamaño del ventrículo derecho.

dente cerebrovascular, como efectos directos de la hipertensión, o 4) experimentar insuficiencia cardíaca progresiva o fallecer por MSC. El control eficaz de la hipertensión permite prevenir la hipertrofia cardíaca o puede dar lugar a su regresión. Con la normalización de la presión arterial, los riesgos asociados de CH disminuyen.

Cardiopatía hipertensiva pulmonar (derecha) (corazón pulmonar)

Normalmente, dado que la vasculatura pulmonar es la parte de la circulación de menor presión, el ventrículo derecho presenta una pared más delgada y elástica que el izquierdo. La CH pulmonar aislada, o *corazón pulmonar,* tiene su origen en la sobrecarga de presión ventricular derecha. El corazón pulmonar crónico se caracteriza por hipertrofia y dilatación ventricular derecha y potencial insuficiencia del lado derecho. Entre las causas típicas del corazón pulmonar *crónico* se cuentan los trastornos pulmonares, en especial las enfermedades parenquimatosas crónicas, como el enfisema, y la hipertensión pulmonar primaria (tabla 12-7; v. también capítulo 15). El corazón pulmonar *agudo* puede ser secundario a una embolia pulmonar masiva. No obstante, se ha de tener en cuenta que la hipertensión pulmonar *sobre todo se produce como complicación de la cardiopatía izquierda.*

MORFOLOGÍA

En el corazón pulmonar agudo se produce una significativa dilatación del ventrículo derecho, sin hipertrofia. En un corte transversal, la forma semilunar normal del ventrículo derecho cambia por otra ovoide dilatada. En el corazón pulmonar crónico, la pared ventricular derecha se engruesa, a veces hasta 1 cm o más (fig. 12-20*B*). La hipertrofia ventricular derecha, más sutil, puede asumir la forma de engrosamiento de los haces musculares del infundíbulo, inmediatamente por debajo de la válvula pulmonar, o bien la forma de engrosamiento de la banda moderadora, el haz muscular que conecta el tabique interventricular con el músculo papilar anterior del ventrículo derecho. A veces, el ventrículo derecho hipertrofiado comprime la cavidad ventricular izquierda, o genera insuficiencia y engrosamiento fibroso de la válvula tricúspide.

Tabla 12-7 Trastornos que predisponen al corazón pulmonar

Enfermedades del parénquima pulmonar
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica Fibrosis intersticial pulmonar difusa Neumoconiosis Fibrosis quística Bronquiectasia
Enfermedades de los vasos pulmonares
Tromboembolia pulmonar recurrente Hipertensión pulmonar primaria Arteritis pulmonar extensa (p. ej., granulomatosis con polivasculitis) Obstrucción vascular inducida por fármacos, toxinas o radiación Microembolia tumoral pulmonar extensa
Trastornos que afectan al movimiento torácico
Cifoescoliosis Obesidad significativa (apnea del sueño, síndrome de Pickwick) Trastornos neuromusculares
Trastornos que inducen constricción arterial pulmonar
Acidosis metabólica Hipoxemia Mal de montaña crónico Obstrucción de vías respiratorias mayores Hipoventilación alveolar idiopática

CONCEPTOS CLAVE

Cardiopatía hipertensiva

- La cardiopatía hipertensiva puede afectar tanto al ventrículo izquierdo como al derecho. En este último caso se denomina *corazón pulmonar.* Las presiones elevadas inducen hipertrofia de los miocitos y fibrosis intersticial, que aumentan el grosor de la pared y la rigidez del miocardio.
- La sobrecarga de presión crónica propia de la hipertensión sistémica causa hipertrofia concéntrica ventricular izquierda, a menudo asociada a dilatación ventricular izquierda, por afectación del llenado diastólico del ventrículo. La sobrecarga de presión elevada persistente genera en ocasiones insuficiencia ventricular con dilatación.
- El corazón pulmonar se produce por hipertensión pulmonar, debida a trastornos pulmonares parenquimatosos o vasculares primarios. Suele haber hipertrofia del ventrículo y la aurícula derechos; ambas cámaras también puede pueden dilatarse.

Cardiopatía valvular

La enfermedad valvular puede suscitar atención clínica por estenosis, insuficiencia (en ocasiones también se hace referencia a este término como reflujo o incompetencia) o ambas. *La estenosis es la incapacidad de una válvula de abrirse por completo, lo que impide el flujo anterógrado. La insuficiencia es consecuencia de la imposibilidad de que una válvula se cierre del todo, favoreciendo el flujo retrógrado.* Tales anomalías se presentan aisladas o de forma simultánea y pueden afectar a una o varias válvulas. El término *insuficiencia funcional* se emplea para describir la incapacidad valvular derivada de una anomalía en una de sus estructuras de soporte y no de un defecto valvular primario. Por ejemplo, la dilatación de los ventrículos derecho o izquierdo puede traccionar los músculos papilares hacia abajo y hacia afuera, impidiendo el cierre apropiado de valvas mitrales o tricúspides por lo demás normales. La insuficiencia funcional de la válvula mitral es particularmente frecuente y clínicamente importante en la CI, así como en la miocardiopatía dilatada.

Las consecuencias clínicas de la disfunción valvular varían en virtud de la válvula implicada, el grado de afectación, la evolución temporal del desarrollo inicial de la enfermedad y la tasa y calidad de los mecanismos compensatorios. Por ejemplo, la destrucción repentina de una valva de la válvula aórtica por infección (endocarditis infecciosa; v. más adelante) puede causar una insuficiencia aguda, masiva y rápidamente mortal. En cambio, es característico que la estenosis mitral reumática se desarrolle de manera gradual durante años, y sus *efectos* clínicos pueden ser bien tolerados durante períodos prolongados. Determinados trastornos complican la cardiopatía valvular al incrementar las demandas impuestas al corazón. Por ejemplo, el aumento de las demandas de gasto cardíaco propio del embarazo puede exacerbar la enfermedad valvular y dar lugar a pronósticos desfavorables para la madre o el feto. La estenosis o la insuficiencia valvulares a menudo producen cambios secundarios, proximales o distales a la válvula afectada, sobre todo en el miocardio. En general, la estenosis valvular provoca hipertrofia cardíaca por sobrecarga de presión, mientras que la insuficiencia de las válvulas mitral o aórtica provoca una sobrecarga de volumen, pudiendo ambas situaciones culminar en insuficiencia cardíaca. Además, la eyección de sangre a través de válvulas estenóticas produce a veces la emisión de «chorros» de sangre a alta velocidad que lesionan el endocardio en los lugares de impacto.

Las anomalías valvulares pueden ser congénitas (tratadas anteriormente) o adquiridas. La *estenosis valvular adquirida* obedece a relativamente pocas causas. Casi siempre es consecuencia de una lesión antigua o crónica de las valvas valvulares que se manifiesta clínicamente solo después de muchos años. En cambio, la *insuficiencia valvular* adquirida se debe a una afectación intrínseca de las valvas o a lesión o distorsión de las estructuras de soporte (p. ej., aorta, anillo mitral, cuerdas tendinosas, músculos papilares, pared libre ventricular). Así pues, la insuficiencia valvular obedece a múltiples causas y se manifiesta de manera aguda, como en la rotura de las cuerdas, o crónica, en trastornos asociados a cicatrización y retracción de las valvas.

Las causas de las cardiopatías valvulares adquiridas se resumen en la tabla 12-8. Las más frecuentes en cuanto a lesiones valvulares funcionales mayores son las siguientes:

- *Estenosis aórtica:* calcificación y esclerosis de válvulas aórticas anatómicamente normales o congénitamente bicúspides.
- *Insuficiencia aórtica*: dilatación de la aorta ascendente, a menudo secundaria a hipertensión y/o envejecimiento.
- *Estenosis mitral:* cardiopatía reumática.
- *Insuficiencia mitral:* degeneración mixomatosa *(prolapso de la válvula mitral)*.

Tabla 12-8 Principales etiologías de la valvulopatía cardíaca adquirida

Valvulopatía mitral	Valvulopatía aórtica
Estenosis mitral	**Estenosis aórtica**
Cicatrización postinflamatoria (cardiopatía reumática)	Cicatrización postinflamatoria (cardiopatía reumática) Estenosis aórtica cálcica senil Calcificación de válvula con deformación congénita
Insuficiencia mitral	**Insuficiencia aórtica**
Anomalías de valvas y comisuras	
Cicatrización postinflamatoria Endocarditis infecciosa Prolapso de la válvula mitral Fármacos (p. ej., fenfluramina/fentermina)	Cicatrización postinflamatoria (cardiopatía reumática)
Anomalías del aparato tensor	
Rotura de músculo papilar Disfunción de músculo papilar (fibrosis) Rotura de cuerdas tendinosas	Dilatación aórtica degenerativa Aortitis sifilítica Espondilitis anquilosante Artritis reumatoide Síndrome de Marfan
Anomalías del ventrículo y/o el anillo izquierdos	
Aumento de tamaño del VI (miocarditis, miocardiopatía dilatada) Calcificación del anillo mitral	

VI, ventrículo izquierdo.
Modificado de Schoen FJ: Surgical pathology of removed natural and prosthetic valves. Hum Pathol 18:558, 1987.

Degeneración valvular cálcica

Las válvulas cardíacas están expuestas a elevados niveles de tensiones mecánicas repetitivas, en especial en los puntos de bisagra de las cúspides y las valvas. Esto obedece a las siguientes razones: 1) de 30 a 40 millones o más de contracciones cardíacas al año; 2) sustanciales deformaciones tisulares durante cada contracción, y 3) gradientes de presión transvalvular en la fase de cierre de cada contracción de unos 120 mmHg para la válvula mitral y de 80 mmHg para la aórtica. Por tanto, no sorprende que estas delicadas estructuras sufran lesión acumulativa y calcificación, generadoras de importantes disfunciones clínicas.

Estenosis aórtica cálcica

La estenosis aórtica cálcica, la más común de todas las anomalías valvulares, suele deberse al «desgaste» de válvulas anatómicamente normales o congénitamente bicúspides (en alrededor del 1% de la población). Se estima que la prevalencia de la estenosis aórtica es del 2% y aumenta a medida que la población envejece. La estenosis aórtica de válvulas previamente normales (estenosis aórtica cálcica senil) suele ser objeto de atención clínica entre la séptima y la novena década de vida, mientras que las válvulas bicúspides los son una o dos décadas antes.

Es probable que la calcificación de la válvula aórtica sea consecuencia de una lesión crónica repetida inducida por hiperlipidemia, hipertensión, inflamación y otros factores similares a los implicados en la ateroesclerosis. Las válvulas bicúspides soportan mayor tensión mecánica que las tricúspides normales, lo que explica su estenosis acelerada. La lesión progresiva crónica induce degeneración valvular y provoca depósito de hidroxiapatita (la misma sal cálcica que está pre-

sente en los huesos). Aunque este modelo ofrece un buen punto de partida para el conocimiento de la degeneración cálcica, cada vez está más claro que la lesión valvular por estenosis aórtica cálcica difiere en ciertos aspectos importantes de la ateroesclerosis. Lo más destacado al respecto es que las válvulas anómalas contienen células similares a los osteoblastos, que sintetizan proteína de matriz ósea y favorecen el depósito de sales de calcio. Además, las intervenciones que mejoran el riesgo ateroesclerótico (p. ej., la administración de estatinas) no parecen influir significativamente sobre la degeneración cálcica valvular.

MORFOLOGÍA

El elemento morfológico macroscópico distintivo de la estenosis aórtica cálcica no reumática (que afecta a válvulas tricúspides o bicúspides) son las masas cálcicas a modo de montículos presentes en las cúspides aórticas, que, a la larga, protruyen a través de las superficies de flujo de salida a los senos de Valsalva, e impiden la apertura de las cúspides. Los bordes libres de las cúspides no suelen verse afectados (fig. 12-21*A*). Microscópicamente, la arquitectura en capas de la valva queda en buena medida preservada. La calcificación comienza en la fibrosa valvular de la superficie de flujo de salida de la válvula, en los puntos de máxima flexión de las cúspides (cerca de los bordes de unión). La inflamación es variable y en ocasiones se observa hueso metaplásico (e incluso médula ósea). En la estenosis aórtica, el área funcional de la válvula queda reducida por grandes depósitos cálcicos nodulares que, en última instancia, pueden causar obstrucciones del flujo cuantificables. Ello somete al miocardio ventricular izquierdo a una creciente y progresiva sobrecarga de presión.

A diferencia de lo que sucede en la estenosis aórtica reumática (y en la congénita) (v. fig. 12-23*E*), no es habitual la fusión de comisuras. En general, la válvula mitral es normal, aunque algunos pacientes presentan extensión directa de los depósitos cálcicos de la válvula aórtica a la valva mitral anterior. En cambio, casi todos los pacientes con estenosis aórtica reumática tienen anomalías estructurales concomitantes y características en la válvula mitral (v. más adelante).

Características clínicas. En la estenosis aórtica cálcica (superpuesta a una válvula aórtica normal o bicúspide), la obstrucción del flujo de salida ventricular izquierdo induce un gradual estrechamiento del orificio valvular (el área aproximada de la válvula es de 0,5 a 1 cm^2 en la estenosis aórtica grave y de 4 cm^2 en la válvula normal) y un creciente gradiente de presión a través de la válvula calcificada, que alcanza los 75 o 100 mmHg en casos graves. En esas circunstancias, las presiones ventriculares izquierdas se elevan hasta 200 mmHg o más, generando una hipertrofia ventricular izquierda concéntrica (por sobrecarga de presión). El miocardio hipertrofiado tiende a ser isquémico (debido a la disminución de la perfusión microcirculatoria, a menudo complicada por ateroesclerosis coronaria), y es posible que se registre angina de pecho. Tanto la función miocárdica sistólica como la diastólica pueden verse afectadas. A veces, con el tiempo se producen descompensación cardíaca e ICC. El inicio de los síntomas en la estenosis aórtica (angina, ICC o síncope) precede a la descompensación cardíaca, y el cuadro se asocia a un pronóstico extremadamente malo. Sin tratamiento, la mayoría de los pacientes con estenosis aórtica mueren en un plazo de 5 años desde el desarrollo de angina, de 3 desde el de síncope y de 2 desde la aparición de ICC. El tratamiento requiere la sustitución quirúrgica de la válvula, ya que el abordaje médico es ineficaz en la estenosis aórtica sintomática grave.

Estenosis cálcica de la válvula aórtica bicúspide congénita

La válvula aórtica bicúspide (VAB) es una anomalía congénita con una prevalencia aproximada en la población del 1%. Algunos casos muestran agregación familiar, a menudo con malformaciones de la aorta o el infundíbulo del ventrículo izquierdo. Aunque la heredabilidad de la VAB está bien establecida y, en estudios de familias, se han identificado en tres *loci* cromosómicos (18q, 5q y 13q), los genes específicos responsables de este trastorno continúan siendo poco conocidos. Hasta el momento, solo se han identificado mutaciones de pérdida de función en *NOTCH1* (mapeo cromosómico de 9q34.3) específicamente asociadas a la VAB en unas pocas familias. Para constatar una perspectiva tentadora, en modelos animales se ha confirmado que la modulación de la actividad de Notch también influye en la calcificación valvular.

En una válvula aórtica bicúspide congénita, solo hay dos cúspides funcionales, habitualmente de tamaño distinto, la mayor de las cuales tiene un *rafe* en la línea media, originado por la separación incompleta de las comisuras durante su desarrollo. Con menor frecuencia, las cúspides son iguales y falta el rafe. En el rafe se localizan a menudo considerables depósitos cálcicos. Una vez que se ha presentado la estenosis, la evolución clínica es similar a la descrita con anterioridad para la estenosis aórtica cálcica. Las válvulas que se tornan bicúspides por deformidad adquirida (p. ej., por enfermedad valvular reumática) presentan una comisura fusionada que produce una cúspide fusionada, que suele medir el doble

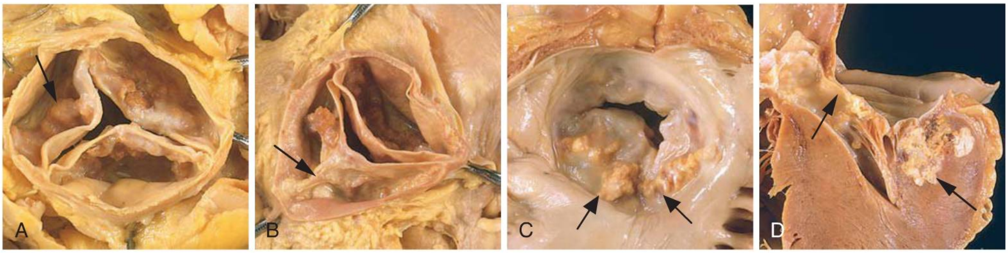


Figura 12-21 Degeneración valvular cálcica. **A.** Estenosis aórtica cálcica de una válvula previamente normal (vista desde la cara aórtica). Las masas nodulares de calcio están apiladas en los senos de Valsalva *(flecha).* Se aprecia que las comisuras no están fusionadas, como ocurre en la estenosis valvular aórtica posreumática (v. fig. 12-23*E*). **B.** Estenosis aórtica cálcica de una válvula bicúspide congénita. Una valva presenta en su centro una fusión parcial llamada *rafe (flecha).* **C** y **D.** Calcificación anular mitral, con nódulos cálcicos en la base (borde de unión) de la valva mitral anterior *(flechas).* **C.** Imagen auricular izquierda. **D.** Corte del miocardio que muestra la pared lateral con calcificación densa que se extiende al miocardio subyacente *(flecha).*

que la no fusionada. Las VAB también presentan insuficiencia por dilatación aórtica, prolapso de las cúspides o endocarditis infecciosa. En los pacientes con válvula aórtica bicúspide congénita la válvula mitral suele ser normal.

Aunque la VAB es habitualmente asintomática en etapas tempranas de la vida, puede haber complicaciones tardías, como estenosis o insuficiencia aórtica, endocarditis infecciosa o dilatación y/o disección aórtica. Las VAB muestran particular predisposición a la calcificación progresiva, similar a la registrada en válvulas aórticas con anatomía inicialmente normal (fig. 12-21*B*). En adultos, la VAB calcificada representa en torno al 50% de los casos de estenosis aórtica. También es frecuente que la VAB vaya acompañada, aun cuando la válvula sea hemodinámicamente normal, de anomalías estructurales de la pared aórtica, que potencian la dilatación o la disección aórticas (v. más adelante).

Calcificación del anillo mitral

A diferencia de lo que sucede en la afectación predominantemente de las cúspides en la calcificación de la válvula aórtica, los depósitos cálcicos degenerativos en la válvula mitral se suelen desarrollar en el anillo fibroso. Macroscópicamente, tales depósitos aparecen como nódulos irregulares, de consistencia pétrea y, en ocasiones, ulcerados (con un grosor de 2 a 5 mm), localizados en la base de las valvas (fig. 12-21*C*, *D*). La calcificación del anillo mitral en general no afecta a la función valvular. Sin embargo, en casos excepcionales da lugar a:

- Insuficiencia por interferencia con la contracción fisiológica del anillo valvular.
- Estenosis por disfunción de la apertura de las valvas mitrales.
- Arritmias y, ocasionalmente, muerte súbita por penetración de los depósitos de calcio hasta una profundidad suficiente como para invadir el sistema de conducción auriculoventricular.

Dado que los nódulos cálcicos son también un posible foco para la formación de trombos, los pacientes con calcificación del anillo mitral están expuestos a mayor riesgo de embolia cerebral, y los nódulos pueden ser un nido para el desarrollo de endocarditis infecciosa. Los depósitos cálcicos gruesos en ocasiones se visualizan en la ecocardiografía o se observan como opacidades anulares diferenciadas en la radiografía de tórax. La calcificación del anillo mitral es más común en mujeres de más de 60 años y en personas con prolapso de la válvula mitral (v. a continuación).

Prolapso de la válvula mitral (degeneración mixomatosa de la válvula mitral)

En el prolapso de la válvula mitral (PVM), una o ambas valvas de la válvula mitral son «fofas» y se *prolapsan*, o se retrotraen, a la aurícula izquierda durante la sístole. En EE. UU., el PVM afecta al 2-3% de los adultos, con una distribución aproximada entre mujeres y hombres de 7:1. Habitualmente es un hallazgo accidental en la exploración física, aunque en una reducida minoría de casos se registran complicaciones importantes.

Patogenia. La base etiológica de las alteraciones que debilitan las valvas valvulares y las estructuras asociadas es desconocida en la mayoría de los casos. En ocasiones poco frecuentes, el PVM se relaciona con trastornos hereditarios del tejido conjuntivo, como el síndrome de Marfan, provocado por mutaciones en el gen de la fibrilina 1 *(FBN-1)* (v. capítulo 5). Las anomalías de la fibrilina 1 alteran las interacciones célula-matriz y desregulan la señalización del TGF-β. Es interesante reseñar que los ratones con mutaciones de *FBN-1* desarrollan una forma de prolapso de la válvula mitral que es impedida por los inhibidores del TGF-β, lo que indica que el exceso de actividad del TGF-β genera la laxitud estructural y los cambios mixomatosos característicos. No se sabe si mecanismos similares contribuyen al PVM esporádico. Los análisis de ligamiento genético también han identificado formas hereditarias de PVM vinculadas a *loci* implicados en la remodelación de la matriz extracelular y en la adhesión célula:célula.

MORFOLOGÍA

La alteración anatómica característica del PVM es el abombamiento intercordal (deformación en capucha) de las valvas mitrales o de parte de estas (fig. 12-22*A-C*). Las valvas afectadas están en ocasiones aumentadas de tamaño y son redundantes, gruesas y de aspecto elástico. Las cuerdas tendinosas asociadas pueden estar alargadas, adelgazadas o incluso rotas, y el anillo está a veces dilatado. Las válvulas tricúspide, aórtica o pulmonar también resultan a veces afectadas. La alteración histológica esencial en el tejido es el pronunciado engrosamiento de la capa esponjosa, con depósito de material mucoide (mixomatoso), denominado **degeneración mixomatosa.** Asimismo, hay atenuación de la capa fibrosa colágena de la válvula, de la que depende la integridad estructural de las valvas (fig. 12-22*E*). Los cambios secundarios son reflejo de las tensiones y la lesión tisular que inciden sobre las válvulas abombadas: 1) engrosamiento fibroso de las valvas, en particular en las partes en las que rozan entre sí; 2) engrosamiento fibroso lineal de la superficie del endocardio ventricular izquierdo, donde las cuerdas anormalmente largas penetran o rozan en ella; 3) engrosamiento del endocardio mural del ventrículo o la aurícula izquierdos, debido a la lesión inducida por fricción provocada por las valvas prolapsadas hipermóviles; 4) trombos en las superficies auriculares de las valvas o de las paredes auriculares (v. fig. 12-22*B*), y 5) calcificaciones focales en la base de la valva mitral posterior (v. fig. 12-22*C*). Es destacable que la degeneración mixomatosa de la válvula mitral también puede ser secundaria a una insuficiencia por otras etiologías (p. ej., por disfunción isquémica).

Características clínicas. La mayoría de las personas diagnosticadas de PVM son asintomáticas, por lo que, en esos casos, el trastorno se descubre de manera accidental por auscultación de clics mesosistólicos, a veces seguidos de soplo sistólico medio o tardío. El diagnóstico se confirma por ecocardiografía. Una minoría de pacientes padecen dolor torácico similar a la angina (aunque no asociado a esfuerzo), y un subgrupo presenta disnea, presumiblemente relacionada con la insuficiencia valvular. Aunque la gran mayoría de las personas con PVM no sufren efectos perjudiciales, en torno al 3% desarrollan una de las cuatro complicaciones siguientes: 1) endocarditis infecciosa; 2) insuficiencia mitral, a veces con rotura de cuerdas; 3) accidente cerebrovascular u otros infartos sistémicos, por embolia de trombos originados en la valva, y 4) arritmias, tanto ventriculares como auriculares. En ocasiones poco frecuentes, el PVM es el único hallazgo en la muerte súbita cardíaca.

El riesgo de complicaciones importantes es muy bajo en el PVM descubierto accidentalmente en pacientes asintomáticos jóvenes. Es mayor en hombres y en pacientes de edad avanzada o con arritmias o insuficiencia mitral. La cirugía de reparación o sustitución valvular se efectúa en pacientes sintomáticos o expuestos a riesgo de complicaciones significativas. De hecho, en EE. UU., el PVM es la principal causa de cirugía valvular mitral.

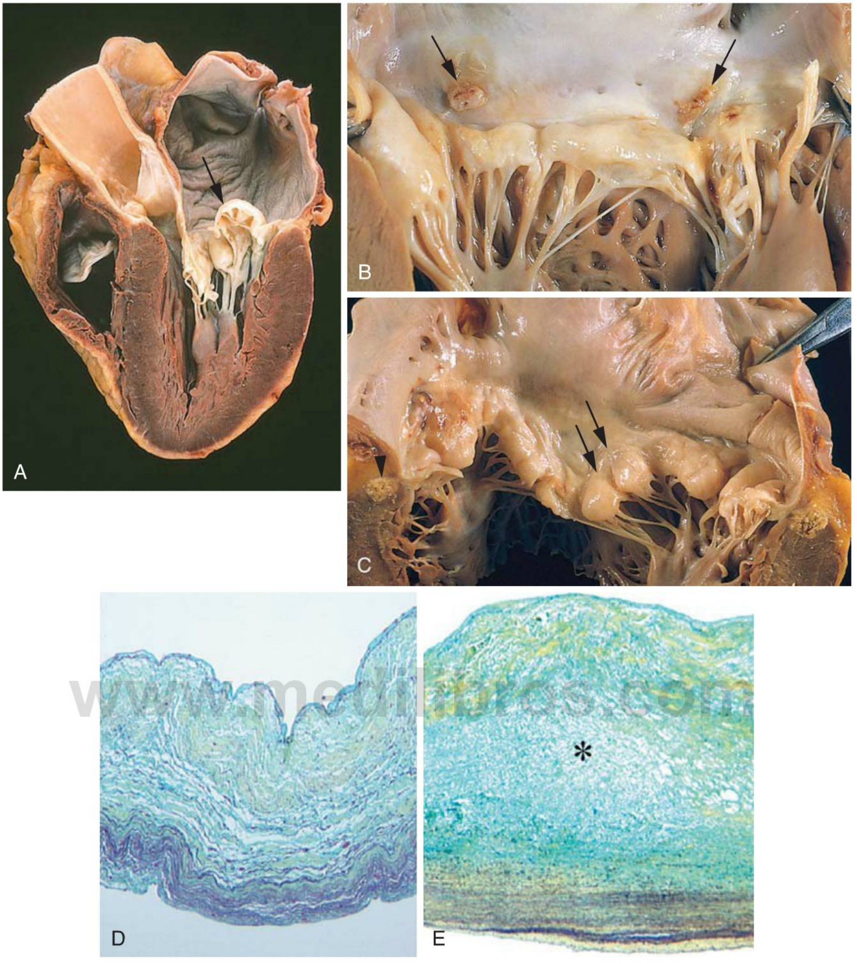


Figura 12-22 Degeneración mixomatosa de la válvula mitral. **A.** Corte del eje longitudinal (ventrículo izquierdo a la *derecha*) que muestra deformación en capucha con prolapso de la valva mitral posterior a la aurícula izquierda *(flecha).* **B.** Válvula abierta que muestra la pronunciada deformación en capucha de la valva mitral posterior con placas trombóticas en los puntos de contacto entre la valva y la aurícula izquierda *(flechas).* **C.** Válvula abierta que muestra la pronunciada deformación en capucha *(flechas dobles)* en un paciente que falleció repentinamente. También se observa calcificación anular mitral *(punta de flecha).* **D** y **E.** Tinción pentacrómica de Movat, en la que el colágeno es amarillo, la elastina negra y los proteoglucanos azules. Válvula cardíaca normal **(D)** y válvula mitral mixomatosa **(E):** en las válvulas mixomatosas, el colágeno de la fibrosa es laxo y desorganizado; el depósito de proteoglucanos *(asterisco)* en la esponjosa está marcadamente expandido, y la elastina auricular está desorganizada. (**A,** por cortesía de William D. Edwards, MD, Mayo Clinic, Rochester, Minn; **D** y **E,** tomado de Rabkin E, et al: Activated interstitial myofibroblasts express catabolic enzymes and mediate matrix remodeling in myxomatous heart valves. Circulation 104:2525-2532, 2001.)

Fiebre y cardiopatía reumáticas

La fiebre reumática (FR) es una enfermedad inflamatoria multisistémica aguda, mediada inmunológicamente, que suele presentarse pocas semanas después de un episodio de faringitis por estreptococos del grupo A. En ocasiones sucede a infecciones estreptocócicas en otras localizaciones, como la piel. La carditis reumática aguda es una manifestación común de FR activa que a veces evoluciona a cardiopatía reumática (CR) crónica, presentándose en forma de anomalías valvulares.

La CR se caracteriza sobre todo por afectación valvular fibrótica deformante, que afecta en especial a la válvula mitral. *En realidad, la CR es prácticamente la única causa de estenosis mitral*. La incidencia y la tasa de mortalidad de la FR y la CR disminuyeron considerablemente en muchas partes del mundo durante el pasado siglo por las mejoras de las condiciones sanitarias, la rapidez del diagnóstico y el tratamiento de la faringitis estreptocócica. No obstante, en países en desarrollo y en áreas urbanas económicamente deprimidas y superpobladas, la CR continúa siendo un importante problema de salud pública que se estima que afecta a unos 15 millones de personas.

Patogenia. **La fiebre reumática aguda se debe a respuestas inmunitarias del anfitrión a los antígenos estreptocócicos del grupo A que presentan reactividad cruzada con las proteínas del propio anfitrión.** En particular, los anticuerpos y los linfocitos T CD4+ dirigidos contra las proteínas M del estreptococo pueden reconocer en ciertos casos autoantígenos cardíacos. La unión a anticuerpos activa el complemento y recluta células portadoras de receptores Fc (neutrófilos y macrófagos). La producción de citocinas por los linfocitos T estimulados genera activación de macrófagos (p. ej., en los cuerpos de Aschoff). En consecuencia, la lesión del tejido cardíaco puede ser provocada por una combinación de reacciones mediadas por anticuerpos y linfocitos T (v. capítulo 6).

MORFOLOGÍA

Las características patológicas esenciales de la FR aguda y la CR crónica se muestran en la figura 12-23. Durante la FR aguda, en varios tejidos se encuentran lesiones inflamatorias focales. Las lesiones distintivas se registran en el corazón, donde se denominan **cuerpos de Aschoff,** consistentes en focos de linfocitos T, ocasionales células plasmáticas y macrófagos activados gruesos llamados **células de Anitschkow** (patognomónicos de la FR). Estos macrófagos presentan citoplasma abundante y núcleos centrales, de redondeados a ovoides (ocasionalmente binucleados), en los que la cromatina se condensa en una banda central ondulante y fina (de ahí su denominación de «células oruga»).

En el curso de la FR aguda es posible observar inflamación difusa y cuerpos de Aschoff en cualquiera de las tres capas del corazón, lo que da lugar a pericarditis, miocarditis o endocarditis **(pancarditis).**

La inflamación del endocardio y de las válvulas del lado izquierdo provoca de manera característica necrosis fibrinoide en las valvas o las cuerdas tendinosas. Sobre estos focos necróticos y a lo largo de las líneas de cierre, hay pequeñas vegetaciones (de 1 o 2 mm) llamadas **verrugas.** En este contexto, la CR es una de las formas de enfermedad valvular por vegetaciones, cada una de las cuales presenta sus propios rasgos morfológicos (fig. 12-24). Las lesiones subendocárdicas, tal vez exacerbadas por chorros de reflujo, provocan engrosamientos irregulares llamados **placas de MacCallum,** habitualmente en la aurícula izquierda.

Los cambios anatómicos cardinales de la válvula mitral en la CR crónica son **engrosamiento de valvas, fusión y acortamiento de comisuras y engrosamiento y fusión de cuerdas tendinosas** (v. fig. 12-23*D*). En la enfermedad crónica, la válvula mitral casi

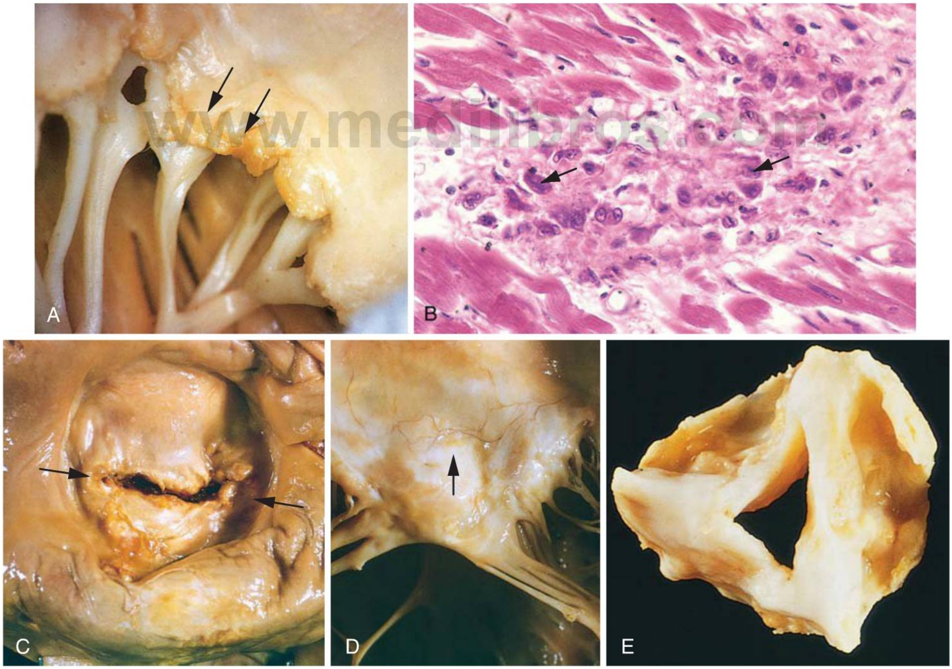


Figura 12-23 Cardiopatía reumática aguda y crónica. **A.** Valvulitis mitral reumática aguda superpuesta a cardiopatía reumática. Hay pequeñas vegetaciones (verrugas) visibles a lo largo de la línea de cierre de la valva de la válvula mitral *(flechas).* Los episodios anteriores de valvulitis reumática causaron engrosamiento fibroso y fusión de las cuerdas tendinosas. **B.** Aspecto microscópico de un *cuerpo de Aschoff* en un paciente con carditis reumática aguda. El miocardio presenta un nódulo circunscrito de células inflamatorias mononucleares entremezcladas con necrosis asociada. En la inflamación, grandes macrófagos activados muestran nucléolos destacados, así como cromatina condensada en cintas onduladas largas (células en oruga; *flechas*). **C** y **D.** Estenosis mitral con engrosamiento fibroso difuso, distorsión de las valvas valvulares y fusión de las comisuras (*flechas,* **C**), y engrosamiento de las cuerdas tendinosas **(D).** Se observa neovascularización de la valva mitral anterior (*flecha,* **D**). **E.** Muestra resecada quirúrgicamente de estenosis aórtica reumática con engrosamiento y distensión de las valvas y fusión comisural. (**E,** reproducido a partir de Schoen FJ, St. John-Sutton M: Contemporary issues in the pathology of valvular heart disease. Hum Pathol 18:568, 1967.)

siempre se ve implicada. Se afecta de forma aislada en unos dos tercios de los casos de CR y, junto con la válvula aórtica, en otro 25%. La afectación de la válvula tricúspide es infrecuente y la de la pulmonar se produce muy rara vez. Dados el incremento de la estenosis aórtica cálcica (v. anteriormente) y la menor frecuencia de la CR, en la actualidad la estenosis aórtica reumática supone una pequeña parte de los casos de estenosis aórtica adquirida.

En la estenosis mitral reumática, la calcificación y la formación de puentes fibrosos a través de las comisuras valvulares producen una estenosis «en boca de pez» o «en ojal». Cuando la estenosis mitral se acentúa, la aurícula izquierda se dilata progresivamente y puede albergar trombos murales que a veces embolizan. Los cambios congestivos a largo plazo en los pulmones inducen en ocasiones alteraciones vasculares y parenquimatosas pulmonares. Con el tiempo, ello deriva en hipertrofia ventricular derecha. En general, el ventrículo izquierdo no se ve afectado por estenosis mitral pura aislada. Microscópicamente, las válvulas exhiben una inflamación aguda en organización, con neovascularización postinflamatoria y fibrosis transmural, que obstruye la arquitectura de las valvas. En muestras quirúrgicas o tejido de autopsia de pacientes con CR crónica rara vez se aprecian cuerpos de Aschoff, debido a los prolongados intervalos entre la agresión inicial y el desarrollo de la deformidad crónica.

Características clínicas. La FR se caracteriza por una constelación de hallazgos: 1) poliartritis migratoria de grandes articulaciones; 2) pancarditis; 3) nódulos subcutáneos; 4) eritema marginado cutáneo, y 5) corea de Sydenham, trastorno neurológico con rápidos movimientos involuntarios sin finalidad. El diagnóstico se establece a partir de los llamados «criterios de Jones»: evidencia de infección precedente por estreptococos del grupo A, con presencia de dos de las manifestaciones principales anteriormente citadas o de una manifestación principal y dos menores (signos y síntomas inespecíficos como fiebre, artralgia o concentraciones sanguíneas elevadas de reactantes de fase aguda).

La *FR aguda* aparece de manera característica de 10 días a 6 semanas después de una infección estreptocócica del grupo A en aproximadamente el 3% de los pacientes. Es más frecuente en niños de entre 5 y 15 años de edad, si bien los ataques iniciales pueden darse en la mediana edad o en fases avanzadas de la vida. Aunque los cultivos faríngeos para estreptococos son negativos cuando la enfermedad comienza, los anticuerpos contra una o más enzimas estreptocócicas, como la estreptolisina O o la ADNasa B, se detectan en el suero de la mayoría de los pacientes con FR. Las manifestaciones clínicas predominantes son la carditis y la artritis, siendo esta última más habitual en adultos que en niños. La artritis suele comenzar con poliartritis migratoria (acompañada de fiebre), en la que las articulaciones grandes se vuelven dolorosas e inflamadas una tras otra durante días y, a continuación, los síntomas remiten de manera espontánea, sin dejar discapacidad residual. Las características clínicas relacionadas con la *carditis aguda* comprenden roces pericárdicos, taquicardias y arritmias. La miocarditis puede producir dilatación cardíaca, que, en ocasiones, culmina en una insuficiencia valvular mitral funcional o incluso en insuficiencia cardíaca. En torno al 1% de las personas afectadas mueren por FR fulminante que afecta al corazón.

Tras un ataque inicial, se produce un incremento de la vulnerabilidad ante la reactivación de la enfermedad con las posteriores infecciones faríngeas, siendo probable que aparezcan las mismas manifestaciones con cada ataque repetido. El daño valvular es acumulativo. La turbulencia inducida por las deformidades valvulares provoca fibrosis adicional. Las manifestaciones clínicas aparecen años o incluso décadas después del episodio inicial de FR y dependen de qué válvulas cardíacas estén implicadas. Además de diversos soplos, hipertrofia y dilatación del corazón e insuficiencia cardíaca, las personas con CR crónica pueden sufrir arritmias (en particular fibrilación auricular en un contexto de estenosis mitral), complicaciones tromboembólicas y endocarditis infecciosa (v. más adelante). El pronóstico a largo plazo es muy variable. La reparación quirúrgica o la sustitución protésica de las válvulas afectadas han mejorado sensiblemente el pronóstico de los pacientes con CR.

Endocarditis infecciosa

La endocarditis infecciosa (EI) es una infección microbiana de las válvulas cardíacas del endocardio mural que produce formación de vegetaciones compuestas por residuos y organismos trombóticos, a menudo asociados a destrucción de los tejidos cardíacos subyacentes. La aorta, los aneurismas, otros vasos sanguíneos y los dispositivos protésicos pueden igualmente infectarse. Aunque los hongos y otras clases de microorganismos son potenciales causantes, la mayoría de las infecciones son bacterianas *(endocarditis bacteriana).* El diagnóstico, la identificación del agente causal y el tratamiento eficaz tempranos son importantes para limitar la morbimortalidad de la EI.

Tradicionalmente, la EI se ha diferenciado en términos clínicos en formas agudas y subagudas. Esta subdivisión se relaciona con la gravedad y la evolución de la enfermedad, determinadas en buena parte por la virulencia del microorganismo infectante y la eventual presencia de patología cardíaca subyacente. La *endocarditis infecciosa aguda* suele ser causada por infección de una válvula cardíaca previamente normal, por efecto de un organismo altamente virulento (p. ej., *Staphylococcus aureus*) que genera con rapidez lesiones necrosantes y destructivas. Estas infecciones son a menudo difíciles de curar solamente con antibióticos y, en general, requieren cirugía. Incluso con un tratamiento apropiado, la muerte puede sobrevenir en un plazo de días o semanas. Por el contrario, la *IE subaguda* se caracteriza por ser producida por organismos menos virulentos (p. ej., estreptococos *viridans*), causantes de infecciones graduales de válvulas deformadas, con menor destrucción global. En estos casos, la enfermedad se prolonga durante semanas o meses y la curación se consigue solo con antibióticos.

Patogenia. Aunque los organismos muy virulentos pueden infectar válvulas normales, distintas anomalías cardíacas y vasculares incrementan el riesgo de desarrollo de IE. La cardiopatía reumática con cicatrización valvular ha sido históricamente el principal trastorno predisponente. A medida que la frecuencia de la CR ha disminuido, ha ido siendo reemplazada por el prolapso de la válvula mitral, la estenosis valvular cálcica degenerativa, la válvula aórtica bicúspide, calcificada o no, las válvulas artificiales (protésicas) y las anomalías congénitas, reparadas o no.

Los organismos causales difieren entre los principales grupos de alto riesgo. La endocarditis de válvulas nativas, pero previamente lesionadas o, en cualquier caso, anómalas, es causada habitualmente (en el 50-60% de los casos) por *Streptococcus viridans,* componente normal de la flora de la cavidad oral. Por el contrario, los organismos de *S. aureus,* más virulentos y que se encuentran normalmente en la piel, pueden infectar válvulas sanas o deformadas y son responsables de entre el 20 y el 30% del total de casos. Es reseñable el hecho de que *S. aureus* es el principal agente causal en consumidores de droga por vía

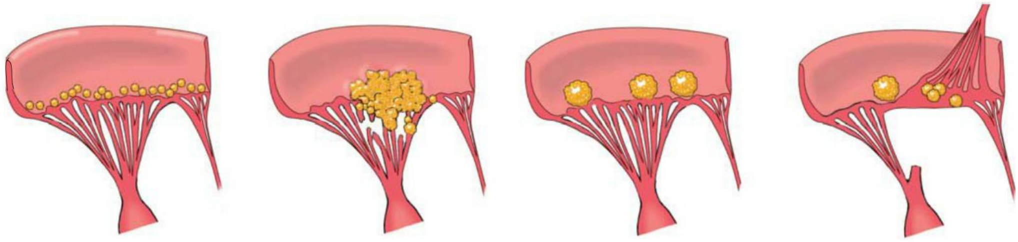


Figura 12-24 Comparación de las cuatro formas principales de endocarditis con vegetaciones. La fase de fiebre reumática de la cardiopatía reumática (CR) se caracteriza por presencia de pequeñas vegetaciones verrugosas a lo largo de la línea de cierre de las valvas. Por su parte, la endocarditis infecciosa (EI) se caracteriza por grandes masas irregulares en las cúspides de las válvulas, que pueden extenderse a las cuerdas (v. fig. 12-25*A*). La endocarditis trombótica no bacteriana (ETNB) suele presentar pequeñas vegetaciones lisas, habitualmente fijadas a la línea de cierre. Puede haber una o varias (v. fig. 12-26). La endocarditis de Libman-Sacks (ELS) presenta vegetaciones de tamaño reducido o medio en uno o ambos lados de las valvas valvulares.

intravenosa. Otros microorganismos implicados son los enterococos y los integrantes del grupo llamado HACEK (*Haemophilus, Actinobacillus, Cardiobacterium, Eikenella* y *Kingella*), todos ellos comensales en la cavidad oral. La endocarditis de válvulas protésicas es causada mayoritariamente por estafilococos coagulasa-negativos (p. ej., *S. epidermidis*). Otros causantes de endocarditis son bacilos gramnegativos y hongos. En aproximadamente el 10% de los casos de endocarditis, no se aísla ningún organismo de la sangre (endocarditis «con cultivo negativo»). Entre las razones que justifican este fenómeno cabe citar el tratamiento antibiótico previo, las dificultades en el aislamiento del agente causal o la ausencia de liberación a la sangre de los microorganismos, debido a su profunda integración en las vegetaciones en expansión.

Los principales factores que predisponen a la endocarditis son aquellos que inducen diseminación de microorganismos al torrente circulatorio (bacteriemia o fungemia). La fuente puede ser una infección patente en otra localización, una intervención dental o quirúrgica, una aguja contaminada compartida por adictos a drogas por vía intravenosa, o discontinuidades aparentemente intrascendentes en las barreras epiteliales del intestino, la cavidad oral o la piel. En pacientes con anomalías valvulares o bacteriemia conocida, el riesgo de EI se reduce mediante profilaxis antibiótica.

MORFOLOGÍA

Las **vegetaciones en las válvulas cardíacas** son el marcador distintivo clásico de la EI. Se trata de lesiones friables, voluminosas y potencialmente destructivas que contienen fibrina, células inflamatorias y bacterias u otros microorganismos (fig. 12-25; v. fig. 12-24). Las válvulas aórtica y mitral son las más frecuentemente infectadas, aunque en ocasiones también se ven implicadas las válvulas del corazón derecho, en particular en consumidores de drogas. Las vegetaciones son aisladas o múltiples y afectan a veces a más de una válvula. En ocasiones erosionan el miocardio subyacente, produciendo un absceso (absceso anular; v. fig. 12-25*B*), y tienen tendencia a la embolización. Debido a que los fragmentos embólicos a menudo contienen organismos virulentos, los abscesos se desarrollan donde estos se alojan, originando secuelas tales como infartos sépticos o aneurismas micóticos.

Las vegetaciones propias de la endocarditis subaguda se asocian a menor destrucción valvular que las de la endocarditis aguda, aunque la distinción puede ser sutil. Microscópicamente, es característico que las vegetaciones de la EI subaguda presenten tejido de granulación en su base, indicativo de cicatrización. Con el tiempo se pueden desarrollar fibrosis, calcificación e infiltrado inflamatorio crónico.

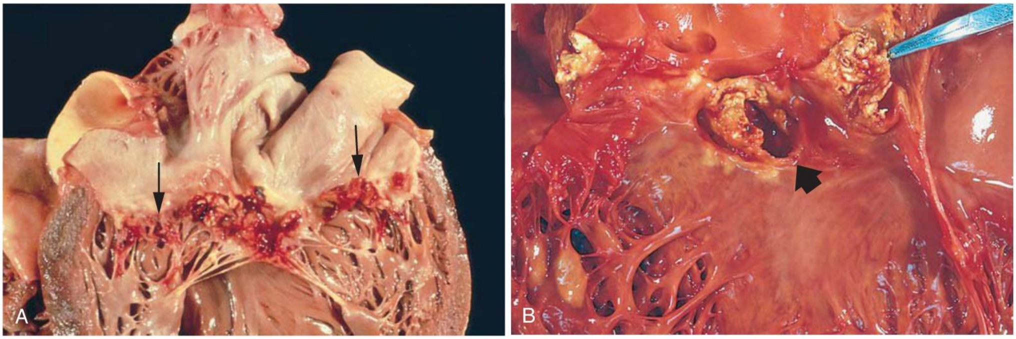


Figura 12-25 Endocarditis infecciosa (bacteriana). **A.** Endocarditis de la válvula mitral (subaguda, causada por *Streptococcus viridans*). Las grandes vegetaciones friables están indicadas con *flechas.* **B.** Endocarditis aguda de una válvula aórtica bicúspide congénita (causada por *Staphylococcus aureus*) con destrucción extensa de las valvas y un absceso anular *(flecha).*

Tabla 12-9 Criterios diagnósticos de la endocarditis infecciosa

Criterios patológicos
Microorganismos, identificados por cultivo o estudio histológico, en una vegetación, un émbolo de esta o un absceso intracardíaco Confirmación histológica de endocarditis activa en vegetación o absceso intracardíaco
Criterios clínicos
Mayores
Hemocultivos positivos de un organismo característico o persistentemente positivos de un organismo inusual Identificación ecográfica de una masa o absceso relacionados con una válvula o un implante, o separación parcial de una válvula artificial Insuficiencia valvular de nuevo desarrollo
Menores
Lesión cardíaca predisponente o consumo de drogas por vía intravenosa Fiebre Lesiones vasculares, como petequias arteriales, hemorragias subungueales (lineales o no) émbolos, infartos sépticos, aneurisma micótico, hemorragia intracraneal, lesiones de Janeway[†] Fenómenos inmunológicos, como glomerulonefritis, nódulos de Osler[‡], manchas de Roth[§], factor reumatoide Evidencia microbiológica, por ejemplo, de cultivo positivo de un organismo inusual Hallazgos ecocardiográficos compatibles con endocarditis (aunque no diagnósticos), como empeoramiento o alteración de un soplo preexistente

*El diagnóstico con estas pautas, a menudo llamadas criterios de Duke, requiere el cumplimiento de criterios patológicos o clínicos. Si se emplean estos, son necesarios 2 mayores, 1 mayor + 3 menores o 5 menores.
[†]Las lesiones de Janeway son lesiones pequeñas, eritematosas o hemorrágicas, maculares y no sensibles a la palpación en palmas de las manos y plantas de los pies, y se deben a episodios embólicos sépticos.
[‡]Los nódulos de Osler son pequeños nódulos subcutáneos sensibles a la palpación que se desarrollan en las yemas —a veces, en zonas más proximales— de los dedos y que persisten durante horas o varios días.
[§]Las manchas de Roth son hemorragias retinianas ovales con centro claro.
Modificado de Durack DT, et al: New criteria for diagnosis of infective endocarditis: utilization of specific echocardiographic findings. Am J Med, 96:200, 1994, and Karchmer AW: Infective Endocarditis. In Braunwald E, Zipes DP, Libby P (eds): Heart Disease. A Textbook of Cardiovascular Medicine, 6th ed. Philadelphia, WB Saunders, 2001, p 1723.

Características clínicas. La endocarditis aguda tiene un inicio tempestuoso, con rápido desarrollo de fiebre, escalofríos, debilidad y astenia. Aunque la fiebre es el signo más habitual de la EI, a veces es leve o está ausente, en particular en personas de edad avanzada, en cuyo caso las únicas manifestaciones son fatiga inespecífica, pérdida de peso y síntomas gripales. En el 90% de los pacientes con una EI izquierda se detectan soplos, bien por un nuevo defecto valvular o bien por una anomalía preexistente. Los denominados criterios de Duke modificados (tabla 12-9) facilitan la evaluación de las personas con sospecha de EI, tomando en consideración factores predisponentes, hallazgos físicos, resultados de hemocultivos, hallazgos ecocardiográficos e información analítica.

En general, las complicaciones de la EI se inician en las primeras semanas desde el comienzo de las manifestaciones, e incluyen depósito de complejo antígeno-anticuerpo glomerular, causante de glomerulonefritis (v. capítulo 20). El diagnóstico precoz y el tratamiento eficaz han eliminado casi por completo algunas de las manifestaciones antes habituales de EI de larga duración, como microtromboémbolos (manifestados con hemorragias subungueales, lineales o no), lesiones eritematosas o hemorrágicas no sensibles a la palpación en palmas de las manos o plantas de los pies (lesiones de Janeway), nódulos subcutáneos en las yemas de los dedos (nódulos de Osler) y hemorragias retinianas en los ojos (manchas de Roth).

Vegetaciones no infectadas

Las vegetaciones no infectadas (estériles) se producen en la endocarditis trombótica no bacteriana y en la endocarditis por lupus eritematoso sistémico (LES), llamada endocarditis de Libman-Sacks (v. más adelante).

Endocarditis trombótica no bacteriana

La endocarditis trombótica no bacteriana (ETNB) se caracteriza por pequeños trombos estériles en las valvas de las válvulas cardíacas (fig. 12-26; v. fig. 12-24). Las lesiones presentan un tamaño de 1 a 5 mm y se manifiestan como vegetaciones aisladas o múltiples a lo largo de la línea de cierre de las valvas. Histológicamente, están compuestas por trombos estériles unidos de forma laxa a la válvula subyacente. Las vegetaciones no son invasivas y no originan reacciones inflamatorias. Así pues, aunque el efecto local de las vegetaciones suele ser intrascendente, a veces son el origen de posibles émbolos sistémicos que producen infartos significativos en cerebro, corazón y otras localizaciones.

La ETNB a menudo se registra en pacientes debilitados, como los que padecen cáncer o sepsis, por lo que anteriormente se conocía como *endocarditis marántica* o *marásmica* (es decir, relacionada con *marasmo,* desnutrición). A menudo aparece asociada a trombosis venosa profunda, émbolos pulmo-

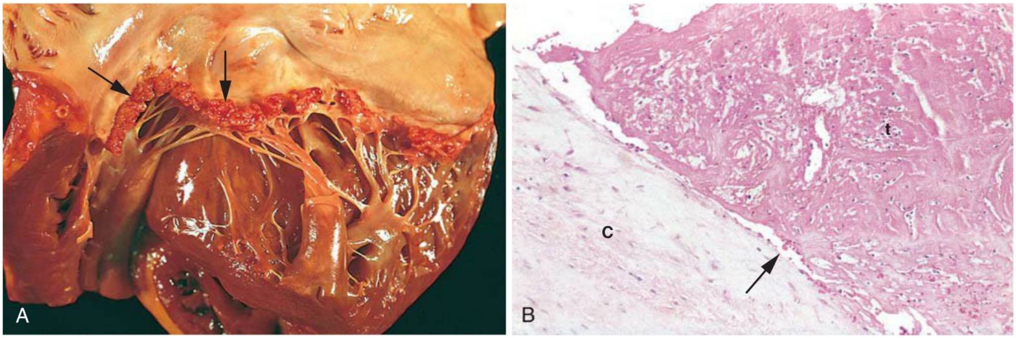


Figura 12-26 Endocarditis trombótica no bacteriana (ETNB). **A.** Fila casi completa de vegetaciones a lo largo de la línea de cierre de las valvas de la válvula mitral *(flechas).* **B.** Microfotografía de una ETNB que muestra trombos poco agresivos, prácticamente sin inflamación, en la cúspide valvular (c) o el depósito trombótico (t). El trombo solo está unido de forma laxa a la cúspide *(flecha).*

nares u otros hallazgos indicativos de un estado hipercoagulable sistémico subyacente (v. capítulo 4). Asimismo, existe una llamativa asociación con los adenocarcinomas mucinosos, potencialmente relacionados con los efectos procoagulantes de la mucina de origen tumoral o el factor tisular causante de la tromboflebitis migratoria (síndrome de Trousseau; v. capítulo 4). Los traumatismos del endocardio, como el inducido por un catéter permanente, son otros factores predisponentes reconocidos, y es frecuente que las lesiones valvulares derechas o las trombóticas endocárdicas sigan el curso de los catéteres arteriales pulmonares.

Endocarditis por lupus eritematoso sistémico (enfermedad de Libman-Sacks)

En algunos casos de lupus eritematoso sistémico se observa ocasionalmente una valvulitis mitral y tricuspídea con pequeñas vegetaciones estériles, la llamada *endocarditis de Libman-Sacks*. Gracias al uso de corticoesteroides, la incidencia de esta complicación se ha reducido sustancialmente. Las lesiones son vegetaciones pequeñas (de 1 a 4 mm de diámetro), aisladas o múltiples, estériles, de color rosado y con aspecto verrugoso. Se localizan bajo la superficie de las válvulas auriculoventriculares, en el endocardio valvular, en las cuerdas o en el endocardio mural de aurículas o ventrículos. Desde el punto de vista histológico, las vegetaciones constan de un material eosinófilo fibrinoso, finamente granular, que contiene restos celulares que incluyen residuos nucleares. A menudo están asociadas a valvulitis intensa, caracterizada por necrosis fibrinoide de la sustancia valvular y que refleja activación del complemento y reclutamiento de células portadoras de receptores Fc.

Las lesiones valvulares cardíacas trombóticas con vegetaciones estériles o, en contadas ocasiones, con engrosamiento fibroso se pueden desarrollar en el contexto del síndrome antifosfolipídico, potencialmente generador de un estado hipercoagulable (v. capítulo 4). La válvula mitral se ve afectada con mayor frecuencia que la aórtica y la insuficiencia valvular es la anomalía funcional más frecuente.

Cardiopatía carcinoide

El *síndrome carcinoide* es un trastorno sistémico caracterizado por enrojecimiento, diarrea, dermatitis y broncoconstricción, y está causado por compuestos bioactivos como la serotonina liberada por los *tumores carcinoides* (v. capítulo 17). Por su parte, el término *cardiopatía carcinoide* hace referencia a las manifestaciones cardíacas provocadas por dichos compuestos bioactivos, y se registra en alrededor de la mitad de los pacientes que desarrollan el síndrome sistémico. Es típico que las lesiones no aparezcan hasta que no haya una carga metastásica hepática masiva, ya que el hígado cataboliza normalmente los mediadores circulantes antes de que afecten al corazón. Habitualmente, el endocardio y las válvulas del corazón derecho son los más afectados, ya que son los primeros a los que llegan los mediadores liberados por los tumores carcinoides gastrointestinales. El lado izquierdo del corazón alcanza cierto grado de protección, debido a que el lecho vascular pulmonar degrada dichos mediadores. No obstante, es posible que se produzcan lesiones carcinoides en el corazón izquierdo, en un contexto de comunicaciones interauriculares o septales y flujo de derecha a izquierda, o bien siendo inducidas por tumores carcinoides pulmonares primarios.

Patogenia. Entre los mediadores elaborados por los tumores carcinoides se cuentan la serotonina (5-hidroxitriptamina), la calicreína, la bradicinina, la histamina, las prostaglandinas y las taquicininas. Aunque no está claro cuáles de ellas son los agentes causales, las concentraciones plasmáticas de serotonina y la excreción urinaria del metabolito de la serotonina ácido 5-hidroxiindolacético se correlacionan con la gravedad de las lesiones cardíacas. Las placas valvulares en el síndrome carcinoide son también similares a las de los pacientes que toman fenfluramina (inhibidor del apetito) o alcaloides del cornezuelo (para las cefaleas migrañosas). Es interesante reseñar que estos agentes afectan al metabolismo de la serotonina sistémica. De modo similar, se ha referido la formación de placas en el lado izquierdo después del tratamiento antimigrañoso con metisergida o ergotamina. Estos fármacos son metabolizados a serotonina cuando atraviesan la vasculatura pulmonar. Sin embargo, a pesar de esta tentadora evidencia, no se conoce el modo en que la serotonina induce los cambios cardíacos observados ni se ha demostrado que el tratamiento con inhibidores de la serotonina ejerza efecto alguno sobre el desarrollo o la progresión de las lesiones cardíacas.

MORFOLOGÍA

Las lesiones cardiovasculares asociadas a síndrome carcinoide son característicos engrosamientos de la íntima similares a placas, de color blanco brillante, desarrollados en las superficies endocárdicas

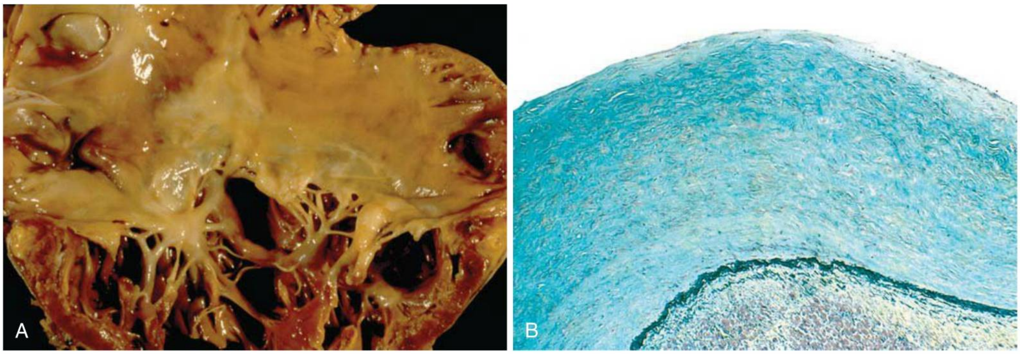


Figura 12-27 Cardiopatía carcinoide. **A.** Lesión fibrótica endocárdica característica que afecta al ventrículo derecho y la válvula tricúspide. **B.** Aspecto microscópico de la cardiopatía carcinoide con engrosamiento de la íntima. La tinción de Movat muestra tejido elástico miocárdico (negro) bajo la lesión rica en mucopolisacáridos ácidos (azul verdoso). El miocardio subyacente no está afectado.

de las cavidades y las valvas valvulares cardíacas (fig. 12-27). Las lesiones están compuestas por células musculares lisas y fibras de colágeno dispersas, incluidas en un material de matriz rico en mucopolisacáridos ácidos. Las estructuras subyacentes están intactas. Cuando hay afectación del lado derecho, los hallazgos típicos son insuficiencia tricuspídea y estenosis pulmonar.

Complicaciones en válvulas protésicas

La sustitución de válvulas cardíacas dañadas por prótesis es una modalidad terapéutica habitual y que a menudo salva la vida de los pacientes. Hay dos tipos de prótesis valvulares:

- *Válvulas mecánicas.* Consisten en materiales no fisiológicos rígidos de varias configuraciones, como bolas en jaula, discos basculantes o dispositivos semicirculares con bisagra (válvulas de disco basculante de doble valva).
- *Válvulas tisulares (bioprótesis).* Las válvulas aórticas porcinas o el pericardio porcino se conservan en una solución diluida de glutaraldehído y, a continuación, se montan sobre una estructura protésica. Como alternativa, es posible utilizar válvulas humanas congeladas de donantes muertos (llamadas «homoinjertos» criopreservados). Las válvulas tisulares son flexibles y funcionan de modo similar a las válvulas semilunares naturales. Sin embargo, el tratamiento químico de las válvulas animales produce entrecruzamiento de las proteínas valvulares, en especial el colágeno, lo que hace que el tejido no sea viable. De modo análogo, la congelación y descongelación de los homoinjertos humanos puede hacer que en buena medida estos sean no viables.

Alrededor del 60% de los receptores de válvulas protésicas desarrollan problemas importantes relacionados con la prótesis en un plazo de 10 años desde la cirugía. Las complicaciones dependen del tipo de válvula implantado (tabla 12-10 y fig. 12-28).

Tabla 12-10 Complicaciones de las prótesis valvulares cardíacas

Trombosis/tromboembolia
Hemorragia relacionada con anticoagulantes
Endocarditis por válvula protésica
Deterioro estructural (intrínseco)
Desgaste, fractura, fallo de control direccional en válvulas de bola, desgarro de las cúspides, calcificación
Otras formas de disfunción
Cicatrización inadecuada (escape paravalvular), cicatrización exuberante (obstrucción), hemólisis

- La *tromboembolia* es el principal problema relacionado con las válvulas mecánicas (v. fig. 12-28*A*). Esta complicación asume la forma de oclusión trombótica de la prótesis o de émbolos desprendidos de los trombos formados en la válvula. Debido a que el flujo sanguíneo en todos los dispositivos mecánicos es no laminar, las prótesis generan focos de turbulencia y estasis, que predisponen a formación de trombos. El riesgo de este tipo de complicaciones requiere anticoagulación a largo plazo en todas las personas con válvulas mecánicas, con el consiguiente riesgo de accidente cerebrovascular hemorrágico o de cualquier otra clase de hemorragia grave.
- El *deterioro estructural* rara vez causa insuficiencia de las válvulas mecánicas en su uso actual. En cambio, con el tiempo, prácticamente todas las bioprótesis desarrollan insuficiencia por calcificación y/o desgarro (v. fig. 12-28*B*).
- La *endocarditis infecciosa* es una complicación potencialmente grave de cualquier sustitución vascular. Las vegetaciones de la endocarditis por válvula protésica suelen localizarse en la interfase prótesis-tejido y, a menudo, dan lugar a formación de un absceso anular que, a la larga, puede inducir escape de sangre por reflujo paravalvular. Además, en ocasiones, las vegetaciones afectan directamente a los tejidos de las valvas valvulares bioprotésicas. Los principales organismos causantes de estas infecciones son los contaminantes cutáneos estafilocócicos (p. ej., *S. epidermidis*), *S. aureus,* estreptococos y hongos.
- Otras complicaciones son escape paravalvular por cicatrización inadecuada, obstrucción por proliferación de tejido fibroso durante la cicatrización, desproporción del orificio valvular (en el que la superficie de la válvula es demasiado pequeña para las necesidades del paciente, con la correspondiente estenosis relativa), hemólisis intravascular por fuerzas de cizallamiento elevadas o ruido excesivo por contactos intensos de partes rígidas móviles.

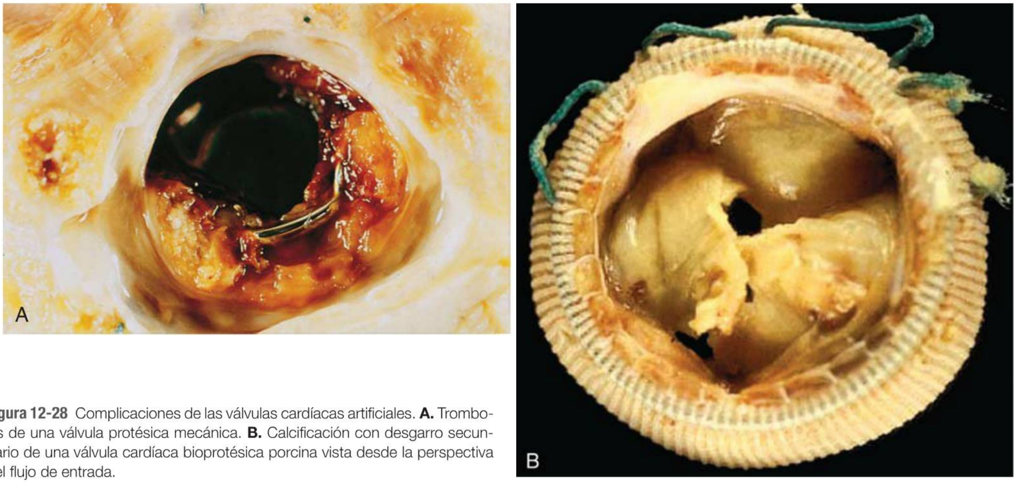


Figura 12-28 Complicaciones de las válvulas cardíacas artificiales. **A.** Trombosis de una válvula protésica mecánica. **B.** Calcificación con desgarro secundario de una válvula cardíaca bioprotésica porcina vista desde la perspectiva del flujo de entrada.

CONCEPTOS CLAVE

Cardiopatía valvular

- La patología valvular puede provocar oclusión *(estenosis)* y/o reflujo *(insuficiencia)*. Las estenosis adquiridas de las válvulas aórtica y mitral son responsables de alrededor de dos tercios del total de valvulopatías.
- La calcificación valvular es un proceso degenerativo que suele inducir estenosis. La síntesis y el recambio anómalos de matriz derivan en degeneración e insuficiencia mixomatosas.
- Las valvulopatías inflamatorias generan neovascularización y cicatrización postinflamatorias. La cardiopatía reumática es causada por anticuerpos antiestreptocócicos que experimentan reacción cruzada con los tejidos cardíacos. Afecta con mayor frecuencia a la válvula mitral y es responsable del 99% de las estenosis mitrales adquiridas.
- La endocarditis infecciosa puede ser agresiva y destruir con rapidez las válvulas normales (EI aguda), o bien ser gradual, con mínima destrucción de válvulas previamente anómalas (EI subaguda). La embolización sistémica produce en ocasiones infartos sépticos.
- La endocarditis trombótica no bacteriana afecta a válvulas previamente normales, en las que induce estados hipercoagulables; la embolización es una importante complicación.
- Las válvulas protésicas mecánicas presentan complicaciones trombóticas o hemorrágicas relacionadas con flujo no laminar de la sangre y con la necesidad de administrar anticoagulación crónica. Las válvulas bioprotésicas son no viables y, por consiguiente, son susceptibles de calcificación a largo plazo y/o degeneración con desgarro. Ambos tipos de válvulas presentan mayor riesgo de endocarditis que las nativas.

Miocardiopatías

Aunque el término *miocardiopatía* (literalmente, enfermedad del músculo cardíaco) se ha aplicado históricamente a cualquier disfunción cardíaca debida a una anomalía miocárdica, es probable que sea conveniente establecer una definición más matizada. Así, en virtud del reconocimiento de nuevos fenotipos y el uso de métodos de tipificación molecular más avanzados, un grupo de expertos ha propuesto lo siguiente: «*Las miocardiopatías son un conjunto heterogéneo de enfermedades del miocardio asociadas a disfunción mecánica y/o eléctrica que habitualmente (aunque no de modo invariable) presentan hipertrofia o dilatación ventricular inapropiadas y se deben a numerosas causas, a menudo genéticas. Las miocardiopatías pueden quedar confinadas en el corazón o formar parte de trastornos sistémicos generalizados, con frecuencia causantes de muerte de origen cardiovascular o discapacidad progresiva relacionada con insuficiencia cardíaca*».

En consecuencia, las miocardiopatías se manifiestan como insuficiencia del rendimiento del miocardio, que puede ser mecánica (p. ej., disfunción diastólica o sistólica), generando ICC, o culminar en arritmias potencialmente mortales. Las miocardiopatías *primarias* son enfermedades genéticas o adquiridas del miocardio, en tanto que las *secundarias* determinan afectación miocárdica como componente de un trastorno sistémico o multiorgánico. Un avance sustancial en nuestro conocimiento de las miocardiopatías lo constituye la frecuente identificación de causas genéticas subyacentes, como las mutaciones en las proteínas miocárdicas relacionadas con contracción, contactos célula-célula y citoesqueleto. Estas mutaciones, a su vez, condicionan alteraciones en la contracción o la relajación o llevan a desregulación del transporte de iones a través de las membranas celulares. Aunque la disfunción miocárdica crónica segundaria a isquemia, anomalías valvulares o hipertensión, puede originar una disfunción ventricular significativa (según se ha indicado), estas alteraciones no se deben considerar miocardiopatías.

Las miocardiopatías se clasifican según diversos criterios, como la base genética subyacente a la disfunción. De hecho, ya se han analizado varias canalopatías inductoras de arritmia, que pueden incluirse entre las miocardiopatías. Sin embargo, aquí se limitará la lista de tales miocardiopatías a los trastornos que provocan anomalías anatómicas en el corazón. Estos siguen tres patrones patológicos (fig. 12-29 y tabla 12-11):

- Miocardiopatía dilatada (incluida la miocardiopatía ventricular derecha arritmógena).
- Miocardiopatía hipertrófica.
- Miocardiopatía restrictiva.

De estos tres patrones principales, el de la miocardiopatía dilatada es el más común (90% de los casos) y el de la miocardiopatía restrictiva el menos frecuente. Dentro de cada uno hay un espectro de nivel de gravedad clínica, y, en ciertos casos, las características clínicas se solapan entre grupos. Además, cada uno de los patrones puede ser inducido por una causa identificable específica o ser idiopático (tabla 12-12; v. tabla 12-11).

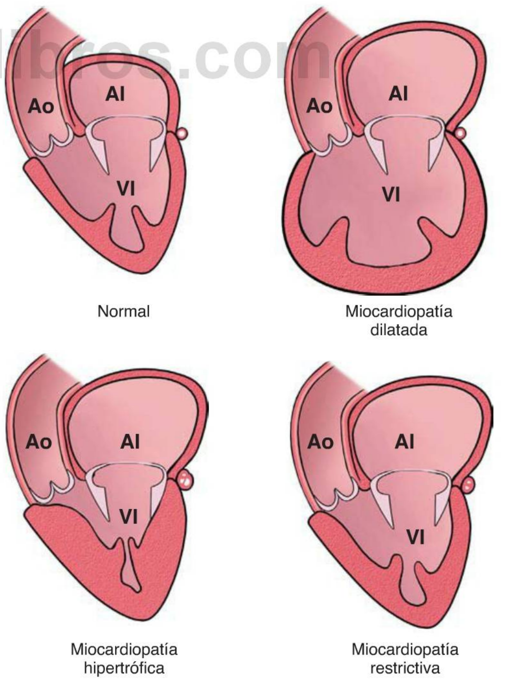


Figura 12-29 Los tres patrones morfológicos principales de la miocardiopatía. La miocardiopatía dilatada produce fundamentalmente disfunción sistólica, mientras que la restrictiva y la hipertrófica generan disfunción diastólica. Obsérvense los cambios en el grosor de las paredes auricular y/o ventricular. Ao, aorta; AI, aurícula izquierda; VI, ventrículo izquierdo.

Tabla 12-11 Miocardiopatía y disfunción miocárdica indirecta: patrones funcionales y causas

Patrón funcional	Fracción de eyección ventricular izquierda*	Mecanismo de insuficiencia cardíaca	Causas del fenotipo	Disfunción miocárdica indirecta (que simula miocardiopatía)
Dilatada	< 40%	Deterioro de la contractilidad (disfunción sistólica)	Genética, alcohol, periparto, miocarditis, hemocromatosis, anemia crónica, toxicidad por doxorrubicina, sarcoidosis, idiopática	Cardiopatía isquémica, cardiopatía valvular, cardiopatía hipertensiva, cardiopatía congénita
Hipertrófica	Del 50 al 80%	Deterioro de la distensibilidad (disfunción diastólica)	Genética, ataxia de Friedreich, tesaurismosis, lactantes de madres diabéticas	Cardiopatía hipertensiva, estenosis aórtica
Restrictiva	Del 45 al 90%	Deterioro de la distensibilidad (disfunción diastólica)	Amiloidosis, fibrosis inducida por radiación, idiopática	Constricción pericárdica

*Normal, entre el 45 y el 65%.

Miocardiopatía dilatada

La miocardiopatía dilatada (MCD) se caracteriza morfológica y funcionalmente por dilatación cardíaca progresiva y disfunción contráctil sistólica, generalmente con hipertrofia concomitante. Muchos casos son familiares, aunque el fenotipo de la MCD procede de diversas causas, tanto primarias como secundarias.

Tabla 12-12 Trastornos asociados a enfermedades del músculo cardíaco

Infecciones cardíacas
Virus Clamidias Rickettsias Bacterias Hongos Protozoos
Sustancias tóxicas
Alcohol Cobalto Catecolaminas Monóxido de carbono Litio Hidrocarburos Arsénico Ciclofosfamida Doxorrubicina y daunorrubicina
Procesos metabólicos
Hipertiroidismo Hipotiroidismo Hiperpotasemia Hipopotasemia Carencias nutricionales (proteínas, tiamina, otras avitaminosis) Hemocromatosis
Enfermedades neuromusculares
Ataxia de Friedreich Distrofia muscular Atrofias congénitas
Tesaurismosis y otros trastornos por depósito
Síndrome de Hunter-Hurler Glucogenosis Enfermedad de Fabry Amiloidosis
Procesos infiltrantes
Leucemia Carcinomatosis Sarcoidosis Fibrosis inducida por radiación
Procesos inmunitarios
Miocarditis (formas graves) Rechazo postrasplante

Patogenia. En el momento del diagnóstico, es característico que la MCD haya progresado a su fase terminal, en la que el corazón está dilatado y con mala contractilidad. Desafortunadamente, llegado ese punto, incluso una evaluación exhaustiva a menudo no consigue determinar una etiología específica. Con frecuencia creciente, se identifican formas familiares (genéticas) de MCD, aunque la patología final puede ser también debida a varias lesiones miocárdicas adquiridas, por lo que son varias las vías que conducen a la MCD (fig. 12-31).

- *Influencias genéticas.* La MCD es familiar en el 30-50% de los casos, en los que es originada por mutaciones en un diversificado grupo de más de 20 genes que codifican proteínas implicadas en el citoesqueleto, el sarcolema y la envoltura nuclear (lamina A/C). En particular, las mutaciones en el *TTN*, un gen que codifica la titina (que recibe este nombre porque es la mayor proteína expresada en humanos), pueden ser responsables de alrededor del 20% de los casos de MCD (fig. 12-30).

  En las formas genéticas de MCD, el principal patrón es la herencia autosómica dominante, mientras que la ligada al cromosoma X, la autosómica recesiva y la mitocondrial son menos habituales. En ciertas familias, hay deleciones en genes mitocondriales que causan defectos en la fosforilación oxidativa; en otras, hay mutaciones en genes que codifican enzimas implicadas en la β-oxidación de los ácidos grasos. Las anomalías mitocondriales se suelen manifestar en la población pediátrica, mientras que la MCD ligada al cromosoma X se suele presentar pasada la pubertad y al principio de la edad adulta. La miocardiopatía ligada al cromosoma X también se relaciona con mutaciones que afectan a la proteína asociada a membrana distrofina, que acopla el citoesqueleto a la matriz extracelular. Conviene recordar que la distrofina está mutada en las miopatías esqueléticas más frecuentes (p. ej., distrofias musculares de Duchenne y Becker; v. capítulo 27). Ciertas personas y familias con mutaciones en el gen de la distrofina presentan una MCD como principal característica clínica. Es interesante, y probablemente consecuencia del origen de desarrollo común de los miocitos contráctiles y los elementos de conducción, el hecho de que las anomalías congénitas de la conducción puedan asociarse también a la MCD.
- *Miocarditis.* En biopsias endomiocárdicas secuenciales se ha documentado la progresión de la miocarditis a la MCD. En otros estudios, la detección de huellas genéticas de Coxsackie B y otros virus en el miocardio de pacientes con MCD indica la posible función etiológica de la miocarditis vírica (v. más adelante).

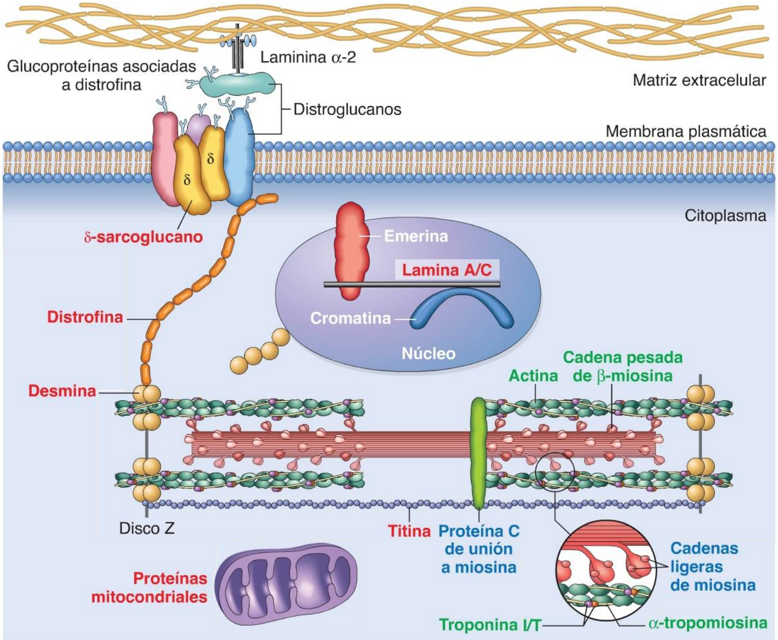


Figura 12-30 Esquema de un miocito que muestra las proteínas fundamentales mutadas en la miocardiopatía dilatada (leyendas en rojo), la miocardiopatía hipertrófica (leyendas en azul) o ambas (leyendas en verde). Las mutaciones en la titina (la mayor proteína humana conocida, con aproximadamente 30.000 aminoácidos) son responsables de alrededor del 20% del total de las miocardiopatías dilatadas. La titina expande el sarcómero y conecta las bandas Z y M, limitando la amplitud de movimiento pasiva del sarcómero cuando se estira. La titina también actúa como muelle molecular, con dominios que se despliegan cuando la proteína se tensa y se repliega al ceder la tensión, afectando a la elasticidad pasiva del músculo estriado.

- *Alcohol y otras toxinas.* El *consumo abusivo de alcohol* presenta una sólida correlación con el desarrollo de MCD, aumentando la probabilidad de que la toxicidad por etanol (v. capítulo 9) o un trastorno nutricional secundario sean la base de la lesión miocárdica. El alcohol o sus metabolitos (sobre todo el acetaldehído) ejercen un efecto tóxico directo sobre el miocardio. Por otro lado, el alcoholismo crónico se asocia en ocasiones a carencia de tiamina, que puede provocar beriberi cardíaco (también indiferenciable de la MCD). En cualquier caso, no hay rasgos morfológicos que permitan distinguir la *miocardiopatía alcohólica* de la MCD debida a otras causas.

  En otros casos, es posible que otras agresiones tóxicas evolucionen con el tiempo a insuficiencia miocárdica. Especialmente importante es la lesión miocárdica provocada por ciertos quimioterápicos, como la doxorrubicina, e incluso por algunos tratamientos con dianas terapéuticas (p. ej., los inhibidores de la tirosina cinasa). El cobalto es un ejemplo de metal pesado cardiotóxico que ha generado casos de MCD en situaciones de contaminación inadvertida (p. ej., en la producción de cerveza).
- *Parto.* Una forma especial de MCD, llamada *miocardiopatía periparto,* puede registrarse en la última fase del embarazo o hasta algunos meses después del parto. El mecanismo de base de esta entidad clínica, poco conocido, es probablemente multifactorial. Entre las causas propuestas se cuentan hipertensión asociada al embarazo, sobrecarga de volumen, carencia nutricional, otros trastornos metabólicos o una reacción inmunitaria hasta ahora escasamente tipificada. Recientes estudios indican que la anomalía principal es un desequilibrio angiógeno microvascular en el miocardio, causante de una lesión isquémica funcional. Así, la miocardiopatía periparto puede inducirse en modelos murinos aumentando las concentraciones de mediadores antiangiógenos circulantes, como los inhibidores del factor de crecimiento endotelial vascular (p. ej., los FLT1, como sucede en la preeclampsia) o los productos de degradación antiangiógenos de la hormona prolactina (elevados al final del embarazo). Los abordajes proangiógenos, como el bloqueo de la secreción de prolactina con bromocriptina, conforman una nueva estrategia terapéutica para esta enfermedad.
- La *sobrecarga de hierro* en el corazón puede deberse a hemocromatosis hereditaria (v. capítulo 18) o a transfusiones múltiples. La MCD es la manifestación más común de este exceso de hierro, posiblemente causado por interferencia con los sistemas enzimáticos dependientes de metales o por lesión inducida por producción de especies reactivas del oxígeno mediada por hierro.
- El *estrés suprafisiológico* puede asimismo producir una MCD. Este mecanismo actúa en la taquicardia persistente o el hipertiroidismo, o incluso durante el desarrollo, como en los fetos de madres diabéticas insulinodependientes. En particular, el *exceso de catecolaminas* provoca necrosis multifocal en las bandas de contracción miocárdica, que con el tiempo evoluciona a MCD. Ello sucede en personas con *feocromocitomas,* que son tumores productores de adrenalina (v. capítulo 24). El consumo de cocaína o el uso de vasopresores como la dopamina pueden tener consecuencias similares. Este «efecto catecolamínico» también se registra

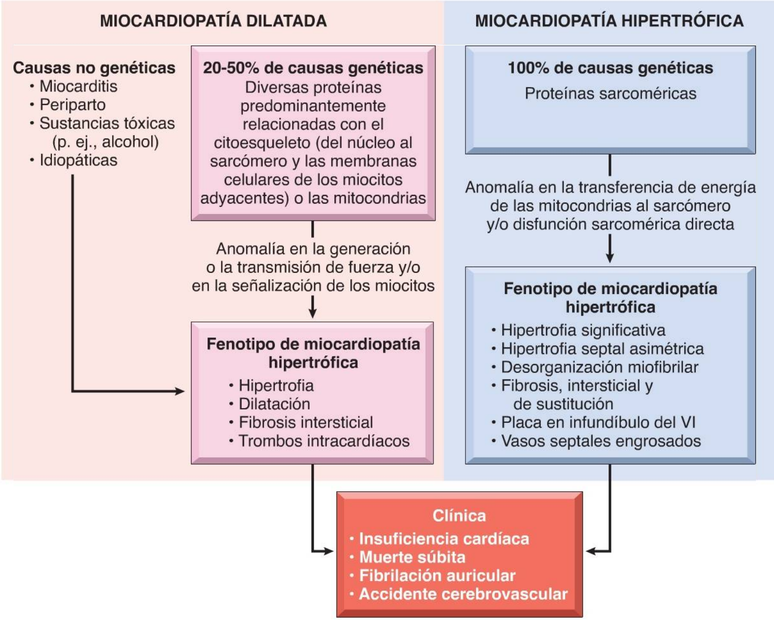


Figura 12-31 Causas y consecuencias de las miocardiopatías dilatada e hipertrófica. Algunas miocardiopatías dilatadas y casi todas las hipertróficas son de origen genético. Las causas genéticas de la miocardiopatía dilatada comprenden mutaciones en una amplia diversidad de genes. Dichos genes codifican predominantemente proteínas del citoesqueleto, aunque también del sarcómero, las mitocondrias y la envoltura nuclear. Por el contrario, todos los genes mutados que provocan miocardiopatía hipertrófica codifican proteínas del sarcómero. Aunque estas dos formas de miocardiopatía difieren sensiblemente en función de su base subcelular y sus fenotipos morfológicos, comparten un conjunto común de complicaciones clínicas. VI, ventrículo izquierdo.

en situaciones de estimulación autónoma intensa, por ejemplo, secundaria a lesiones intracraneales o máxima tensión emocional. Así, la *miocardiopatía de takotsubo* es una entidad caracterizada por disfunción de la contracción ventricular izquierda tras un estrés psicológico extremo. El miocardio afectado puede quedar aturdido o presentar necrosis multifocal en las bandas de contracción. Por razones poco claras, la punta ventricular suele ser el área más afectada, lo que origina un «abombamiento apical» que hace que el corazón se asemeje a un *takostsubo,* nombre de las vasijas que los pescadores japoneses usan como trampas para capturar pulpos.

El mecanismo de la cardiotoxicidad por catecolaminas es incierto, aunque probablemente se relacione con la toxicidad directa sobre los miocitos por sobrecarga de calcio, o bien con vasoconstricción focal en la macro- y la microcirculación arterial coronaria, ante un aumento de la frecuencia cardíaca. Cambios similares se registran en personas que se han recuperado de episodios hipertensivos o han sido reanimadas de una parada cardíaca. En tales casos, la lesión es consecuencia de isquemia-reperfusión (v. anteriormente), con la consiguiente inflamación.

MORFOLOGÍA

En la MCD, el corazón suele estar aumentado de tamaño y ser pesado (a veces con peso doble o triple de lo normal) y flácido, por la dilatación de todas sus cavidades (fig. 12-32). Los trombos murales, habituales, son potencial fuente de tromboembolias. No hay alteraciones valvulares primarias. En caso de insuficiencia mitral (o tricuspídea), esta es consecuencia de dilatación de la cavidad ventricular izquierda (o derecha) *(insuficiencia funcional).* Cada una de las arterias coronarias se encuentra libre de estenosis significativa o, en su caso, las obstrucciones presentes resultan insuficientes para explicar el grado de disfunción cardíaca.

Las anomalías histológicas en la MCD son inespecíficas y, en general, no apuntan a una etiología concreta. La mayoría de las células musculares están hipertrofiadas, con núcleos grandes, aunque algunas aparecen atenuadas, estiradas e irregulares. Hay fibrosis intersticial y endocárdica de grado variable y pequeñas cicatrices subendocárdicas pueden reemplazar a células aisladas o grupos celulares, probablemente por cicatrización de focos de necrosis isquémica de miocitos previa, generada por desequilibrio inducido por hipertrofia entre perfusión y demanda. Por otra parte, la gravedad de las alteraciones morfológicas en ocasiones no corresponde al grado de disfunción o al pronóstico del paciente.

Características clínicas. La MCD puede registrarse a cualquier edad, incluyendo la infancia, pero es más habitual en personas de entre 20 y 50 años. **Se presenta con signos y síntomas progresivos de una ICC de desarrollo lento, como disnea, fatigabilidad fácil y escasa capacidad de ejercicio. En su fase terminal, las fracciones de eyección suelen ser inferiores al 25%** (valores normales = 50-65%). Son comunes la insuficiencia mitral secundaria y los ritmos cardíacos anómalos, y puede haber embolias por trombos intracardíacos. Normalmente, la muerte sobreviene por insuficiencia cardíaca progresiva o arritmia y, en ocasiones, se produce de forma súbita. Aunque la mortalidad anual es alta (del 10 al 50%), algunos

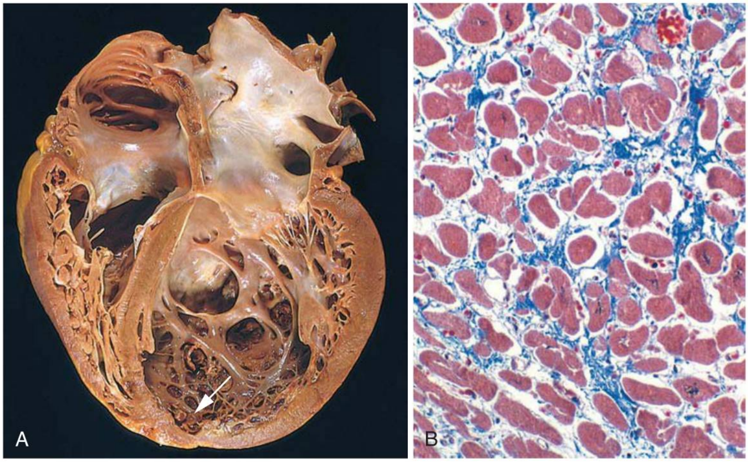


Figura 12-32 Miocardiopatía dilatada. **A.** Son evidentes la dilatación y la hipertrofia de las cuatro cavidades. Hay un trombo mural *(flecha)* en la punta del ventrículo izquierdo (a la *derecha* en este corte apical de las cuatro cavidades). Las arterias coronarias son permeables. **B.** Corte histológico que muestra hipertrofia de miocitos variable y fibrosis intersticial (el colágeno está destacado en azul en esta tinción tricrómica de Masson).

pacientes gravemente afectados responden bien a la farmacoterapia. El trasplante cardíaco es también una opción de uso creciente, y la asistencia ventricular a largo plazo puede resultar beneficiosa. Es interesante el hecho de que, en algunos pacientes, el soporte cardíaco mecánico a corto plazo induzca una mejora duradera de la función cardíaca.

Miocardiopatía ventricular derecha arritmógena

Las *miocardiopatía ventricular derecha arritmógena (MCVDA)* es una enfermedad hereditaria del miocardio que causa insuficiencia ventricular derecha, trastornos del ritmo (sobre todo taquicardia o fibrilación ventriculares) y muerte súbita. También puede haber afectación del lado izquierdo, con insuficiencia cardíaca izquierda. Morfológicamente, la pared ventricular derecha está adelgazada de forma pronunciada, debido a pérdida de miocitos, acompañada de infiltración grasa y fibrosis extensas (fig. 12-33). Aunque en ocasiones hay inflamación miocárdica, la MCVDA no se considera una miocardiopatía inflamatoria. La MCVDA clásica presenta un patrón de herencia autosómica dominante, con penetrancia variable. La enfermedad se ha atribuido a insuficientes proteínas de adhesión celular en los desmosomas que unen a los miocitos cardíacos adyacentes. El *síndrome de Naxos* es un trastorno caracterizado por miocardiopatía ventricular derecha arritmógena e hiperqueratosis de las superficies cutáneas palmares y plantares, específicamente asociadas a mutaciones en el gen que codifica la proteína placoglobina, asociada a los desmosomas.

Miocardiopatía hipertrófica

La miocardiopatía hipertrófica (MCH) es un trastorno genético frecuente (incidencia de 1 entre 500), clínicamente heterogéneo y caracterizado por hipertrofia miocárdica, escasa

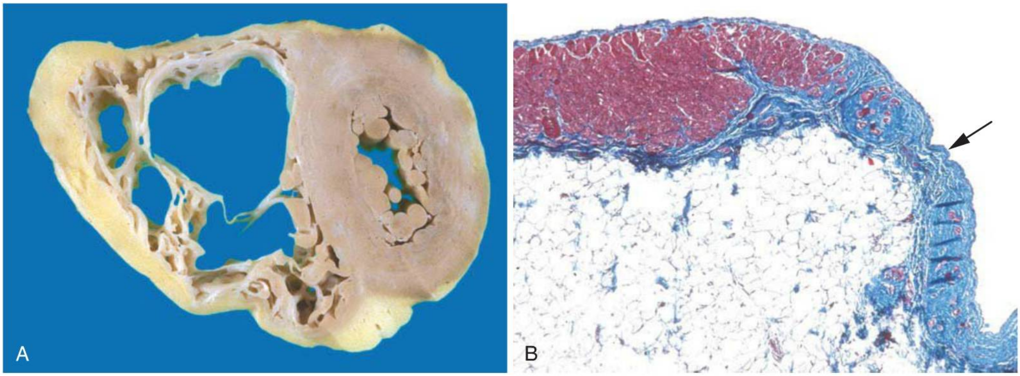


Figura 12-33 Miocardiopatía ventricular derecha arritmógena. **A.** Fotografía macroscópica que muestra dilatación del ventrículo derecho y sustitución casi transmural de la pared libre ventricular derecha por grasa y fibrosis. El ventrículo izquierdo presenta una configuración prácticamente normal en este caso, aunque también puede verse afectado por la patología. **B.** Corte histológico de la pared libre ventricular derecha, que muestra sustitución de miocardio (rojo) por fibrosis (azul, *flecha*) y grasa (tinción tricrómica de Masson).

distensibilidad del miocardio ventricular izquierdo, que determina un llenado diastólico anómalo, y obstrucción del flujo de salida ventricular intermitente (en aproximadamente un tercio de los casos). Es la principal causa de hipertrofia ventricular izquierda no explicada por otras razones clínicas o patológicas. El corazón presenta paredes engrosadas, aumento del peso e *hiper*contracción, en un llamativo contraste con lo que sucede en el corazón flácido e *hipo*contráctil propio de la MCD. La MCH provoca, sobre todo, disfunción diastólica, mientras que la función sistólica suele preservarse. Las dos enfermedades más frecuentes que deben distinguirse clínicamente de la MCH son las enfermedades por depósito (p. ej., amiloidosis, enfermedad de Fabry) y las cardiopatías hipertensivas con hipertrofia septal subaórtica relacionada con la edad (v. anteriormente el epígrafe «Cardiopatía hipertensiva»). En ocasiones, la estenosis aórtica subvalvular, valvular o congénita se asemeja a la MCH.

Patogenia. En la mayoría de los casos, el patrón de transmisión es autosómico dominante con penetrancia variable. La MCH es causada por mutaciones en cualquiera de los diversos genes que codifican las proteínas sarcoméricas. Hay más de 400 mutaciones conocidas en nueve genes diferentes, la mayoría de las cuales son de sentido erróneo. Las mutaciones causantes de MCH se hallan más habitualmente en el gen que codifica la cadena pesada de β-miosina (β-MHC) y, con menor frecuencia, en los genes que codifican la TnT cardíaca, la α-tropomiosina y la proteína C de unión a la miosina (MYBP-C). En conjunto, dichas mutaciones son responsables del 70-80% de los casos. Las diversas familias afectadas pueden presentar mutaciones distintas que afectan a la misma proteína. Por ejemplo, se sabe que alrededor de 50 mutaciones diferentes de β-MHC causan MCH. El pronóstico de la MCH varía dentro de amplios márgenes y presenta una estrecha correlación con las mutaciones específicas. Aunque está claro que estas anomalías genéticas son esenciales para la etiología de la MCH, la secuencia de episodios que va de las mutaciones al desarrollo de la enfermedad aún es poco conocida.

Como se ha apuntado, la MCH es una enfermedad causada por mutaciones en las proteínas del sarcómero. Aunque estas alteraciones sarcoméricas se han considerado patológicas sobre la base de la contracción cardíaca anómala inductora de hipertrofia compensatoria secundaria, nuevas evidencias indican que la MCH puede originarse por transferencia de energía insuficiente desde su fuente de generación (mitocondrias) al lugar en el que se utiliza (sarcómeros). La fibrosis intersticial de la MCH probablemente es secundaria a respuestas excesivas de los fibroblastos miocárdicos a la disfunción miocárdica primaria. En cambio, la MCD se asocia principalmente a anomalías de las proteínas citoesqueléticas (v. fig. 12-30) y puede interpretarse como una enfermedad vinculada con la generación de fuerza, la transmisión de fuerza o la señalización miocítica anómalas. Para complicar la cuestión, las mutaciones en ciertos genes, ilustradas en la figura 12-30, producen MCH o MCD dependiendo de su localización y su naturaleza.

MORFOLOGÍA

La característica esencial de la MCH es la **hipertrofia miocárdica masiva, generalmente sin dilatación ventricular** (fig. 12-34). El patrón clásico comprende engrosamiento desproporcionado del tabique interventricular en relación con la pared libre ventricular izquierda (con cociente de tabique a pared libre superior a 3:1), que se denomina **hipertrofia septal asimétrica.** En alrededor del 10% de los casos, la hipertrofia es concéntrica y simétrica. En un corte longitudinal, la cavidad ventricular izquierda, normalmente redondeada u ovoide, puede quedar comprimida, asumiendo una configuración «en forma de plátano» por abultamiento del tabique hacia la luz (v. fig. 12-34*A*). Aunque en ocasiones la pronunciada hipertrofia afecta a todo el tabique, suele ser más patente en la región subaórtica. El infundíbulo o tracto de salida ventricular izquierdo a menudo presenta una placa endocárdica fibrosa asociada a engrosamiento de la valva mitral anterior. Ambos hallazgos son consecuencia del contacto de la valva mitral anterior con el tabique durante la sístole ventricular, y se correlacionan con el «movimiento anterior sistólico» ecocardiográfico de la valva anterior, con obstrucción funcional del infundíbulo ventricular izquierdo durante la mesosístole.

Los rasgos histológicos más importantes del miocardio en la MCH son: 1) hipertrofia miocítica masiva, con diámetros transversales de los miocitos a menudo superiores a 40 μm (los normales son de unos 15 μm); 2) desorganización aleatoria de los haces de miocitos y los miocitos aislados, y de los elementos contráctiles de los sarcómeros en las células (la llamada **desorganización miofibrilar**), y 3) fibrosis intersticial y sustitutiva (v. fig. 12-34*B*).



Figura 12-34 Miocardiopatía hipertrófica con hipertrofia septal asimétrica. **A.** El músculo septal se proyecta hacia el infundíbulo ventricular izquierdo y la aurícula izquierda está aumentada de tamaño. La valva mitral anterior se ha rechazado alejándola del tabique, poniendo de manifiesto una placa endocárdica fibrosa *(flecha)* (v. texto). **B.** Corte histológico que muestra desorganización de miocitos, hipertrofia extrema y exceso de ramificación de los miocitos, así como la característica fibrosis intersticial (en esta tinción tricrómica de Masson el colágeno aparece azul).

Características clínicas. **La anomalía central en la MCH es la reducción del volumen sistólico por alteración del llenado diastólico.** Es causada por disminución del tamaño de la cavidad y de la distensibilidad del ventrículo izquierdo, masivamente hipertrofiado. Además, en torno al 25% de los pacientes con MCH presentan una obstrucción dinámica del tracto de salida del ventrículo izquierdo. El gasto cardíaco reducido, junto con el aumento secundario de la presión venosa pulmonar, explica la disnea de esfuerzo observada en estos pacientes. La auscultación revela un soplo de eyección sistólica áspero causado por obstrucción del infundíbulo ventricular cuando la valva mitral anterior se desplaza hacia el tabique interventricular durante la sístole. Debido a la hipertrofia masiva, la alta presión de la cavidad ventricular izquierda y el frecuente engrosamiento de la pared de las arterias intramurales, es habitual el desarrollo de isquemia miocárdica, aun en ausencia de enfermedad arterial coronaria concomitante. Los principales problemas clínicos en la MCH son la fibrilación auricular, la formación de trombos murales inductores de embolización y posible accidente cerebrovascular, insuficiencia cardíaca no tratable, arritmias ventriculares y, de modo no infrecuente, muerte súbita, en especial con ciertas mutaciones específicas. De hecho, la MCH es una de las causas más habituales de muerte súbita no explicada por otras etiologías en deportistas jóvenes.

La evolución natural de la MCH es muy variable. En la mayoría de los pacientes es útil la intervención farmacológica (p. ej., por bloqueo β-adrenérgico), a fin de reducir la frecuencia y la contractilidad cardíacas. También resulta beneficiosa la disminución de la masa cardíaca septal, atenuando la obstrucción del tracto de salida. Ello se consigue mediante escisión quirúrgica del músculo o con un control cuidadoso del infarto septal por medio de la infusión de alcohol por catéter.

Miocardiopatía restrictiva

La miocardiopatía restrictiva se caracteriza por disminución primaria de la distensibilidad ventricular, con la consiguiente insuficiencia del llenado ventricular durante la diástole. Dado que la función contráctil (sistólica) del ventrículo izquierdo no suele verse afectada, la anomalía funcional se confunde a veces con la propia de la pericarditis constrictiva o la MCH. La miocardiopatía restrictiva es idiopática o está asociada a diversas enfermedades o procesos que afectan al miocardio, sobre todo fibrosis por radiación, amiloidosis, sarcoidosis, tumores metastásicos o depósito de metabolitos acumulados debido a metabolopatías congénitas.

Los rasgos morfológicos no son distintivos. Los ventrículos son de tamaño normal o algo aumentado, las cavidades no están dilatadas y el miocardio es firme y no distensible. Es común observar dilatación biauricular. Microscópicamente, es posible que solo se aprecie fibrosis intersticial parcheada o difusa, que puede ser mínima o extensa. La biopsia endomiocárdica a menudo revela una etiología concreta. Un importante subgrupo específico lo constituye la amiloidosis (descrita más adelante).

Asimismo, merecen una breve mención algunas otras alteraciones restrictivas.

- La *fibrosis endomiocárdica* es una enfermedad que afecta principalmente a niños y adultos jóvenes en África y áreas tropicales de otros continentes, caracterizada por fibrosis del endocardio y el subendocardio ventriculares, que se extiende desde la punta en sentido ascendente, llegando a menudo a las válvulas tricúspide y mitral. El tejido fibroso reduce sustancialmente el volumen y la distensibilidad de las cavidades afectadas, causando anomalía funcional restrictiva. A veces se desarrollan trombos murales ventriculares y, de hecho, la fibrosis puede ser consecuencia de la organización de trombos. La etiología es desconocida.
- La *endomiocarditis de Löffler* también produce fibrosis endomiocárdica, habitualmente con grandes trombos murales y morfología general similar a la de la enfermedad tropical. Sin embargo, además de las alteraciones cardíacas, en esta patología hay con frecuencia eosinofilia periférica e infiltrados eosinófilos en múltiples órganos, incluido el corazón. La liberación de productos tóxicos de los eosinófilos, en especial proteína básica principal, se ha postulado como desencadenante de la necrosis endomiocárdica, que va seguida de cicatrización del área necrótica, estratificación del endocardio por trombo y, finalmente, organización del trombo. Muchos pacientes con endomiocarditis de Löffler sufren síndromes mieloproliferativos, asociados a reordenamientos cromosómicos que afectan a los genes de receptores de factores de crecimiento derivados de plaquetas (PDGFR) α y β (v. capítulo 13). Estos reordenamientos originan genes de fusión que codifican tirosina cinasas PDGFR constitutivamente activas. El tratamiento de estos pacientes con el inhibidor de la tirosina cinasa imatinib ha producido remisiones hematológicas asociadas a inversión del curso de la endomiocarditis, que, sin esta intervención, es a menudo mortal en breve plazo.
- La *fibroelastosis endocárdica* es una cardiopatía inhabitual caracterizada por engrosamiento fibroelástico que suele afectar al endocardio ventricular izquierdo. Es más frecuente en los 2 primeros años de vida. En un tercio de los casos va acompañada de obstrucción de la válvula aórtica u otras anomalías cardíacas congénitas. Esta enfermedad constituye en realidad un criterio de valoración morfológica habitual de diferentes trastornos, como infecciones víricas (p. ej., exposición intrauterina a la parotiditis) o mutaciones en el gen codificador de la tafacina, que afecta a la integridad de la membrana interna mitocondrial. En ocasiones, la afectación difusa provoca descompensación cardíaca rápida y progresiva, con desenlace mortal.

Miocarditis

Las miocarditis representan un diversificado grupo de entidades patológicas en las que microorganismos infecciosos y/o un proceso inflamatorio primario causan lesión del miocardio. La miocarditis debe distinguirse de trastornos como la cardiopatía isquémica, en la que la inflamación miocárdica es secundaria a otras etiologías.

Patogenia. En EE. UU., las *infecciones víricas* son la causa más común de miocarditis. Probablemente, los *virus de Coxsackie A* y *B* y otros enterovirus son responsables de la mayoría de los casos. Otros agentes etiológicos menos usuales son citomegalovirus, VIH y virus de la gripe (tabla 12-13). En algunas ocasiones (no en todas), el virus causal debe determinarse mediante estudios serológicos o identificación de secuencias de ácido nucleico vírico en las biopsias miocárdicas. Dependiendo del patógeno y del anfitrión, los virus son potenciales causantes de lesión miocárdica, bien por efecto citopático directo, bien por la aparición de una respuesta inmunitaria destructiva. Asimismo, las citocinas inflamatorias producidas como reacción a la lesión miocárdica pueden originar *disfunción del miocardio*, desproporcionada en relación con el grado de lesión real de los miocitos.

Tabla 12-13 Principales causas de miocarditis

Infecciones
Virus (p. ej., virus de Coxsackie, virus ECHO, virus de la gripe, VIH, citomegalovirus)
Clamidias (p. ej., *Chlamydophyla psittaci*)
Rickettsias (p. ej., *Rickettsia typhi*, fiebre tifoidea)
Bacterias (p. ej., *Corynebacterium diphtheriae, Neisseria meningococcus, Borrelia* (enfermedad de Lyme)
Hongos (p. ej., *Candida*)
Protozoos (p. ej., *Trypanosoma cruzi* [enfermedad de Chagas], toxoplasmosis)
Helmintos (p. ej., triquinosis)
Reacciones inmunomediadas
Posvíricas
Postestreptocócicas (fiebre reumática)
Lupus eritematoso sistémico
Hipersensibilidad a fármacos (p. ej., metildopa, sulfamidas)
Rechazo de trasplante
Desconocidas
Sarcoidosis
Miocarditis de células gigantes

VIH, virus de la inmunodeficiencia humana.

Ciertos agentes no víricos son igualmente importantes causantes de miocarditis infecciosa; cabe citar, en particular, el protozoo *Trypanosoma cruzi,* responsable de la enfermedad de Chagas. Esta enfermedad es endémica de ciertas regiones de Sudamérica e induce afectación miocárdica en la mayoría de los infectados. En torno al 10% de los pacientes mueren durante un ataque agudo, y otros desarrollan una miocarditis inmunomediada crónica que evoluciona a insuficiencia cardíaca en un plazo de entre 10 y 20 años. La triquinosis (originada por *Trichinella spiralis*) es la enfermedad helmíntica más habitualmente asociada a miocarditis. Patologías parasitarias, como la toxoplasmosis, e infecciones bacterianas, como la enfermedad de Lyme y la difteria, son también etiologías relacionadas con miocarditis. En el caso de la miocarditis diftérica, la lesión del miocardio es consecuencia de la liberación de la toxina de la difteria por el microorganismo causal, *Corynebacterium diphtheriae* (v. capítulo 8). La miocarditis afecta a alrededor del 5% de los pacientes con enfermedad de Lyme, patología sistémica provocada por la espiroqueta bacteriana *Borrelia burgdorferi* (v. capítulo 8). Se manifiesta principalmente como un trastorno de la conducción sistémica de resolución espontánea, que a veces requiere un marcapasos provisional. La miocarditis asociada a sida puede presentar inflamación y lesión miocíticas sin un agente etiológico claro o ser directamente atribuible al VIH o a un patógeno oportunista.

También hay causas no infecciosas de miocarditis. A grandes rasgos, se trata de trastornos inmunomediados *(miocarditis por hipersensibilidad)* o idiopáticos, con una forma diferenciada *(miocarditis de células gigantes),* que se sospecha de origen inmunitario (v. tabla 12-13).

MORFOLOGÍA

Macroscópicamente, el corazón aparece dilatado o normal en la miocarditis. A veces se aprecia cierta hipertrofia, en función de la duración de la enfermedad. En estadios avanzados, el miocardio ventricular está flácido y a menudo moteado con focos claros o diminutas lesiones hemorrágicas. En ocasiones hay trombos murales.

La miocarditis activa se caracteriza por presencia de infiltrado inflamatorio intersticial asociado a necrosis miocítica focal (fig. 12-35). El más frecuente es un infiltrado difuso mononuclear, predominantemente linfocítico (v. fig. 12-35*A*). Aunque las biopsias endomiocárdicas son a veces diagnósticas, es posible que resulten falsamente negativas, ya que la afectación inflamatoria del endocardio puede ser focal o parcheada. Si el paciente sobrevive a la fase aguda de la miocarditis, las lesiones inflamatorias remiten, sin dejar cambios residuales, o cicatrizan por fibrosis progresiva.

La **miocarditis por hipersensibilidad** presenta infiltrados intersticiales, principalmente perivasculares, compuestos de linfocitos, macrófagos y una elevada proporción de eosinófilos (v. fig. 12-35*B*). Una forma morfológicamente diferenciada de miocarditis, llamada **miocarditis de células gigantes,** se caracteriza por infiltrado celular inflamatorio generalizado que contiene células gigantes multinucleadas (macrófagos fusionados), entremezcladas con linfocitos, eosinófilos, células plasmáticas y macrófagos. Hay necrosis focal o frecuentemente extensiva (v. fig. 12-35*C*). Probablemente, esta variante constituye el extremo más fulminante del espectro de la enfermedad y conlleva mal pronóstico.

La miocarditis por **enfermedad de Chagas** resulta característica, en virtud de la parasitación de miofibrillas dispersas por parte de un infiltrado inflamatorio mixto de neutrófilos, linfocitos, macrófagos u ocasionales eosinófilos (v. fig. 12-35*D*).

Características clínicas. El espectro clínico de la miocarditis es amplio. En un extremo, la enfermedad es del todo asintomática y es previsible una recuperación completa sin secuelas; en el otro extremo se sitúa la aparición precipitada de insuficiencia cardíaca o arritmias, ocasionalmente con muerte súbita. Entre estos extremos se diferencian los numerosos niveles de afectación, asociados a síntomas como fatiga, disnea, palpitaciones, molestia precordial y fiebre. Las características clínicas de la miocarditis se asemejan a veces a las del IM agudo. Como se ha indicado, los pacientes pueden desarrollar miocardiopatía dilatada como complicación tardía de la miocarditis.

Otras causas de enfermedad miocárdica

Fármacos cardiotóxicos. Las complicaciones cardíacas del tratamiento del cáncer constituyen un problema importante. La cardiotoxicidad se ha asociado a agentes quimioterápicos convencionales, inhibidores de la tirosina cinasa y ciertas formas de inmunoterapia. Las antraciclinas doxorrubicina y daunorrubicina son los quimioterápicos más frecuentemente relacionados con lesión miocárdica tóxica. Producen miocardiopatía dilatada con insuficiencia cardíaca, atribuida sobre todo a la peroxidación de los lípidos en las membranas miocíticas. La toxicidad de las antraciclinas depende de la dosis, y el riesgo de cardiotoxicidad aumenta cuando las dosis acumuladas a lo largo de la vida superan los 500 mg/m^2.

Muchos otros agentes terapéuticos, como litio, fenotiacinas y cloroquina, inducen lesión miocárdica de modo idiosincrásico y, en ocasiones, muerte súbita. Hallazgos comunes en el miocardio afectado son inflamación miofibrilar, vacuolización citoplásmica y cambio graso. La interrupción de la administración del fármaco causal a menudo da lugar a rápida resolución del proceso, sin aparentes secuelas. No obstante, ocasionalmente es posible que una lesión extensa provoque una necrosis de los miocitos que evolucione a una miocardiopatía dilatada.

Amiloidosis. La amiloidosis es consecuencia de la acumulación extracelular de fibrillas proteínicas propensas a formar

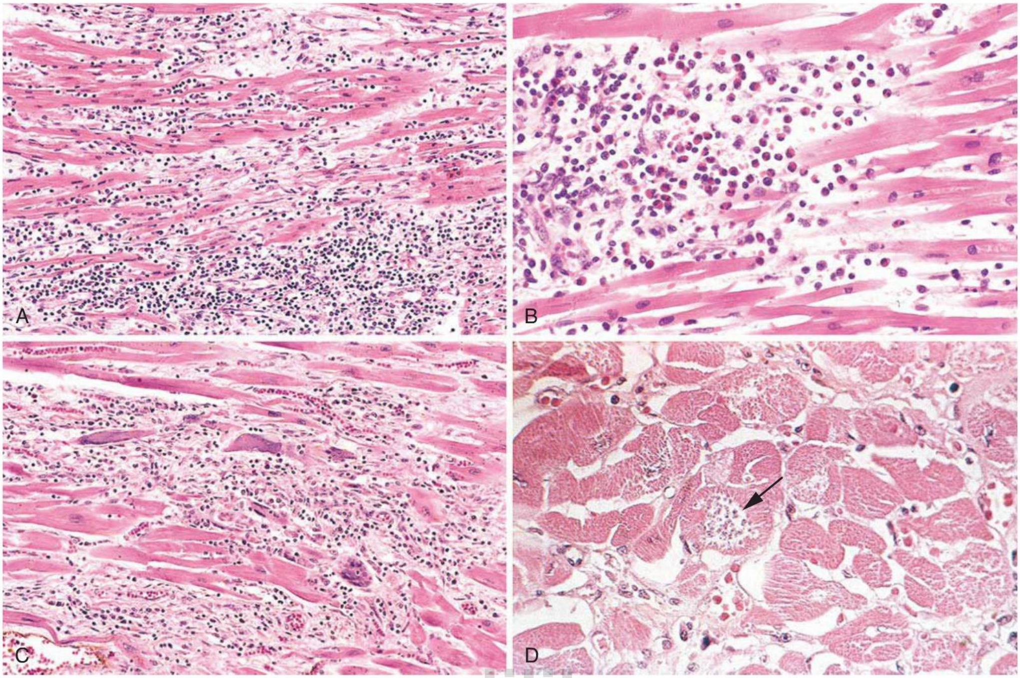


Figura 12-35 Miocarditis. **A.** Miocarditis linfocítica asociada a lesión de miocitos. **B.** Miocarditis por hipersensibilidad, caracterizada por infiltrado inflamatorio intersticial, constituido en buena parte por eosinófilos y células inflamatorias mononucleares, localizadas predominantemente en los espacios perivascular e intersticial expandido. **C.** Miocarditis de células gigantes con infiltrado inflamatorio mononuclear que contiene linfocitos y macrófagos, reducción extensa de músculo y células gigantes multinucleadas (macrófagos fusionados). **D.** Miocarditis de la enfermedad de Chagas. Se reconoce una miofibra distendida por los tripanosomas *(flecha)*, junto con necrosis de miofibrillas individuales y pequeña cantidad de inflamación.

láminas β plegadas (v. capítulo 6). La amiloidosis cardíaca puede ser consecuencia de una amiloidosis sistémica (p. ej., por mieloma o amiloide asociado a inflamación) o limitarse al corazón, en especial en ancianos *(amiloidosis cardíaca senil)*. La amiloidosis cardíaca senil es propia de personas de 70 años o más y presenta un mejor pronóstico que el de la amiloidosis sistémica. Los depósitos de amiloide cardíaco seniles están compuestos en buena parte por *transtiretina,* proteína sérica normal sintetizada en el hígado que *trans*porta la proteína unida a *ti*roxina y *retin*ol. Las formas mutantes de transtiretina pueden acelerar el depósito de amiloide cardíaco (y el sistémico asociado). En EE. UU., un 4% de los afroamericanos presentan una mutación de la transtiretina, por lo que se produce una sustitución de isoleucina por valina en la posición 122, generadora de una proteína particularmente amiloidógena, responsable de la amiloidosis por transtiretina familiar autosómica dominante. La amiloidosis auricular aislada se produce por depósito de péptido natriurético auricular, aunque su significación clínica es incierta.

La amiloidosis cardíaca con mucha frecuencia produce una miocardiopatía restrictiva, aunque también puede ser asintomática, manifestarse en forma de dilatación o arritmias o simular una enfermedad isquémica o valvular. Las diversas presentaciones dependen de la localización predominante de los depósitos, por ejemplo, intersticio, sistema de conducción, vasculatura o válvulas.

MORFOLOGÍA

En la amiloidosis cardíaca el corazón presenta una consistencia variable, de normal a firme y elástica. Las cámaras suelen mostrar unas dimensiones normales, aunque a veces están dilatadas y presentan paredes engrosadas. En ocasiones se observan pequeños nódulos semitransparentes, semejantes a gotas de cera, en la superficie endocárdica auricular, sobre todo en la izquierda. Histológicamente, es posible hallar depósitos eosinófilos hialinos de amiloide en el intersticio, el tejido de conducción, las válvulas, el endocardio, el pericardio y las pequeñas arterias coronarias intramurales (fig. 12-36). Otros depósitos se diferencian mediante tinciones especiales, como la de rojo Congo, que produce una clásica birrefringencia de color verde manzana con luz polarizada (v. fig. 12-36*B*). Las arterias y arteriolas intramurales pueden tener en sus paredes el amiloide suficiente para comprimir y ocluir las luces, con la consiguiente isquemia miocárdica («enfermedad de pequeños vasos»).

CONCEPTOS CLAVE

Miocardiopatía

- La miocardiopatía, enfermedad intrínseca del músculo cardíaco, obedece a causas específicas o es idiopática.
- Hay tres categorías fisiopatológicas de miocardiopatía: dilatada (90%), hipertrófica y restrictiva (menos frecuente).

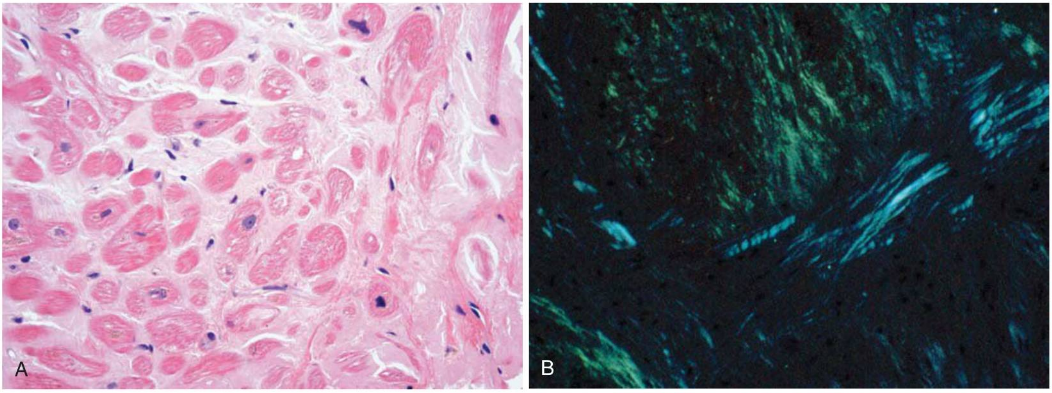


Figura 12-36 Amiloidosis cardíaca. **A.** Tinción de hematoxilina y eosina que pone de manifiesto amiloide como material rosado amorfo en torno a los miocitos. **B.** Tinción de rojo Congo, observada bajo luz polarizada, en la que el amiloide muestra su característica birrefringencia de color verde manzana (en comparación con el colágeno, que aparece blanco).

- La miocardiopatía dilatada produce una disfunción sistólica (contráctil). Entre sus causas se cuentan miocarditis, exposición a tóxicos (p. ej., alcohol) y embarazo. En un porcentaje de casos que oscila entre un 20 y un 50%, la etiología se relaciona con anomalías genéticas de las proteínas citoesqueléticas, constituyendo las mutaciones de la titina la causa del 20% de los casos de miocardiopatía dilatada.
- La miocardiopatía hipertrófica induce disfunción diastólica (de la relajación). Prácticamente siempre se debe a mutaciones autosómicas dominantes en las proteínas que componen el aparato contráctil, en particular la cadena pesada de β-miosina.
- La miocardiopatía restrictiva hace que el miocardio sea rígido y no distensible, y puede deberse a depósitos (p. ej., de amiloide), aumento de la fibrosis intersticial (p. ej., por radiación) o cicatrización endomiocárdica.
- La miocarditis es una lesión del miocardio causada por infiltrados inflamatorios secundarios a infecciones o reacciones inmunitarias. En EE. UU., los agentes causales más habituales son los virus de Coxsackie A y B. Clínicamente, la miocarditis puede ser asintomática, generar insuficiencia cardíaca aguda o evolucionar a miocardiopatía dilatada.

Enfermedad pericárdica

Los trastornos más importantes del pericardio provocan acumulación de líquido, inflamación, constricción fibrosa o una combinación de ellas, generalmente en asociación a otras patologías cardíacas o sistémicas. La enfermedad pericárdica aislada es infrecuente.

Derrame pericárdico y hemopericardio

Normalmente, el saco pericárdico contiene menos de 50 ml de líquido acuoso, translúcido, de color pajizo. En diferentes circunstancias, el pericardio parietal puede ser distendido por un líquido seroso *(derrame pericárdico),* por sangre *(hemopericardio)* o por pus *(pericarditis purulenta).* Cuando la hipertrofia cardíaca se desarrolla a largo plazo o el líquido se acumula lentamente, el pericardio tiene tiempo para dilatarse. Ello permite un lento acopio de derrame pericárdico, que llega a ser bastante abundante sin interferir en la función cardíaca. Así, en los derrames crónicos de volumen inferior a 500 ml, el único factor con repercusión clínica es un característico agrandamiento globular de la sombra del corazón en las radiografías de tórax. En cambio, acumulaciones de líquido menores, del orden de 200-300 ml, pero de desarrollo rápido (p. ej., un hemopericardio causado por rotura de un IM o disección aórtica) pueden generar una compresión clínicamente devastadora de las aurículas de paredes finas, las venas cavas o los propios ventrículos. Por consiguiente, el llenado cardíaco queda restringido, con desarrollo de *taponamiento cardíaco,* potencialmente mortal.

Pericarditis

La inflamación pericárdica es secundaria a diversos trastornos cardíacos, torácicos o sistémicos, metástasis a distancia de neoplasias o técnicas quirúrgicas cardíacas. La pericarditis primaria es poco habitual y casi siempre tiene un origen vírico. Las principales causas de pericarditis se enumeran en la tabla 12-14. La mayoría de ellas provocan pericarditis aguda, aunque algunas, como la tuberculosis o los hongos, producen reacciones crónicas.

Pericarditis aguda

La **pericarditis serosa** suele estar originada por enfermedades inflamatorias no infecciosas, como fiebre reumática, LES y esclerodermia, así como por tumores y uremia. Una infección de los tejidos contiguos al pericardio (p. ej., una pleuritis bacteriana) puede ocasionar la suficiente irritación de la serosa pericárdica parietal como para producir un derrame seroso estéril que evolucione a pericarditis serofibrinosa y, en última instancia, a una reacción supurativa manifiesta. En ciertos casos, una infección vírica bien definida en otra localización (infección de vías respiratorias altas, neumonía, parotiditis) antecede a la pericarditis y actúa como foco infeccioso primario. En ocasiones infrecuentes, generalmente en adultos jóvenes, la pericarditis vírica cursa como una infección primaria manifiesta, a veces acompañada de miocarditis *(miopericarditis).* Los tumores pueden provocar una pericarditis serosa por invasión linfática o extensión contigua directa al pericardio. Histológicamente, la pericarditis

Tabla 12-14 Causas de pericarditis

Agentes infecciosos
Virus Bacterias piógenas Tuberculosis Hongos Otros parásitos
Presumiblemente inmunomediadas
Fiebre reumática Lupus eritematoso sistémico Esclerodermia Poscardiotomía Síndrome postinfarto de miocardio (de Dressler) Reacción de hipersensibilidad a fármacos
Diversas
Infarto de miocardio Uremia Postoperatorio cardíaco Neoplasia Traumatismo Radiación

serosa provoca un infiltrado inflamatorio leve en la grasa epipericárdica, integrado básicamente por linfocitos. En la pericarditis asociada a tumores también se observan células neoplásicas. La organización en adherencias fibrosas es inusual.

Las **pericarditis fibrinosas y serofibrinosas** son *los tipos más frecuentes de pericarditis,* y están compuestas por líquido seroso entremezclado en proporción variable con exudado fibrinoso. Entre sus causas se cuentan IM agudo (v. fig. 12-18*D*), síndrome postinfarto de Dressler (respuesta autoinmunitaria generada días o semanas después del IM), uremia, radiación torácica, fiebre reumática, LES y traumatismos. También se registra reacción fibrinosa tras una cirugía cardíaca programada.

MORFOLOGÍA

En la pericarditis fibrinosa, la superficie del pericardio está seca, con una fina rugosidad granular. En la pericarditis serofibrinosa, en cambio, un proceso inflamatorio más intenso induce acumulación de grandes cantidades de un líquido turbio, de amarillo a pardo, que contiene leucocitos, eritrocitos y fibrina. Como en todos los exudados inflamatorios, la fibrina puede lisarse, con resolución del exudado, o bien puede organizarse (v. capítulo 3).

Entre los síntomas característicos de la pericarditis fibrinosa cabe citar dolor (agudo, pleurítico y dependiente de la posición) y fiebre. También puede haber insuficiencia congestiva. *Un roce pericárdico intenso es el hallazgo clínico más llamativo.* Sin embargo, la acumulación de líquido seroso evita a veces el roce, al separar las dos capas del pericardio.

La **pericarditis purulenta o supurativa** refleja una infección activa causada por invasión microbiana del espacio pericárdico. Puede deberse a:

- Extensión directa de infecciones próximas, como empiema de la cavidad pleural, neumonía lobular, infecciones mediastínicas o extensión de un absceso anular a través del miocardio o la raíz aórtica.
- Diseminación sanguínea.
- Extensión linfática.
- Introducción directa durante una cardiotomía.

El exudado puede oscilar entre líquido turbio acuoso y pus franco, con volúmenes de 400 a 500 ml. Las superficies serosas están enrojecidas, granulares y revestidas de exudado (fig. 12-37). Microscópicamente se observa una reacción inflamatoria aguda, que a veces se extiende a estructuras circundantes, provocando *mediastinopericarditis.* La resolución completa es infrecuente, y la organización por cicatrización es el desenlace habitual. La intensa respuesta inflamatoria y la posterior cicatrización a menudo producen pericarditis constrictiva, una consecuencia ciertamente grave (v. más adelante). Los hallazgos clínicos en la fase activa son similares a los de la pericarditis fibrinosa, aunque la infección manifiesta ocasiona síntomas sistémicos más evidentes, como picos de fiebre y escalofríos.

La **pericarditis hemorrágica** presenta un exudado compuesto por sangre mezclada con derrame fibrinoso o supurativo. Suele deberse a extensión de una neoplasia maligna al espacio pericárdico. En esos casos, el estudio citológico del líquido obtenido por pericardiocentesis a menudo detecta células neoplásicas. La pericarditis hemorrágica se halla también en infecciones bacterianas, en personas con diátesis hemorrágica subyacente y en tuberculosis. A menudo se produce tras una operación quirúrgica cardíaca y, ocasionalmente, es responsable de hemorragias significativas o incluso de taponamiento, que requieren reintervención. Su importancia clínica es similar a la de las pericarditis fibrinosa o supurativa.

La **pericarditis caseosa** es, si no se demuestra lo contrario, de origen tuberculoso. En casos infrecuentes, las infecciones fúngicas inducen reacciones parecidas. La afectación pericárdica se produce por diseminación directa desde focos tuberculosos en los ganglios traqueobronquiales. Este tipo de pericarditis es un antecedente común de la pericarditis constrictiva crónica, fibrocálcica e incapacitante.



Figura 12-37 Pericarditis supurativa aguda desarrollada por extensión directa de una neumonía adyacente. Es patente el extenso exudado purulento.

Pericarditis crónica o cicatrizada. En ocasiones, la organización genera engrosamientos fibrosos de las membranas serosas similares a placas («placas de soldado») o adherencias finas y frágiles que rara vez afectan a la función cardíaca. En otros casos, una fibrosis en forma de adherencias fibrilares semejantes a una malla obstruye por completo el saco pericárdico. Habitualmente, esta *pericarditis adhesiva* no repercute en la función cardíaca.

En ocasiones, la *mediastinopericarditis adhesiva* aparece tras una pericarditis infecciosa, cirugía cardíaca previa o radiación del mediastino. El saco pericárdico está obstruido y la adherencia de la cara externa de la capa parietal a las estructuras adyacentes afecta a la función cardíaca. En cada contracción sistólica, el corazón no solo presiona el pericardio parietal, sino también las estructuras adyacentes unidas. Se observan retracción sistólica de la jaula torácica y el diafragma, pulso paradójico y otros hallazgos clínicos característicos. El aumento del esfuerzo ocasionalmente provoca hipertrofia y dilatación cardíacas graves.

En la *pericarditis constrictiva,* el corazón queda envuelto en una cicatriz fibrosa o fibrocálcica densa que limita la expansión diastólica y el gasto cardíaco, rasgos que simulan una miocardiopatía restrictiva. Los antecedentes de pericarditis previa pueden estar o no presentes. La cicatriz fibrosa alcanza 1 cm de grosor, obstruyendo el espacio pericárdico y, a veces, calcificándolo. En casos extremos se asemeja a un molde de escayola *(concreción cardíaca).* Debido a la densa cicatriz circundante, no se registran hipertrofia ni dilatación. El gasto cardíaco puede estar reducido en reposo y, lo que es más importante, el corazón tiene capacidad escasa o nula de aumentar dicho gasto en respuesta al incremento de las demandas sistémicas. Entre los signos de pericarditis constrictiva cabe citar tonos cardíacos distantes o amortiguados, presión venosa yugular elevada y edema periférico. El tratamiento consiste en resección quirúrgica de la cubierta del tejido fibroso opresor (pericardiectomía).

Cardiopatía asociada a trastornos reumatológicos

El corazón (vasos, miocardio, válvulas o pericardio) se ve en determinadas ocasiones significativamente afectado por enfermedades reumatológicas crónicas (p. ej., artritis reumatoide, LES, esclerosis sistémica, espondilitis anquilosante y artritis psoriásica). De hecho, a medida que los mejores tratamientos han aumentado la esperanza de vida, se reconocen cada vez más manifestaciones cardiovasculares de esta inflamación sistémica. Además, en un contexto de inflamación sistémica, es posible que la cardiopatía isquémica se acelere.

Aunque la artritis reumatoide es un trastorno fundamentalmente articular, también presenta varias manifestaciones extraarticulares, como nódulos reumatoideos subcutáneos, vasculitis y neutropenia (v. capítulo 26). El corazón también resulta afectado en el 20-40% de los casos graves. El hallazgo más recurrente es la *pericarditis fibrinosa,* que puede evolucionar a engrosamiento fibroso del pericardio visceral y parietal y formación de adherencias densas. Asimismo, es posible que se formen nódulos reumatoideos granulomatosos, semejantes a los nódulos subcutáneos, en miocardio, endocardio, válvulas y raíz aórtica. La *valvulitis reumatoide* puede inducir sustancial engrosamiento fibroso y calcificación secundaria de las valvas valvulares aórticas, generando cambios semejantes a los de la valvulopatía reumática crónica. Las lesiones valvulares de Libman-Sacks asociadas a LES se analizaron anteriormente.

Tumores del corazón

Los tumores primarios del corazón son infrecuentes. En cambio, los tumores metastásicos cardíacos se presentan en alrededor del 5% de las personas que fallecen de cáncer. Los tumores cardíacos primarios más comunes, en orden descendente de frecuencia (considerando todos, los propios de adultos y de niños), son mixomas, fibromas, lipomas, fibroelastomas papilares, rabdomiomas y angiosarcomas. Los cinco más habituales son todos ellos benignos y, conjuntamente, constituyen el 80-90% de estos tumores primarios.

Tumores cardíacos primarios

Los mixomas son los tumores primarios más comunes del corazón adulto (fig. 12-38). Son neoplasias benignas que se cree que proceden de células mesenquimatosas pluripotenciales. Aunque los mixomas esporádicos no se asocian a alteraciones genéticas homogéneas, los síndromes familiares asociados a mixomas presentan mutaciones activadoras en el gen *GNAS1,* que codifica una subunidad de la proteína G (Gsα) (asociada al síndrome de McCune-Albright), o mutaciones completas en *PRKAR1A,* que codifica una subunidad reguladora de la proteína cinasa dependiente del AMP cíclico *(complejo de Carney).* Alrededor del 90% de los mixomas se desarrollan en las aurículas, con una relación aproximada izquierda:derecha de 4:1.

MORFOLOGÍA

Los tumores suelen ser aislados, y ocasionalmente son múltiples. La región de la fosa oval del tabique interauricular es la localización de origen preferida. Los mixomas varían en tamaño (de < 1 a > 10 cm), y son sésiles o pediculados (v. fig. 12-38*A*). Pueden ser masas duras globulares moteadas con hemorragia o lesiones blandas, translúcidas, papilares o vellosas, de aspecto gelatinoso. Con frecuencia, la forma pediculada es lo bastante móvil como para desplazarse durante la sístole hacia la abertura de la válvula auriculoventricular, provocando obstrucción intermitente a veces dependiente de la posición.

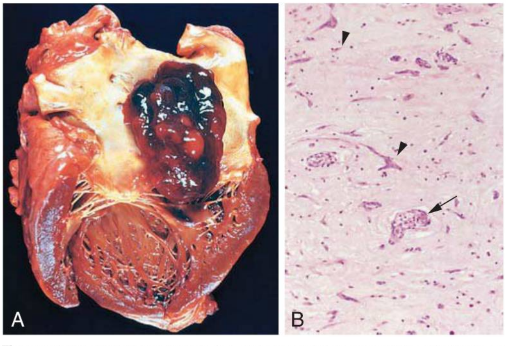


Figura 12-38 Mixoma auricular. **A.** Lesión pedunculada grande, originada en la región de la fosa oval y extendida al orificio de la válvula mitral. **B.** La abundante matriz extracelular amorfa contiene células de mixoma multinucleadas dispersas *(puntas de flecha)* en varios grupos, que incluyen formaciones seudovasculares anómalas *(flecha).*

Algunos tumores móviles ejercen efectos de «bola de demolición», que dañan las valvas valvulares.

Histológicamente, los mixomas están compuestos por células mixomatosas estrelladas o globulares, incluidas en una abundante sustancia fundamental mucopolisacarídica ácida (v. fig. 12-38*B*). Son características unas estructuras peculiares, similares a vasos o glándulas. Suele haber hemorragia e inflamación mononuclear.

Las principales manifestaciones clínicas son debidas a obstrucción valvular por «válvula de bola», embolización o síndrome de síntomas inespecíficos, como fiebre y malestar general. A veces la fragmentación y la embolización sistémica son el primer indicio de estas lesiones. Los síntomas inespecíficos se deben probablemente a la elaboración de la citocina interleucina 6, mediador destacado de la respuesta de fase aguda, por parte de algunos mixomas. La ecocardiografía permite identificar estas masas de modo no invasivo. La resección quirúrgica es en general curativa y, en ocasiones infrecuentes, el tumor recidiva después de meses o años, presumiblemente por escisión incompleta.

Lipoma. Los lipomas son tumores benignos localizados, bien circunscritos, compuestos por células grasas maduras, que se desarrollan en el subendocardio, el subepicardio o el miocardio. Pueden ser asintomáticos o producir obstrucciones de tipo «válvula de bola» o arritmias. Se localizan habitualmente en el ventrículo izquierdo, la aurícula derecha o el tabique interauricular. En este, en ocasiones hay depósitos de grasa no neoplásicos que representan la llamada «hipertrofia lipomatosa». Estas lesiones afectan al tejido adiposo blanco y pardo y a áreas intercaladas del miocardio.

Fibroelastoma papilar. Los *fibroelastomas papilares* son unas peculiares lesiones similares a anémonas marinas, en general esporádicas, identificadas mayoritariamente en autopsias. Pueden embolizar y, por consiguiente, adquirir importancia clínica. Se han referido anomalías citogenéticas clónicas, que indican que los fibroelastomas son neoplasias benignas inhabituales. Se asemejan a las *excrecencias de Lambl,* mucho menores y en general leves, que pueden ser trombos a distancia organizados en las válvulas aórticas de personas de edad avanzada.

MORFOLOGÍA

Los fibroelastomas papilares se suelen localizar en las válvulas (> 80%), sobre todo en las superficies ventriculares de las válvulas semilunares y en las superficies auriculares de las auriculoventriculares. Cada lesión, de entre 1 y 2 cm, consta de un agregado diferenciado de proyecciones vellosas de hasta 1 cm de longitud. En la observación histológica, las proyecciones parecen recubiertas por endotelio superficial que rodea un núcleo de tejido conjuntivo mixoide, con abundante matriz de mucopolisacáridos y fibras elásticas.

Rabdomioma. Los *rabdomiomas* son los tumores cardíacos primarios, más frecuentes en edad pediátrica, y se suelen identificar en los primeros años de vida por la obstrucción de un orificio valvular o una cavidad cardíaca. En torno a la mitad de los rabdomiomas cardíacos se debe a mutaciones esporádicas; el 50% restante se asocia a esclerosis tuberosa (v. capítulo 28) con mutaciones en los genes supresores tumorales *TSC1* o *TSC2*. Las proteínas del *TSC1* y el *TSC2* (hamartina y tuberina, respectivamente) funcionan en un complejo que inhibe la actividad de la diana de rapamicina en células de mamífero (mTOR), una cinasa que estimula el crecimiento y regula el tamaño celular. La expresión de *TSC1* o *TSC2* está a menudo ausente en los rabdomiomas asociados a esclerosis tuberosa, lo que constituye un mecanismo para la proliferación de miocitos. Dado que los rabdomiomas a menudo remiten espontáneamente, pueden considerarse hamartomas más que neoplasias verdaderas.

MORFOLOGÍA

Los rabdomiomas son masas miocárdicas grises blanquecinas que pueden ser pequeñas o alcanzar hasta varios centímetros de diámetro. Suelen ser múltiples y afectan preferentemente a los ventrículos, protruyendo en la luz. Microscópicamente, están formados por miocitos muy aumentados de tamaño, de formas insólitas. Los artefactos en los procesos histológicos de rutina a menudo reducen el abundante citoplasma, convirtiéndolo en finas tiras que se extienden desde el núcleo hasta la superficie de la membrana, que dan un aspecto denominado de células «en araña».

Sarcoma. Los *angiosarcomas* y otros sarcomas cardíacos no se distinguen clínica ni morfológicamente de sus equivalentes en otras localizaciones, por lo que no requieren mayores comentarios en este contexto.

Efectos cardíacos de las neoplasias no cardíacas

La mejora de la supervivencia por los avances diagnósticos y terapéuticos ha permitido determinar nuevos efectos significativos en las neoplasias no cardíacas y en su tratamiento (tabla 12-15). Entre las consecuencias patológicas se cuentan infiltración tumoral directa, efectos de los mediadores circulantes y complicaciones terapéuticas.

Los tumores metastásicos más frecuentes que afectan al corazón son los carcinomas de pulmón y mama, melanomas, leucemias y linfomas. Las metástasis alcanzan el corazón y el pericardio por extensión linfática retrógrada (la mayoría de los carcinomas), por diseminación hematógena (numerosos tumores), por extensión contigua directa (carcinoma primario de pulmón, mama o esófago) o por extensión venosa (tumores de riñón o hígado). Los síntomas clínicos se suelen asociar a metástasis pericárdica, que puede causar derrames pericárdicos sintomáticos o un efecto de masa suficiente para limitar el llenado cardíaco. Las metástasis miocárdicas suelen ser clínicamente silentes o presentan rasgos inespecíficos, como insuficiencia generalizada de la contractilidad o la distensibi-

Tabla 12-15 Efectos cardiovasculares de las neoplasias no cardíacas

Consecuencias directas del tumor
Metástasis pericárdicas y miocárdicas Obstrucción de grandes vasos Émbolos tumorales pulmonares
Consecuencias indirectas del tumor (complicaciones de mediadores circulantes)
Endocarditis trombótica no bacteriana Cardiopatía carcinoide Cardiopatía asociada a feocromocitoma Amiloidosis asociada a mieloma
Efectos del tratamiento antitumoral
Quimioterapia Radioterapia

Modificado de Schoen FJ, et al: Cardiac effects of non-cardiac neoplasms. Cardiol Clin 2:657, 1984.

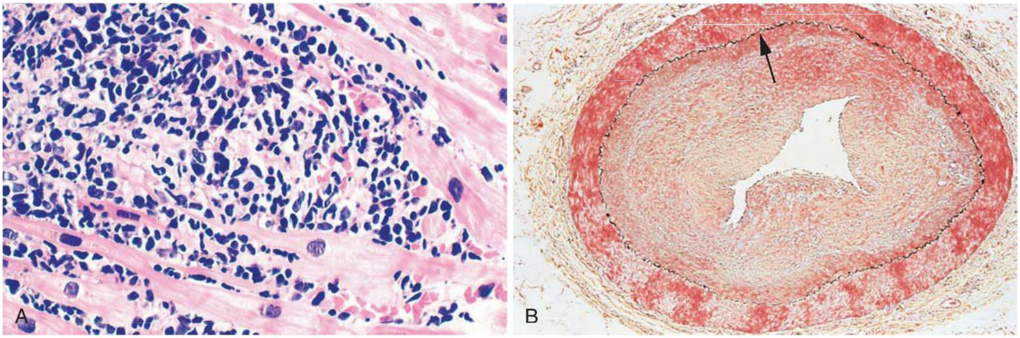


Figura 12-39 Complicaciones del trasplante cardíaco. **A.** Rechazo de aloinjerto cardíaco caracterizado por un infiltrado linfocítico asociado a lesión de los miocitos cardíacos. **B.** Arteriopatía del injerto, con engrosamiento de la íntima intenso, concéntrico y difuso, que genera estenosis crítica. La lámina elástica interna *(flecha)* y la media están intactas (tinción pentacrómica de Movat, elastina negra). (**B,** reproducido con autorización a partir de Salomon RN, et al: Human coronary transplantation-associated arteriosclerosis. Evidence for chronic immune reaction to activated graft endothelial cells. Am J Pathol 138:791, 1991.)

lidad ventriculares. El carcinoma broncógeno o el linfoma infiltran el mediastino, en ocasiones de forma extensa, induciendo recubrimiento, compresión o invasión de la vena cava superior, con la consiguiente obstrucción de la sangre procedente del cráneo y las extremidades superiores *(síndrome de la vena cava superior)*. El carcinoma de células renales a menudo invade la vena renal y puede crecer como una columna tumoral continua hasta la vena cava inferior y la aurícula derecha, bloqueando el retorno venoso al corazón.

Los tumores no cardíacos afectan a la función cardíaca también indirectamente, a veces por medio de sustancias circulantes derivadas del tumor. Las consecuencias son endocarditis trombótica no bacteriana, cardiopatía carcinoide, lesión miocárdica asociada a feocromocitoma y amiloidosis tipo AL asociada a mieloma.

Las complicaciones de la quimioterapia ya se han comentado en este capítulo. La radiación usada para tratar las neoplasias de mama, pulmón o mediastino puede provocar pericarditis, derrame pericárdico, fibrosis miocárdica y trastornos pericárdicos crónicos. Otros efectos cardíacos de la radioterapia son aceleración de la enfermedad arterial coronaria y fibrosis endocárdica mural y valvular.

Trasplante cardíaco

En la actualidad, los trasplantes de aloinjertos cardíacos se efectúan con frecuencia (unos 3.000 al año en el mundo) para abordar las insuficiencias cardíacas graves no tratables de causas diversas, sobre todo MCD y CI. Tres son los principales factores que han contribuido a mejorar el pronóstico de los trasplantes de corazón desde que se realizó el primero de ellos en 1967: 1) tratamientos inmunodepresores más eficaces (incluyendo uso de ciclosporina A, glucocorticoides y otros fármacos); 2) cuidadosa selección de candidatos, y 3) diagnóstico histopatológico precoz del rechazo agudo del aloinjerto por biopsia endomiocárdica.

Entre las principales complicaciones, el rechazo del aloinjerto es la que requiere mayor nivel de vigilancia. La biopsia endomiocárdica de rutina es el único medio fiable de diagnosticar el rechazo cardíaco agudo antes de que se produzca un daño miocárdico sustancial del miocardio y en una fase que, en la mayoría de los casos, sea reversible. El *rechazo celular* clásico se caracteriza por inflamación linfocítica intersticial con lesión miocítica asociada. La histología es similar a la de la miocarditis (fig. 12-39*A*). En ocasiones se observa edema intersticial por lesión vascular, y la elaboración local de citocinas puede repercutir en la contractilidad miocárdica, sin provocar necesariamente lesión de los miocitos. Cada vez en mayor medida, el *rechazo mediado por anticuerpos* se reconoce como mecanismo patológico de lesión. Los anticuerpos específicos del donante dirigidos contra el complejo principal de histocompatibilidad inducen activación del complemento y reclutamiento de células portadoras de receptores Fc. El rechazo leve puede resolverse espontáneamente, en tanto que la identificación inmediata de los episodios más graves facilita el tratamiento satisfactorio, incrementando los niveles basales de inmunodepresión. A veces es necesario aplicar inmunoterapia agresiva antilinfocitos T o B, con o sin plasmaféresis.

La *arteriopatía del injerto* es la limitación a largo plazo aislada más importante del trasplante cardíaco. Se trata de una proliferación de la íntima, tardía, progresiva y difusamente estenosante, en las arterias coronarias (fig. 12-39*B*), inductora de lesión isquémica. A los 5 años del trasplante, el 50% de los pacientes desarrollan una arteriopatía del injerto significativa y, transcurridos 10 años, casi todos presentan lesiones asociadas. La patogenia de esta arteriopatía implica respuestas inmunitarias que ocasionan producción local de factores de crecimiento, promotores del reclutamiento y la proliferación de células musculares lisas de la íntima, con síntesis de MEC. La arteriopatía del injerto es un problema particularmente frustrante, puesto que puede generar un IM silente (los pacientes trasplantados tienen el corazón desnervado y no experimentan angina), ICC progresiva o muerte súbita cardíaca.

Otros problemas postoperatorios son las infecciones y las neoplasias malignas, sobre todo los linfomas B asociados a virus de Epstein-Barr, que se desarrollan en un entorno de inmunodepresión de linfocitos T crónica. A pesar de estos problemas, el pronóstico global es bueno: al año, la supervivencia es del 90% y a los 5 años supera el 60%.

LECTURAS RECOMENDADAS

Generales

Zipe DP, et al, editors: *Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*, ed 9, Philadelphia, 2011, Elsevier Saunders. *[Destacado y autorizado texto, con secciones excelentes sobre insuficiencia cardíaca y enfermedad cardiovascular ateroesclerótica.]*

Estructura y especializaciones cardíacas

Rasmussen TL, Raveendran G, Zhang J, et al: Getting to the heart of myocardial stem cells and cell therapy. *Circulation* 123:1771, 2011. *[Resumen bien escrito sobre los retos y la situación actual de los tratamientos con células madre de las cardiopatías.]*

Insuficiencia cardíaca

Ashrafian H, Frenneaux MP, Opie LH, et al: Metabolic mechanisms in heart failure. *Circulation* 116:434, 2007. *[Buena revisión sobre las vías moleculares que explican la descompensación miocárdica.]*

Neubauer S: The failing heart—an engine out of fuel. *N Engl J Med* 356:1140, 2007. *[Revisión bien redactada sobre los mecanismos y abordajes terapéuticos de la insuficiencia congestiva.]*

Cardiopatía congénita

Bruneau BG: The developmental genetics of congenital heart disease. *Nature* 451:943, 2008. *[Sucinto resumen sobre las relaciones entre el desarrollo cardíaco y las cardiopatías congénitas.]*

Dinardo JA: Heart failure associated with adult congenital heart disease. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth* 17:44, 2013. *[Resumen bien redactado sobre las consecuencias de las cardiopatías congénitas en la población adulta.]*

Huang JB, Liu YL, Sun PW, et al: Molecular mechanisms of congenital heart disease. *Cardiovasc Pathol* 19:e183, 2010. *[Revisión exhaustiva de los genes y vías subyacentes a las cardiopatías congénitas.]*

MacGrogan D, Nus M, de la Pompa JL: Notch signaling in cardiac development and disease. *Curr Top Dev Biol* 92:333, 2010. *[Revisión académica sobre el papel de Notch en el desarrollo cardíaco.]*

Cardiopatía isquémica

Hausenloy DJ, Yellon DM: Myocardial ischemia-reperfusion injury: a neglected therapeutic target. *J Clin Invest* 123:92, 2013. *[Cuidada exposición sobre los mecanismos y posibles abordajes terapéuticos a las lesiones por isquemia-reperfusión.]*

Libby P, Theroux P: Pathophysiology of coronary artery disease. *Circulation* 111:3481, 2005. *[Revisión bien redactada sobre las vías y las implicaciones diagnósticas y terapéuticas de la enfermedad aterosclerótica coronaria.]*

Nabel EG, Braunwald E: A tale of coronary artery disease and myocardial infarction. *N Engl J Med* 366:54, 2012. *[Magnífica revisión sobre la historia de los conocimientos acerca de la fisiopatología de la enfermedad arterial coronaria y el éxito de las intervenciones terapéuticas realizadas.]*

Ovize M, Baxter GF, Di Lisa F, et al: Postconditioning and protection from reperfusion injury: where do we stand? Position paper from the Working Group of Cellular Biology of the Heart of the European Society of Cardiology. *Cardiovasc Res* 87:406, 2010. *[Buena revisión sobre los mecanismos y posibles intervenciones terapéuticas para las lesiones por isquemia-reperfusión y el preacondicionamiento isquémico para limitar el tamaño del infarto.]*

Yellon DM, Hausenloy DJ: Myocardial reperfusion injury. *N Engl J Med* 357:1121, 2007. *[Excelente revisión de los mecanismos y posibles abordajes terapéuticos para limitar las lesiones por reperfusión tras el IM.]*

Arritmias

Cerrone M, Priori SG: Genetics of sudden death: focus on inherited channelopathies. *Eur Heart J* 32:2109, 2011. *[Descripción actualizada y bien organizada sobre los trastornos conocidos de los canales iónicos que producen la muerte súbita cardíaca.]*

Cardiopatía hipertensiva

Farber HW, Loscalzo J: Pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 351:1655, 2004. *[Aunque un poco antiguo, este artículo sigue siendo una excelente revisión sobre la patología asociada a la hipertensión del lado derecho del corazón.]*

Cardiopatía valvular

Bhattacharyya S, Davar J, Dreyfus G, et al: Carcinoid heart disease. *Circulation* 116:2860, 2007. *[Buena revisión sobre los conocimientos actuales acerca de la fisiopatología, diagnóstico y tratamiento de esta entidad.]*

Guilherme L, Köhler KF, Kalil J: Rheumatic heart disease: mediation by complex immune events. *Adv Clin Chem* 53:31, 2011. *[Comentario bien redactado y académico sobre los mecanismos patógenos de la cardiopatía reumática.]*

Hill EE, Herijgers P, Herregods MC, et al: Evolving trends in infective endocarditis. *Clin Microbiol Infect* 12:5, 2006. *[Buen resumen de orientación clínica sobre los avances en los gérmenes, el diagnóstico y el tratamiento de la endocarditis infecciosa.]*

Li C, Xu S, Gotlieb AI, et al: The response to valve injury. A paradigm to understand the pathogenesis of heart valve disease. *Cardiovasc Pathol* 20:183, 2011. *[Excelente resumen sobre los conceptos patológicos en las valvulopatías.]*

New SE, Aikawa E: Molecular imaging insights into early inflammatory stages of arterial and aortic valve calcification. *Circ Res* 108:1381, 2011. *[Buen resumen sobre los mecanismos que conducen a la calcificación degenerativa de las válvulas y los vasos.]*

Schoen FJ: Cardiac valves and valvular pathology. Update on function, disease, repair, and replacement. *Cardiovasc Pathol* 14:189, 2005. *[Excelente revisión sobre los mecanismos de las valvulopatías y los abordajes terapéuticos.]*

Miocardiopatías

Azaouagh A, Churzidse S, Konorza T, et al: Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: a review and update. *Clin Res Cardiol* 100:383, 2011. *[Excelente actualización sobre esta entidad y sus causas genéticas.]*

Cooper LT Jr: Myocarditis. *N Engl J Med* 360:1526, 2009. *[Excelente revisión sobre la etiología, patogenia y características clínicas.]*

Herman DS, Lam L, Taylor MR, et al: Truncations of titin causing dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med* 366:619, 2012. *[Explicación sobre la frecuente asociación entre las mutaciones de titina y la miocardiopatía dilatada.]*

Maron BJ, Towbin JA, Thiene G, et al: Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies: an American Heart Association Scientific Statement from the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; and Council on Epidemiology and Prevention. *Circulation* 113:1807, 2006. *[Documento de consenso sobre la clasificación actualizada de las miocardiopatías que se centra mucho en la etiología genética en lugar de hacerlo en las manifestaciones fisiopatológicas.]*

Patten IS, Rana S, Shahul S, et al: Cardiac angiogenic imbalance leads to peripartum cardiomyopathy. *Nature* 485:333, 2012. *[Nuevas perspectivas sobre los mecanismos que subyacen a la miocardiopatía asociada al embarazo.]*

Seidman CE, Seidman JG: Identifying sarcomere gene mutations in hypertrophic cardiomyopathy: a personal history. *Circ Res* 108:743, 2011. *[Revisión bien redactada y autorizada sobre la genética y la fisiopatología de la miocardiopatía hipertrófica realizada por uno de los principales grupos del mundo.]*

Tumores del corazón

Cheng H, Force T: Molecular mechanisms of cardiovascular toxicity of targeted cancer therapeutics. *Circ Res* 106:21, 2010. *[Excelente y reflexiva revisión de las vías comunes en la oncogenia y el desarrollo y la homeostasia cardíacos.]*

Sawyer DB: Anthracyclines and heart failure. *New Engl J Med* 38:1154, 2013. *[Resumen sucinto de la cardiotoxicidad de la quimioterapia.]*

Trasplante cardíaco

Kittleson MM, Kobashigawa JA: Antibody-mediated rejection. *Curr Opin Organ Transplant* 17:551, 2012. *[Buena y sucinta revisión sobre los mecanismos, diagnóstico e intervenciones terapéuticas en el rechazo mediado por anticuerpos.]*

Mitchell RN: Graft vascular disease: immune response meets the vessel wall. *Annu Rev Pathol* 4:19, 2009. *[Resumen exhaustivo de la arteriopatía del aloinjerto que incluye modelos animales, mecanismos patógenos, diagnóstico clínico y tratamiento.]*

Véase *TARGETED THERAPY* (TRATAMIENTO DIRIGIDO), disponible *online* en
www.studentconsult.com

CAPÍTULO

13

Enfermedades de los leucocitos, ganglios linfáticos, bazo y timo

ÍNDICE DEL CAPÍTULO

Tradicionalmente, los componentes del sistema hematopoyético se han dividido en *tejidos mieloides,* que comprenden la médula ósea y las células que de ella derivan (es decir, eritrocitos, plaquetas, granulocitos y monocitos), y *tejidos linfoides,* que son el timo, los ganglios linfáticos y el bazo. Sin embargo, sabemos que esta subdivisión es artificial con respecto tanto a la fisiología normal de las células hematopoyéticas como a las enfermedades que las afectan. Por ejemplo, aunque la médula ósea contiene relativamente pocos linfocitos, es el origen de todos los progenitores linfoides y el órgano donde se alojan las células plasmáticas y linfocitos de memoria persistentes. De igual modo, los trastornos neoplásicos de las células progenitoras mieloides (leucemias mieloides) se originan en la médula ósea, pero afectan secundariamente al bazo y (en menor grado) a los ganglios linfáticos. Algunos trastornos de los eritrocitos (p. ej., la anemia inmunohemolítica, que se comenta en el capítulo 14) son consecuencia de la formación de autoanticuerpos, lo que implicaría un trastorno primario de los linfocitos. Por tanto, no es posible trazar líneas claras entre enfermedades que afectan a los tejidos mieloides y linfoides.

Reconociendo esta dificultad, dividimos, de una forma un tanto arbitraria, las enfermedades de los tejidos hematopoyéticos en dos capítulos. En este capítulo comentamos las enfermedades leucocíticas y los trastornos que afectan al bazo y al timo, mientras que en el capítulo 14 consideraremos las enfermedades de los eritrocitos y las que afectan a la hemostasia.

Antes de profundizar en cada una de las enfermedades, comentaremos brevemente los orígenes de las células hematopoyéticas, ya que muchos trastornos de los leucocitos y los eritrocitos implican trastornos de su desarrollo y maduración normales.

Desarrollo y mantenimiento de los tejidos hematopoyéticos

Los progenitores de las células sanguíneas aparecen por primera vez durante la tercera semana del desarrollo embrionario en el saco vitelino. Las células derivadas del saco vitelino son el origen de macrófagos tisulares persistentes, como las células de la microglía en el encéfalo y las de Kupffer en el hígado (v. capítulo 3), pero la contribución del saco vitelino a la génesis de la sangre, fundamentalmente en forma de eritrocitos embrionarios, solo es transitoria. Las *células madre hematopoyéticas* (CMH) definitivas surgen varias semanas más tarde en el mesodermo intraembrionario de la región aórtico-gonadal-mesonéfrica. Durante el tercer mes de embriogenia, las CMH migran hacia el hígado, que se convierte en el lugar principal de formación de las células sanguíneas hasta poco antes del parto. Las CMH también se alojan en la placenta fetal; la relevancia fisiológica de esta reserva de CMH es incierta, pero ha adquirido una gran importancia clínica, ya

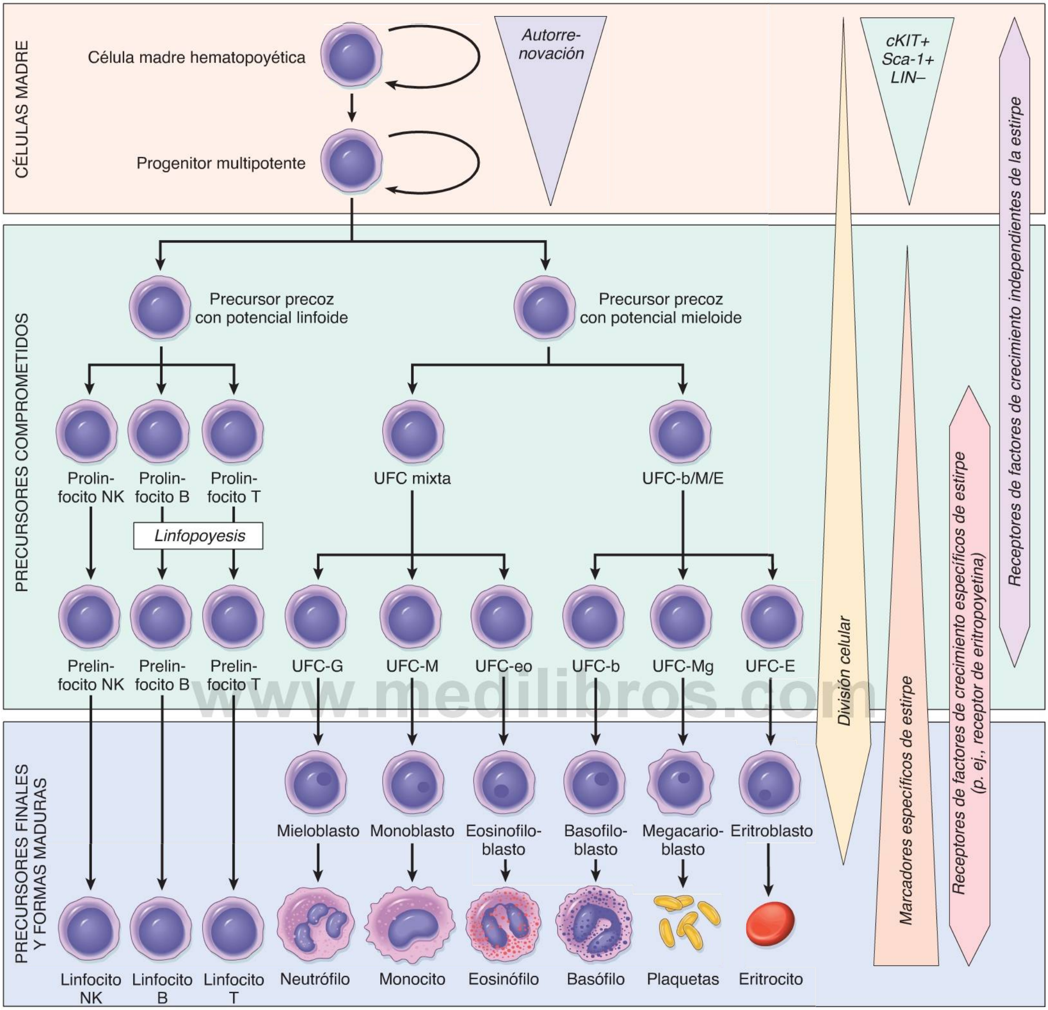


Figura 13-1 Diferenciación de células sanguíneas. LIN–, negativo para marcadores específicos de la estirpe; UFC, unidad formadora de colonias.

que cada vez se emplean más las CMH recogidas de la sangre del cordón umbilical en el nacimiento para el trasplante terapéutico de células madre hematopoyéticas. Al cuarto mes del desarrollo, las CMH vuelven a cambiar de lugar, alojándose en la médula ósea. En el momento del nacimiento, la médula de todo el esqueleto es hematopoyéticamente activa y la hematopoyesis hepática se reduce hasta un mero goteo que persiste solo en focos dispersos, que quedarán inactivos poco después del nacimiento. Hasta la pubertad, la médula hematopoyéticamente activa se distribuye en todo el esqueleto, pero poco después se limita al esqueleto axial. Por tanto, en los adultos normales solo la mitad del espacio medular es hematopoyéticamente activa.

Los elementos formes de la sangre (eritrocitos, granulocitos, monocitos, plaquetas y linfocitos) comparten su origen en las CMH, células pluripotentes situadas en la cima de la jerarquía de los progenitores de la médula ósea (fig. 13-1). La mayoría de los datos científicos que respaldan este esquema proviene de estudios en ratones, pero se cree que la hematopoyesis humana sucede de un modo similar. Las CMH dan lugar a varios tipos de células progenitoras iniciales con un potencial de diferenciación restringido, de modo que en último término producen principalmente células mieloides o linfoides. El origen de las células linfoides se revisa en el apartado correspondiente a los tumores derivados de ellas. De estos progenitores iniciales, a su vez, «nacen» progenitores con una diferenciación aún más restringida a una estirpe concreta. Algunas de estas células se denominan *unidades formadoras de colonias* (UFC) (v. fig. 13-1), porque, al cultivarlas, producen colonias compuestas de tipos específicos de células maduras. A partir de los distintos progenitores comprometidos derivan los precursores morfológicamente

reconocibles, como mieloblastos, proeritroblastos y megacarioblastos, que son los progenitores inmediatos de granulocitos, eritrocitos y plaquetas maduros.

Las CMH tienen dos propiedades esenciales que se requieren para el mantenimiento de la hematopoyesis: la pluripotencialidad y la capacidad de autorrenovación. La pluripotencialidad se refiere a la capacidad de una sola CMH para generar todas las células sanguíneas maduras. Cuando una CMH se divide, al menos una de las células hijas debe autorrenovarse para evitar la depleción de células germinativas. Las divisiones de la autorrenovación se producen en el marco de un nicho medular especializado, en el que las células del estroma y los factores segregados nutren y protegen las CMH. Como ya habrán deducido por su capacidad de migrar durante el desarrollo embrionario, las CMH no son fijas. En particular, en condiciones de estrés importante, como una anemia intensa o inflamación grave, las CMH se movilizan desde la médula ósea y aparecen en la sangre periférica. De hecho, las CMH utilizadas en trasplantes actualmente se recogen en la mayoría de los casos de sangre periférica de donantes tratados con factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF), uno de los factores capaces de movilizar una parte de las CMH de la médula ósea a partir de sus nichos de células madre.

La respuesta medular a las necesidades fisiológicas a corto plazo está regulada por factores de crecimiento hematopoyéticos a través de sus efectos sobre los progenitores comprometidos. Como los elementos sanguíneos maduros son células con diferenciación terminal y vida finita, deben reponerse continuamente. En los modelos actuales de hematopoyesis, algunas divisiones de CMH dan origen a células conocidas como *progenitores multipotentes,* que son más proliferativas que las CMH pero tienen menos capacidad de autorrenovación (v. fig. 13-1). La división de los progenitores *multipotentes* genera al menos una célula hija que abandona la reserva de células madre y comienza a diferenciarse. Una vez traspasado este umbral, las células comprometidas por primera vez pierden la capacidad de autorrenovación y emprenden un camino inexorable hacia su diferenciación terminal y la muerte. No obstante, a medida que estos progenitores se diferencian, también comienzan a proliferar más rápido en respuesta a factores de crecimiento, aumentando su número. Algunos factores de crecimiento, como el factor de crecimiento de células madre (también llamado *ligando de KIT*) y el ligando de FLT3, actúan a través de receptores expresados en progenitores en etapas iniciales de su orientación. Otros, como la eritropoyetina, el factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos (GM-CSF), el G-CSF y la trombopoyetina, ejercen su acción mediante receptores que solo se expresan en progenitores comprometidos con potenciales de diferenciación más restringidos. Los bucles de retroalimentación en los que participan estos factores de crecimiento específicos de linaje modulan la producción medular, permitiendo que el número de elementos formes de la sangre (eritrocitos, leucocitos y plaquetas) se mantenga en el intervalo apropiado (tabla 13-1).

Muchas enfermedades alteran la producción de las células sanguíneas. La médula es el origen final de la mayoría de las células del sistema inmunitario congénito y adquirido, y responde a los estímulos infecciosos o inflamatorios aumentando su producción de granulocitos en la dirección marcada por factores de crecimiento y citocinas específicos. Por el contrario, muchos otros trastornos se asocian a defectos de la hematopoyesis, que conducen a deficiencias de uno o más tipos de células sanguíneas. Los tumores primarios de células hematopoyéticas se encuentran entre las enfermedades más importantes que interfieren en la función medular, pero hay muchas otras enfermedades genéticas o infecciosas, toxinas y deficiencias nutricionales, además de las inflamaciones crónicas de cualquier causa, que también disminuyen la producción de células sanguíneas en la médula.

Tabla 13-1 Intervalos de referencia para adultos de las células sanguíneas*

Tipo de células	
Leucocitos ($\times 10^3$/µl)	4,8-10,8
Granulocitos (%)	40-70
Neutrófilos ($\times 10^3$/µl)	1,4-6,5
Linfocitos ($\times 10^3$/µl)	1,2-3,4
Monocitos ($\times 10^3$/µl)	0,1-0,6
Eosinófilos ($\times 10^3$/µl)	0-0,5
Basófilos ($\times 10^3$/µl)	0-0,2
Eritrocitos ($\times 10^3$/µl)	4,3-5, hombres; 3,5-5, mujeres
Plaquetas ($\times 10^3$/µl)	150-450

*Los intervalos de referencia varían entre laboratorios. Deberán utilizarse siempre los intervalos de referencia del laboratorio que analice los resultados.

Los tumores de origen hematopoyético se asocian a menudo a mutaciones que bloquean la maduración de la célula progenitora o que anulan su dependencia de los factores de crecimiento. El efecto neto de estas alteraciones es una expansión clonal no regulada de los elementos hematopoyéticos, que reemplazarán los progenitores medulares normales y se diseminarán hacia otros tejidos hematopoyéticos. En algunos casos, esos tumores se originan desde las CMH transformadas, que retienen la capacidad de diferenciarse siguiendo varias estirpes, mientras que, en otros casos, el origen es un progenitor más diferenciado que ha adquirido una capacidad de autorrenovación alterada (v. capítulo 7).

MORFOLOGÍA

La médula ósea es un microentorno único que soporta la proliferación, diferenciación y liberación ordenadas de las células sanguíneas. Está llena de una red de sinusoides de paredes finas recubiertas por una sola capa de células endoteliales, apoyadas a su vez en una membrana basal discontinua y células de la adventicia. En el interior del intersticio se encuentran cúmulos de células hematopoyéticas y adipocitos. Las células sanguíneas diferenciadas entran en la circulación mediante migración transcelular a través de las células endoteliales.

La médula normal se organiza de varias formas sutiles, pero importantes. Por ejemplo, los **megacariocitos** normales se sitúan al lado de los sinusoides y extienden sus prolongaciones citoplásmicas, que, a modo de gemaciones en el torrente sanguíneo, se desprenderán para producir las plaquetas, mientras que los precursores de los eritrocitos rodean a los macrófagos (que se denominan *células nodrizas*), que aportan parte del hierro necesario para la síntesis de hemoglobina. Las enfermedades que distorsionan la arquitectura medular, como los depósitos de enfermedad cancerosa metastásica o granulomatosa, alteran la liberación de los precursores inmaduros en sangre periférica, un efecto que se denomina **leucoeritroblastosis.**

Los frotis del aspirado medular permiten evaluar mejor la morfología de las células hematopoyéticas. Los precursores medulares más maduros de la médula se pueden identificar solo por su morfología. Los precursores inmaduros (formas «blastos») de diferentes tipos son morfológicamente similares y se deben identificar de forma definitiva usando los anticuerpos y marcadores histoquímicos específicos de la estirpe (que se describen más adelante al hablar de las neoplasias

de los leucocitos). Las biopsias son una buena forma de estimar la actividad medular. En los adultos normales, la relación entre los adipocitos y los elementos hematopoyéticos es de 1:1. En los estados hipoplásicos (p. ej., en la anemia aplásica), la proporción de adipocitos está muy aumentada; por el contrario, los adipocitos a menudo desaparecen cuando la médula está afectada por tumores hematopoyéticos y en enfermedades que se caracterizan por hiperplasia compensadora (p. ej., las anemias hemolíticas) y en proliferaciones neoplásicas, como las leucemias. Otros trastornos (como los cánceres metastásicos y las enfermedades granulomatosas) inducen fibrosis medular local. Esas lesiones no se pueden analizar mediante aspirado y se ven mejor en las biopsias.

TRASTORNOS DE LOS LEUCOCITOS

Los trastornos de los leucocitos se clasifican en dos categorías generales: los *trastornos proliferativos*, en los que se produce una expansión de los leucocitos, y las *leucopenias*, que se definen como una deficiencia de leucocitos. Las proliferaciones de los leucocitos pueden ser *reactivas* o *neoplásicas*. Las proliferaciones reactivas en casos de infecciones o procesos inflamatorios, en los que se necesitan leucocitos para la respuesta eficaz del anfitrión, son bastante frecuentes. Aunque los trastornos neoplásicos son menos frecuentes, son clínicamente mucho más importantes. A continuación, describiremos primero los estados leucopénicos y resumiremos los trastornos reactivos más frecuentes, y después consideraremos con cierto nivel de detalle las proliferaciones malignas de los leucocitos.

Leucopenia

El número de leucocitos circulantes puede reducirse de una forma muy notoria en varios trastornos. Normalmente, un recuento leucocítico anormalmente bajo *(leucopenia)* es consecuencia del descenso del número de neutrófilos *(neutropenia, granulocitopenia)*. La *linfopenia* es menos frecuente. Aparte de las inmunodeficiencias congénitas (v. capítulo 6), se debe principalmente a la infección avanzada por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), seguida por el tratamiento con glucocorticoides o fármacos citotóxicos, trastornos autoinmunitarios, malnutrición y determinadas infecciones víricas agudas. En este último caso, la linfopenia deriva en realidad de la redistribución de los linfocitos más que de un descenso del número de linfocitos en el cuerpo. Las infecciones víricas agudas inducen la producción de interferones de tipo I que activan los linfocitos T y cambian la expresión de varias proteínas de superficie que regulan su migración. Esos cambios dan lugar al secuestro de los linfocitos T activados en los ganglios linfáticos y aumentan la adherencia a las células endoteliales, procesos ambos que contribuyen a la linfopenia. La granulocitopenia es más frecuente y, a menudo, se asocia a un descenso de la función de los granulocitos, por lo que merece un comentario más extenso.

Neutropenia y agranulocitosis

La *neutropenia,* o reducción del número de neutrófilos en sangre, se presenta en circunstancias muy variadas. La *agranulocitosis,* una reducción clínicamente significativa del número de neutrófilos, tiene como consecuencia más grave la susceptibilidad a infecciones bacterianas y micóticas.

Patogenia. **La neutropenia puede estar causada por: 1) granulocitopoyesis inadecuada o ineficaz, o 2) aumento de la destrucción o confinamiento de neutrófilos en la periferia.** La granulocitopoyesis inadecuada o ineficaz aparece en las siguientes situaciones:

- *Supresión de células germinativas hematopoyéticas,* como sucede en la anemia aplásica (v. capítulo 14) y en varios trastornos medulares infiltrantes (p. ej., tumores, enfermedad granulomatosa). En esas situaciones, la granulocitopenia se acompaña de anemia y trombocitopenia.
- *Supresión de los precursores granulocíticos comprometidos* por la exposición a ciertos fármacos (como se comenta más adelante).
- Enfermedades asociadas a *hematopoyesis ineficaz,* como las anemias megaloblásticas (v. capítulo 14) y los síndromes mielodisplásicos, en los que los precursores defectuosos mueren en la médula.
- *Afecciones congénitas* raras (como el síndrome de Kostmann), en las cuales los defectos hereditarios de genes específicos alteran la diferenciación granulocítica.

La destrucción o el secuestro acelerados de los neutrófilos tiene lugar en:

- *Lesiones de mecanismo inmunitario* de los neutrófilos, que pueden ser idiopáticas, asociadas a un trastorno inmunitario bien definido (como el lupus eritematoso sistémico) o causadas por la exposición a fármacos.
- *Esplenomegalia,* en la que el aumento de tamaño del bazo conduce al confinamiento de neutrófilos y neutropenia discreta, en ocasiones asociada a anemia y a menudo con trombocitopenia.
- *Aumento de la utilización periférica,* que tiene lugar en masivas infecciones bacterianas, micóticas o por rickettsias.

La causa más frecuente de la agranulocitosis es la *toxicidad medicamentosa*. Algunos fármacos, como los alquilantes y los antimetabolitos utilizados en el tratamiento del cáncer, producen agranulocitosis de forma predecible y relacionada con la dosis. Como estos fármacos provocan una supresión generalizada de la hematopoyesis, también se ve afectada la producción de eritrocitos y plaquetas. La agranulocitosis también se puede presentar como consecuencia de una reacción idiosincrásica a una amplia variedad de fármacos. La lista de fármacos implicados incluye aminopirina, cloranfenicol, sulfonamidas, clorpromacina, tiouracilo y fenilbutazona. La neutropenia inducida por la clorpromacina y otras fenotiacinas relacionadas es consecuencia de su efecto tóxico en los precursores granulocíticos de la médula ósea. Por el contrario, la agranulocitosis que se produce después de la administración de otros fármacos, como las sulfonamidas, parece ser consecuencia de la destrucción mediada por anticuerpos de los neutrófilos maduros a través de mecanismos similares a los implicados en las anemias hemolíticas medicamentosas de mecanismo inmunitario (v. capítulo 14).

En algunos pacientes con neutropenia idiopática adquirida se detectan autoanticuerpos dirigidos frente a los antígenos específicos de los neutrófilos. También puede verse una neutropenia intensa asociada a proliferaciones monoclonales de

linfocitos granulares grandes (la denominada *leucemia LGL*). Se desconoce el mecanismo de producción de esta neutropenia, pero se considera que el más probable es la supresión de los progenitores granulocíticos por los productos de la célula neoplásica (normalmente, un linfocito T citotóxico CD8+).

MORFOLOGÍA

Las alteraciones de la **médula ósea** dependen de la causa. En caso de una destrucción excesiva de neutrófilos en la periferia, la médula es hipercelular, debido al incremento compensador de los precursores granulocíticos. La hipercelularidad también es la norma en las neutropenias causadas por la granulocitopoyesis ineficaz, como sucede en las anemias megaloblásticas y síndromes mielodisplásicos. La agranulocitosis causada por fármacos que suprimen o destruyen los precursores granulocíticos se asocia, comprensiblemente, a la hipocelularidad medular.

Las **infecciones** son una consecuencia frecuente de la agranulocitosis. Las lesiones ulcerosas necrosantes de las encías, suelo de la boca, mucosa bucal, faringe u otras localizaciones de la cavidad oral (angina agranulocítica) son características. Se trata de lesiones profundas, socavadas y cubiertas por membranas necróticas de color entre gris y gris verdoso, en las cuales se pueden aislar numerosas bacterias u hongos. Con menor frecuencia, se producen lesiones ulcerosas similares en la piel, vagina, ano o tubo digestivo. Se pueden presentar infecciones bacterianas o micóticas invasivas graves y potencialmente mortales en pulmones, vías urinarias y riñones. El paciente neutropénico tiene un riesgo particularmente alto de sufrir infecciones micóticas profundas causadas por *Candida y Aspergillus*. Los lugares de infección muestran a menudo un crecimiento masivo de microorganismos con escasa respuesta leucocítica. En los casos más graves, las bacterias crecen en colonias (botriomicosis) similares a las que se observan en las placas de agar.

Características clínicas. Los síntomas y signos de neutropenia están relacionados con la infección y consisten en malestar, escalofríos y fiebre, a menudo seguidos por importante debilidad y fatiga. En caso de agranulocitosis, las infecciones son a menudo masivas y pueden causar la muerte en horas o días.

Las infecciones graves son más probables cuando el recuento de neutrófilos desciende a menos de 500 por mm^3. Las infecciones son a menudo fulminantes, por lo que es necesario administrar antibióticos de amplio espectro urgentemente ante cualquier signo o síntoma. En algunos casos, por ejemplo, después de una quimioterapia mielosupresora, la neutropenia se trata con G-CSF, un factor de crecimiento que estimula la producción de granulocitos desde los precursores medulares.

Proliferaciones reactivas de los leucocitos y los ganglios linfáticos

Leucocitosis

La *leucocitosis* se define como el incremento del número de leucocitos en sangre. Es una reacción habitual ante varios estados inflamatorios.

Patogenia. El recuento de leucocitos en sangre periférica depende de varios factores, como son:

- El tamaño de las reservas de precursores mieloides y linfoides y de sus depósitos celulares en la médula ósea, timo, circulación y tejidos periféricos.
- La velocidad de liberación de las células desde sus depósitos de almacenamiento hacia la circulación.
- La proporción de células que están adheridas a las paredes de los vasos sanguíneos en un momento dado (la reserva marginal).
- La tasa de extravasación de células desde la sangre hacia los tejidos.

Tabla 13-2 Mecanismos y causas de la leucocitosis

Aumento de la producción en la médula
Infección o inflamación crónicas (dependiente del factor de crecimiento) Paraneoplásico (linfoma de Hodgkin; dependiente del factor de crecimiento) Síndromes mieloproliferativos (es decir, leucemia mieloide crónica; independiente del factor de crecimiento)
Aumento de la liberación desde las reservas medulares
Endotoxemia Infección Hipoxia
Descenso de la migración
Ejercicio Catecolaminas
Descenso de la extravasación hacia los tejidos
Glucocorticoides

Como comentamos en el capítulo 3, la homeostasia leucocítica se mantiene por citocinas, factores de crecimiento y moléculas de adhesión a través de sus efectos en el compromiso, proliferación, diferenciación y extravasación de los leucocitos y sus progenitores. En la tabla 13-2 se resumen los principales mecanismos de la leucocitosis neutrófila y sus causas, la más importante de las cuales es la infección. En las infecciones agudas, se produce un incremento rápido de la salida de granulocitos maduros de la reserva de la médula ósea, proceso que podría estar mediado por los efectos del factor de necrosis tumoral (TNF) y la interleucina 1 (IL-1). Si la infección o el proceso inflamatorio se prolongan, la IL-1, el TNF y otros mediadores inflamatorios estimulan a los macrófagos, las células estromales de la médula ósea y los linfocitos T a producir mayores cantidades de factores de crecimiento hematopoyéticos. Estos factores potencian la proliferación y diferenciación de los progenitores granulocíticos comprometidos y, a lo largo de varios días, causarán un incremento mantenido de la producción de neutrófilos.

Algunos de los factores de crecimiento estimularán preferentemente la producción de un solo tipo de leucocito. Por ejemplo, la IL-5 estimula principalmente la producción de eosinófilos, mientras que el G-CSF induce neutrofilia. Estos factores se producen de forma diferenciada en respuesta a varios estímulos patogénicos y, en consecuencia, el aumento de cada uno de los cinco tipos principales de leucocitosis (neutrofilia, eosinofilia, basofilia, monocitosis y linfocitosis) tiende a observarse en diferentes situaciones clínicas (tabla 13-3).

En caso de sepsis o trastornos inflamatorios graves (como la enfermedad de Kawasaki), la leucocitosis se acompaña de cambios morfológicos en los neutrófilos, como granulaciones tóxicas, cuerpos de Döhle y vacuolas citoplásmicas (fig. 13-2). Los *gránulos tóxicos,* que son más gruesos y más oscuros que los gránulos normales de los neutrófilos, representan gránulos azurófilos (primarios) anormales. Los *cuerpos de Döhle* son parches de retículo endoplásmico dilatado que aparecen como «charcos» de citoplasma color azul celeste.

En la mayoría de los casos no resulta difícil distinguir las leucocitosis reactivas y neoplásicas, pero en ambas situaciones

Tabla 13-3 Causas de leucocitosis

Tipo de leucocitosis	Causas
Leucocitosis neutrófila	Infecciones bacterianas agudas, especialmente las causadas por microorganismos piógenos; inflamación estéril causada, por ejemplo, por necrosis tisular (infarto de miocardio, quemaduras)
Leucocitosis eosinófila (eosinofilia)	Trastornos alérgicos, como asma o fiebre del heno, infestaciones parasitarias, reacciones adversas medicamentosas, algunos procesos malignos (p. ej., linfoma de Hodgkin y algunos linfomas no hodgkinianos), enfermedades autoinmunitarias (p. ej., pénfigo o dermatitis herpetiforme), algunas vasculitis, enfermedad aterotrombótica (transitoria)
Leucocitosis basófila (basofilia)	Rara, a menudo indica una enfermedad mieloproliferativa (p. ej., leucemia mieloide crónica)
Monocitosis	Infecciones crónicas (p. ej., tuberculosis), endocarditis bacteriana, rickettsiosis y paludismo, enfermedades autoinmunitarias (p. ej., lupus eritematoso sistémico), enfermedad inflamatoria intestinal (p. ej., colitis ulcerosa)
Linfocitosis	La monocitosis aparece en muchos trastornos que implican una estimulación inmunitaria crónica (p. ej., tuberculosis o brucelosis), infecciones víricas (p. ej., hepatitis A, citomegalovirus o virus de Epstein-Barr), infección por *Bordetella pertussis*

pueden surgir dudas. Las infecciones víricas agudas, en particular en niños, causan la aparición de grandes números de linfocitos activados que se parecen a las células linfoides neoplásicas. En otras ocasiones, en particular en infecciones graves, aparecen muchos granulocitos inmaduros en sangre, simulando una leucemia mieloide *(reacción leucemoide)*. Hay análisis específicos (que se comentan más adelante) útiles para distinguir las leucocitosis reactivas y neoplásicas.

Linfadenitis

Después de su desarrollo inicial a partir de los precursores en órganos linfoides centrales (también denominados primarios) –la médula ósea para los linfocitos B y el timo para linfocitos T–, los linfocitos circulantes atraviesan la sangre y, con la influencia de citocinas y quimiocinas específicas, se alojan en los ganglios linfáticos, bazo, amígdalas, adenoides y placas de Peyer, que forman los tejidos linfoides periféricos (secundarios). Los ganglios linfáticos, el tejido linfoide más extendido y más fácilmente accesible, se revisan habitualmente con fines diagnósticos. Se trata de estructuras encapsuladas que contienen zonas bien delimitadas de linfocitos B y linfocitos T envueltas en abundantes fagocitos y células presentadoras del antígeno (v. fig. 6-8, capítulo 6).

La activación de las células inmunitarias residentes provoca cambios morfológicos en los ganglios linfáticos. Pocos días después de la estimulación antigénica, los folículos primarios aumentan de tamaño y se transforman en *centros germinativos* de color pálido, estructuras muy dinámicas en las que los linfocitos B adquieren la capacidad de elaborar anticuerpos de alta afinidad frente a antígenos específicos. Las zonas paracorticales con linfocitos T también pueden sufrir hiperplasia. El grado y el patrón de esos cambios morfológicos dependen del estímulo provocador y de la intensidad de la respuesta. Las lesiones e infecciones banales inducen cambios sutiles, mientras que las infecciones más significativas producen inevitablemente el aumento de tamaño de los ganglios y, en ocasiones, dejan una cicatriz residual. Por este motivo, los ganglios linfáticos de los adultos casi nunca son «normales» ni están «en reposo», y es necesario distinguir los cambios morfológicos secundarios a experiencias pasadas de los relacionados con la enfermedad actual. Las infecciones y estímulos inflamatorios a menudo provocan reacciones inmunitarias regionales o sistémicas dentro de los ganglios linfáticos. Algunas de las causas que producen patrones morfológicos diferenciados se describen en otros capítulos. Sin embargo, en su mayoría se producen patrones estereotipados de reacción en el ganglio linfático, que se denominan linfadenitis aguda y crónica inespecíficas.

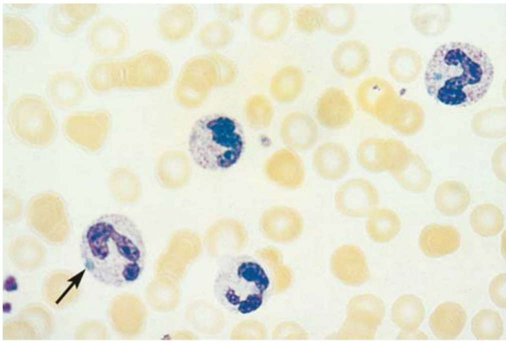


Figura 13-2 Cambios reactivos en los neutrófilos. En este frotis de sangre periférica procedente de un paciente con sepsis bacteriana se observan neutrófilos que contienen gránulos citoplásmicos groseros de color púrpura (granulaciones tóxicas) y parches citoplásmicos azules de retículo endoplásmico dilatado (cuerpos de Döhle, *flecha*).

Linfadenitis aguda inespecífica

La linfadenitis aguda de la región cervical se debe principalmente al drenaje de microbios o productos microbianos de infecciones de los dientes o amígdalas, mientras que en las regiones axilares o inguinales se debe principalmente a infecciones en las extremidades. La linfadenitis aguda también se observa en los ganglios linfáticos mesentéricos que drenan el territorio de una apendicitis aguda. Hay otras infecciones autolimitadas que también causan adenitis mesentérica aguda e inducen síntomas que simulan una apendicitis aguda, un diagnóstico diferencial que atormenta al cirujano. Las infecciones víricas sistémicas (en particular, en los niños) y la bacteriemia producen una linfadenopatía aguda generalizada.

MORFOLOGÍA

Los ganglios se muestran tumefactos, ingurgitados y de color gris o rojo. Microscópicamente se observan grandes centros germinales reactivos prominentes que contienen numerosas figuras mitóticas. Los macrófagos contienen restos de partículas procedentes de las bacterias muertas o de células necróticas. Cuando la causa se debe a microorganismos piógenos, los neutrófilos son prominentes y los centros de los folículos presentan necrosis, y a veces todo el ganglio se convierte en una bolsa de pus. Si la reacción no es tan intensa, se observan neutrófilos dispersos que infiltran los folículos y se acumulan en los senos linfoides. Las células endoteliales que recubren los senos sufren hiperplasia.

Los ganglios afectados por la linfadenitis aguda están aumentados de tamaño y dolorosos. Cuando la formación de

abscesos es extensa, los ganglios son fluctuantes y la piel que los recubre está enrojecida. En ocasiones, las infecciones supurativas penetran en la cápsula del ganglio y llegan hasta la piel para permitir el drenaje de los senos. La curación de estas lesiones deja una cicatriz.

Linfadenitis crónica inespecífica

Los estímulos inmunitarios crónicos producen varios patrones diferentes de reacción en el ganglio linfático, como se comenta más adelante.

MORFOLOGÍA

La **hiperplasia folicular** se debe a estímulos que activan las respuestas inmunitarias humorales. Se define por la presencia de grandes centros germinales alargados (folículos secundarios) rodeados por un collar de pequeños linfocitos B vírgenes resistentes (la zona del manto) (fig. 13-3). Los centros germinales están polarizados en dos regiones diferenciadas: 1) una zona oscura que contiene los linfocitos B proliferativos similares a blastos (centroblastos), y 2) una zona clara formada por linfocitos B con perfiles irregulares o hendidos del núcleo (centrocitos). Dispersa entre los centros germinales B se observa una red poco notoria de células dendríticas foliculares presentadoras del antígeno y macrófagos (que a menudo se denominan **macrófagos de cuerpo tingible**) que contienen los restos del núcleo de los linfocitos B, que sufren apoptosis si no pueden producir un anticuerpo con una elevada afinidad por el antígeno.

La hiperplasia folicular puede deberse a artritis reumatoide, toxoplasmosis y primeras etapas de la infección por el VIH. Esta forma de hiperplasia es morfológicamente similar al linfoma folicular (que se comenta más adelante). Las características que favorecen la hiperplasia reactiva (no neoplásica) son: 1) la conservación de la arquitectura del ganglio linfático, incluidas las zonas interfolicular de linfocitos T y los sinusoides; 2) una importante variación en la forma y tamaño de los folículos, y 3) la presencia frecuente de figuras mitóticas, macrófagos fagocíticos y zonas claras y oscuras reconocibles, características todas ellas que tienden a estar ausentes de los folículos neoplásicos.

La **hiperplasia paracortical** se debe a estímulos que desencadenan las respuestas inmunitarias mediadas por los linfocitos T, como las infecciones víricas agudas (p. ej., la mononucleosis infecciosa). Las regiones de los linfocitos T contienen típicamente inmunoblastos, linfocitos T activados de un tamaño tres o cuatro veces mayor que los linfocitos en reposo, que tienen núcleos redondeados, cromatina abierta, varios nucléolos prominentes y cantidades moderadas de un citoplasma pálido. Las zonas expandidas de los linfocitos T invaden y, en particular en caso de reacciones exuberantes, borran los folículos de los linfocitos B. En estos casos, los inmunoblastos pueden ser tan numerosos que se necesitan estudios especiales para excluir una neoplasia linfoide. Además, a menudo se observa hipertrofia de las células endoteliales sinusoidales y vasculares, acompañada en ocasiones por macrófagos y eosinófilos infiltrantes.

La **histiocitosis sinusal** (también denominada *hiperplasia reticular*) se refiere al incremento del número y tamaño de las células contenidas en los sinusoides linfáticos. Aunque es inespecífica, esta forma de hiperplasia puede ser particularmente prominente en los ganglios linfáticos que drenan cánceres como el carcinoma de mama. Las células endoteliales que recubren los linfáticos están claramente hipertrofiadas y el número de macrófagos está muy aumentado, dando lugar a la expansión y distensión de los senos.

Típicamente, los ganglios linfáticos de las reacciones crónicas son indoloros, ya que el aumento de tamaño ganglionar se produce lentamente a lo largo del tiempo y no hay inflamación aguda con daño tisular asociado. La linfadenitis crónica es especialmente frecuente en los ganglios inguinales y axilares, que drenan áreas del organismo relativamente extensas, y a menudo resultan estimulados por reacciones inmunitarias a lesiones banales e infecciones de las extremidades.

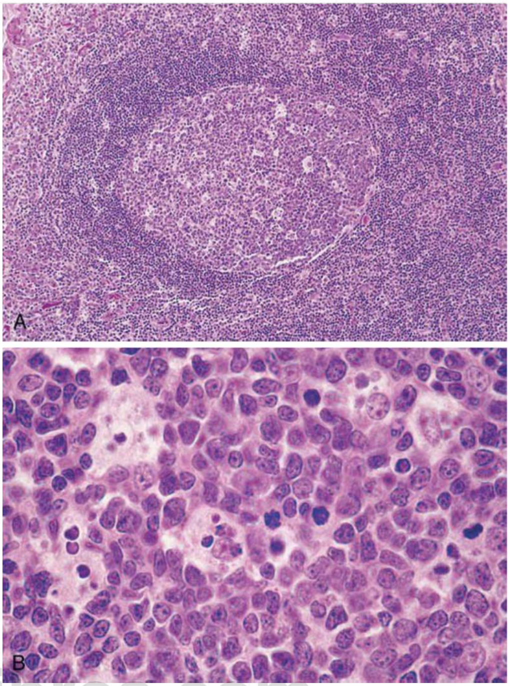


Figura 13-3 Hiperplasia folicular. **A.** Imagen de bajo aumento que muestra un folículo reactivo y la zona del manto circundante. La zona del manto que se tiñe de color oscuro es más prominente en la zona adyacente a la zona más clara del centro germinal en la mitad izquierda del folículo. La mitad derecha del folículo consiste en una zona oscura. **B.** Ampliación de gran aumento de la zona oscura, que muestra varias figuras mitóticas y numerosos macrófagos que contienen células apoptósicas fagocitadas (cuerpos tingibles).

Además, las reacciones inmunitarias crónicas pueden promover la aparición de cúmulos organizados de células inmunitarias en tejidos no linfoides. En ocasiones, estos cúmulos reciben el nombre de órganos linfoides terciarios. Un ejemplo clásico es la gastritis crónica causada por *Helicobacter pylori*, en la que se observan agregados de linfocitos mucosos que recuerdan morfológicamente a las placas de Peyer. En la artritis reumatoide se produce un fenómeno similar; a menudo aparecen folículos de linfocitos B en la sinovial inflamada. La linfotoxina, una citocina necesaria para la formación de las placas de Peyer normales, probablemente esté implicada en el desarrollo de estos cúmulos de células linfoides «extraganglionares» inducidos por la inflamación.

Linfohistiocitosis hemofagocítica

La *linfohistiocitosis hemofagocítica* (LHH) es un trastorno reactivo caracterizado por citopenias y signos y síntomas de inflamación sistémica relacionados con activación de los macrófagos. Por este motivo, en ocasiones también se denomina *síndrome de activación de macrófagos*. Algunas formas son familiares y pueden aparecer en etapas tempranas de la vida, incluso en lactantes, mientras que otras son esporádicas y afectan a personas de cualquier edad.

Patogenia. **La característica común a todas las formas de LHH es la activación sistémica de macrófagos y linfocitos T citotóxicos CD8⁺.** Los macrófagos activados fagocitan progenitores de células sanguíneas en la médula y elementos formes en los tejidos periféricos, mientras que el «caldo» de mediadores liberados por macrófagos y linfocitos suprime la hematopoyesis y produce síntomas de inflamación sistémica. Estos efectos provocan citopenias y un cuadro clínico similar al shock, denominado a veces «tormenta de citocinas» o síndrome de reacción inflamatoria sistémica (v. capítulo 4).

Las formas familiares de LHH se asocian a varias mutaciones distintas: todas ellas afectan a la capacidad de los linfocitos T citotóxicos y NK de formarse adecuadamente o descargar sus gránulos citotóxicos. Se desconoce cómo estos defectos conducen a la LHH. Una idea con cierto respaldo experimental se basa en la premisa de que los linfocitos T citotóxicos mantienen bajo control las respuestas inmunitarias mediante la lisis de células dendríticas o macrófagos activados presentadores de antígenos; si este mecanismo regulador fracasa, se produce una hiperactivación del sistema inmunitario y el síndrome clínico de LHH. La LHH descontrolada se asocia a concentraciones extremadamente elevadas de mediadores inflamatorios como interferón γ, TNF-α, IL-6 e IL-12, así como del receptor soluble de IL-2. En algunos casos «esporádicos» en adultos también se demuestra la presencia de mutaciones en el mismo grupo de genes, mientras que en otros pacientes de inicio en la edad adulta se desconoce la causa. El desencadenante más frecuente de la LHH es una infección, especialmente por el virus de Epstein-Barr (VEB).

Características clínicas. La mayoría de los pacientes debuta con una enfermedad febril aguda asociada a esplenomegalia y hepatomegalia. En el estudio de la médula ósea suele apreciarse hemofagocitosis, pero no es suficiente ni necesaria para el diagnóstico. Los análisis de laboratorio muestran típicamente anemia, trombocitopenia y concentraciones muy altas de ferritina plasmática y receptor de IL-2 soluble, ambos indicativos de inflamación grave, así como aumento de las pruebas de función hepática y de los triglicéridos plasmáticos, relacionados con hepatitis. Las pruebas de coagulación pueden presentar datos compatibles con coagulación intravascular diseminada. Sin tratamiento, el cuadro progresa rápidamente a insuficiencia multiorgánica, shock y muerte.

El tratamiento consiste en fármacos inmunodepresores y quimioterapia «suave». Los pacientes con mutaciones en la línea germinal causantes de LHH o aquellos con enfermedad persistente/refractaria son candidatos al trasplante de células madre hematopoyéticas. Sin tratamiento, el pronóstico es sombrío, especialmente en las formas familiares de la enfermedad, cuya supervivencia habitual es inferior a 2 meses. Con el tratamiento inmediato, con o sin trasplante posterior de células madre hematopoyéticas, cerca de la mitad de los pacientes sobrevive, aunque muchos padecerán secuelas importantes, como lesión renal en adultos y retraso mental y del crecimiento en niños.

Proliferaciones neoplásicas de los leucocitos

Los procesos malignos son los trastornos clínicamente más importantes de los leucocitos. Esas enfermedades se pueden englobar en varias categorías generales:

- Las *neoplasias linfoides* comprenden un grupo variado de tumores originados en los linfocitos B, linfocitos T y linfocitos citolíticos naturales. En muchos casos, el fenotipo de la célula neoplásica se parece al de un estadio particular de la maduración normal del linfocito, una característica que se utiliza para el diagnóstico y clasificación de esos trastornos.
- Las *neoplasias mieloides* surgen de progenitores hematopoyéticos en sus etapas iniciales. Se reconocen tres categorías de neoplasia mieloide: *leucemias mieloides agudas,* en las que las células progenitoras inmaduras se acumulan en la médula ósea, *síndromes mielodisplásicos,* que se asocian a la hematopoyesis ineficaz y a las citopenias resultantes en sangre periférica, y los *trastornos mieloproliferativos crónicos,* en los que el aumento de la producción de uno o más elementos mieloides que han llegado a su diferenciación terminal (p. ej., granulocitos) provoca la elevación de sus recuentos en sangre periférica.
- Las *histiocitosis* son lesiones proliferativas infrecuentes de macrófagos y células dendríticas. Aunque el término «histiocito» (literalmente, «célula tisular») es un término morfológico anticuado, aún es muy utilizado. Un tipo especial de célula dendrítica inmadura, la célula de Langerhans, da lugar a una serie de trastornos neoplásicos denominados *histiocitosis de células de Langerhans.*

Factores etiológicos y patogénicos en las neoplasias leucocíticas: perspectiva general

Como veremos en las secciones siguientes, los trastornos neoplásicos de los leucocitos son muy variados. Antes de profundizar en este campo tan complejo, merece la pena considerar algunos aspectos generales relevantes para su etiología y patogenia.

Translocaciones cromosómicas y otras mutaciones adquiridas. **En la mayoría de las neoplasias leucocíticas se observan anomalías cromosómicas no aleatorias, principalmente translocaciones.** Hay varios reordenamientos específicos asociados a neoplasias concretas, lo que indicaría un papel esencial en su origen (v. capítulo 7).

- **Los genes mutados o con algún otro tipo de alteración a menudo resultan cruciales en el desarrollo, el crecimiento o la supervivencia del homólogo normal de la célula maligna.** En consecuencia, ciertas mutaciones se asocian de forma constante a tipos específicos de tumores, hasta el punto de que en algunos casos son necesarias para realizar un diagnóstico determinado. En unos casos, la mutación produce una proteína «dominante negativa» que interfiere en una función normal (pérdida de función); en otros, el resultado es un incremento inapropiado de alguna actividad normal (ganancia de función).
- **Las oncoproteínas generadas por aberraciones del genoma a menudo bloquean la maduración normal, activan vías de señalización procrecimiento o protegen a las células de la muerte celular por apoptosis.** La figura 13-4 ilustra algunos de los procesos oncógenos más frecuentes o mejor conocidos que funcionan como mutaciones impulsoras oncógenas en tipos concretos de neoplasias leucocíticas.
  - Muchas oncoproteínas provocan una detención en la diferenciación, a menudo en una fase durante la cual las células proliferan rápidamente. La importancia de este bloqueo de la maduración alcanza su máxima expresión en las leucemias agudas, en las que a menudo existen mutaciones oncógenas dominantes negativas que afectan a factores de transcripción, que interfieren en las primeras fases de la diferenciación de células linfoides o mieloides.

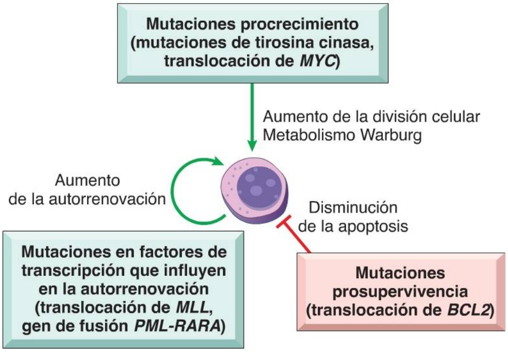


Figura 13-4 Patogenia de las neoplasias malignas de la serie blanca. Varios tumores presentan mutaciones, que principalmente afectan a la maduración o promueven la autorrenovación, impulsan el crecimiento o previenen la apoptosis. Se muestran ejemplos prototípicos de cada tipo de mutación; los detalles se presentan más adelante, en los apartados correspondientes a los tumores específicos.

- Otras mutaciones en los reguladores de la transcripción parecen promover directamente la autorrenovación de las células tumorales, otorgando a esas células propiedades típicas de las células madre. Estos tipos de mutaciones suelen colaborar con otras que producen una tirosina cinasa constitutivamente activa; las tirosina cinasas oncógenas activan al RAS y sus dos brazos de señalización anterógrada, las vías PI3K/AKT y MAPK (v. capítulo 7), y, por tanto, impulsan el crecimiento celular y el metabolismo Warburg.
- Por último, las mutaciones que inhiben la apoptosis son prevalentes en ciertos cánceres hematológicos.

- **Con frecuencia, los protooncogenes son activados en las células linfoides por errores que suceden durante el reordenamiento y la diversificación de los genes de receptores de antígenos.** En las células linfoides, las mutaciones potencialmente oncógenas aparecen fundamentalmente en linfocitos B del centro germinal durante el intento de diversificación de anticuerpos. Tras ser estimulados por un antígeno, los linfocitos B entran en los centros germinales y regulan al alza la expresión de citosina desaminasa inducida por activación (AID), enzima especializada modificadora del ADN que resulta esencial para dos tipos de modificaciones de genes de inmunoglobulina (Ig): *cambio de clase,* proceso recombinante intragénico por el cual el segmento constante del gen de la cadena pesada de IgM se sustituye por otro segmento constante diferente (p. ej., IgG_3), dando lugar a un cambio en la clase (isotipo) del anticuerpo producido; e *hipermutación somática,* que crea mutaciones puntuales en los genes de Ig que podrían aumentar la afinidad del anticuerpo por el antígeno (v. capítulo 6). Ciertos protooncogenes, por ejemplo, *MYC,* se activan en los linfomas de linfocitos B del centro germinal por translocaciones al *locus* de Ig transcripcionalmente activo. Curiosamente, la expresión de AID es suficiente para inducir translocaciones *MYC/Ig* en linfocitos B del centro germinal normales, aparentemente porque la AID crea lesiones en el ADN que provocan roturas cromosómicas. Otros protooncogenes, como *BCL6,* un factor de transcripción muy importante en muchas neoplasias malignas de linfocitos B, están activados con frecuencia en los linfomas B del centro germinal por mutaciones puntuales que también parecen deberse a roturas de ADN «mal dirigidas». Otro tipo diferente de inestabilidad genómica regulada es exclusiva de los precursores de los linfocitos B y T, que expresan una recombinasa V(D)J que corta el ADN en lugares específicos dentro de los *loci* de receptores de Ig y linfocitos T, respectivamente. Este proceso es esencial para el montaje de genes del receptor del antígeno ausente, pero que, en ocasiones, sale mal y lleva a la unión de porciones de otros genes en los elementos reguladores del gen del receptor del antígeno. En ocasiones, los protooncogenes han perdido la regulación correcta por su entorno como consecuencia de episodios de recombinación aberrantes, en particular en los tumores de precursores de los linfocitos T.

Factores genéticos hereditarios. Como se comentó en el capítulo 7, las enfermedades genéticas que favorecen la inestabilidad del genoma, como el síndrome de Bloom, la anemia de Fanconi y la ataxia-telangiectasia, tienen un mayor riesgo de presentar una leucemia aguda. Además, tanto el síndrome de Down (trisomía 21) como la neurofibromatosis de tipo I se asocian a una mayor incidencia de leucemia en la infancia.

Virus. Hay tres virus linfótropos (virus 1 de la leucemia de linfocitos T humana [HTLV-1], virus de Epstein-Barr [VEB] y virus del herpes del sarcoma de Kaposi/virus del herpes humano 8 [VHSK/VHH-8]) que se han visto implicados como agentes causantes de tipos particulares de linfomas. Los posibles mecanismos de transformación por virus se comentaron en el capítulo 7. El HTLV-1 se asocia a una leucemia/linfoma de linfocitos T del adulto. El VEB se encuentra en una subpoblación del linfoma de Burkitt, en el 30-40% de los linfomas de Hodgkin (LH), en muchos linfomas de linfocitos B que surgen en el entorno de la inmunodeficiencia de linfocitos T y en los raros linfomas de los linfocitos citolíticos naturales. Además del sarcoma de Kaposi (v. capítulo 11), el VHSK se asocia a un linfoma infrecuente de linfocitos B que se presenta como derrame maligno, a menudo en la cavidad pleural.

Inflamación crónica. Varios de los agentes que causan la inflamación crónica localizada predisponen a la neoplasia linfoide, que casi siempre surge dentro del tejido inflamado. Ejemplos son las asociaciones entre la infección por *H. pylori* y linfomas gástricos de linfocitos B (v. capítulo 17), entre enteropatía sensible al gluten y los linfomas intestinales de linfocitos T e incluso las prótesis mamarias, asociadas con un subtipo infrecuente de linfoma T. La situación es comparable con la que se observa en la infección por el VIH, que se asocia a un aumento de riesgo de linfomas de linfocitos B que pueden surgir casi en cualquier órgano. Al comienzo de su evolución, las alteraciones de la regulación de los linfocitos T por la infección por el VIH causan la hiperplasia sistémica de los linfocitos B del centro germinal, que se asocia a una mayor incidencia de linfomas de linfocitos B de los centros germinales. En la infección avanzada (síndrome de inmunodeficiencia adquirida), la inmunodeficiencia grave de los linfocitos T eleva aún más el riesgo de linfomas de linfocitos B, en particular de los asociados al VEB y VHSK/VHH-8. Esta relación se comenta con más detalle en el capítulo 6.

Factores yatrógenos. Irónicamente, la radioterapia y algunas formas de quimioterapia que se utilizan para tratar el cáncer aumentan el riesgo de neoplasias mieloides y linfoides en el futuro. Esta asociación se debe a los efectos mutágenos de la radiación ionizante y de los fármacos usados en la quimioterapia sobre las células linfoides progenitoras.

Tabaquismo. La incidencia de la leucemia mieloide aguda aumenta entre 1,3 y 2 veces en los fumadores, presumiblemente por la exposición a los carcinógenos, como el benceno, que contiene el humo del tabaco.

Neoplasias linfoides

Definiciones y clasificaciones

Un aspecto confuso de las neoplasias linfoides se refiere al uso de los términos *leucemia linfocítica* y *linfoma*. El término *leucemia* se usa para las neoplasias que se presentan con afectación extensa de la médula ósea y (normalmente, pero no siempre) de la sangre periférica. El término *linfoma* se usa para las proliferaciones que surgen como masas tisulares delimitadas. Originalmente, esos términos estaban ligados a lo que se consideraban entidades distintas, pero, con el tiempo y con nuestros mayores conocimientos, la división se ha difuminado. Muchas de las entidades denominadas «linfoma» contienen en ocasiones presentaciones leucémicas y su evolución a una «leucemia» no es infrecuente durante la progresión de los «linfomas» incurables. Y, al contrario, en ocasiones surgen tumores idénticos a las «leucemias» en forma de masas de partes blandas sin enfermedad detectable en la médula ósea. En consecuencia, los términos *leucemia* y *linfoma* se limitan a reflejar la distribución tisular habitual de cada enfermedad cuando se aplican a cada neoplasia en particular en el momento de su presentación.

Dentro del extenso grupo de los linfomas, el *linfoma de Hodgkin* se separa de todas las demás variantes, que constituyen el grupo de *linfomas no hodgkinianos (LNH)*. El linfoma de Hodgkin presenta unas características patológicas distintivas y se trata de una forma única. Otro grupo especial de tumores de linfocitos B que se diferencia de la mayoría de los linfomas es el de las *neoplasias de células plasmáticas*. Surgen de la médula ósea y solo en raras ocasiones afectan a los ganglios linfáticos o la sangre periférica. En conjunto, las diversas neoplasias linfoides constituyen un grupo complejo y clínicamente importante de cánceres, con 100.000 casos nuevos diagnosticados cada año en EE. UU.

La presentación clínica de las distintas neoplasias linfoides depende principalmente de la distribución anatómica. Dos tercios de los LNH y prácticamente todos los linfomas de Hodgkin se presentan como un aumento no doloroso de los ganglios linfáticos (a menudo > 2 cm). El tercio restante de los LNH se presenta con síntomas relacionados con la afectación de lugares extraganglionares (p. ej., piel, estómago o cerebro). Las leucemias linfocíticas llegan a la consulta por los signos y síntomas relacionados con la supresión de la hematopoyesis normal por las células tumorales de la médula ósea. Por último, la neoplasia de células plasmáticas más frecuente, el mieloma múltiple, causa la destrucción ósea del esqueleto y, a menudo, se presenta con dolor debido a las fracturas patológicas. Otros síntomas asociados a los tumores linfoides se deben con frecuencia a proteínas secretadas por las células tumorales o células inmunitarias que están reaccionando ante el tumor. Ejemplos concretos son los tumores de células plasmáticas, en los que buena parte de la fisiopatología está relacionada con la secreción de anticuerpos completos o fragmentos de Ig; el linfoma de Hodgkin, a menudo asociado con fiebre secundaria a la liberación de citocinas por parte de las células inflamatorias reactivas a las células tumorales, y los linfomas T periféricos, tumores de linfocitos T funcionales que suelen producir varias citocinas inflamatorias y quimiocinas.

Tabla 13-4 Clasificación de la Organización Mundial de la Salud de neoplasias linfoides

I. Neoplasias de precursores de linfocitos B
Leucemia/linfoma linfoblástico agudo de linfocitos B (LLA-B)
II. Neoplasias de linfocitos B periféricos
Leucemia linfocítica crónica/linfoma linfocítico pequeño
Leucemia prolinfocítica de linfocitos B
Linfoma linfoplasmocítico
Linfomas esplénicos y ganglionares de la zona marginal
Linfoma extraganglionar de la zona marginal
Linfoma de las células del manto
Linfoma folicular
Linfoma de la zona marginal
Tricoleucemia
Plasmocitoma/mieloma de células plasmáticas
Linfoma difuso de linfocitos B grandes
Linfoma de Burkitt
III. Neoplasias de precursores de linfocitos T
Leucemia/linfoma linfoblástico agudo de linfocitos T (LLA-T)
IV. Neoplasias de linfocitos T y linfocitos citolíticos naturales periféricos
Leucemia prolinfocítica de linfocitos T
Leucemia linfocítica de gránulos grandes
Micosis fungoide/síndrome de Sézary
Linfoma de linfocitos T periféricos, sin especificar
Linfoma anaplásico de células grandes
Linfoma angioinmunoblástico de linfocitos T
Linfoma de linfocitos T asociado a enteropatía
Linfoma de linfocitos T similar a paniculitis
Linfoma de linfocitos T $\gamma\delta$ hepatoesplénico
Leucemia/linfoma de linfocitos T del adulto
Linfoma de linfocitos citolíticos naturales/T extraganglionar
Leucemia de linfocitos citolíticos naturales
V. Linfoma de Hodgkin
Subtipos clásicos
Esclerosis nodular
Celularidad mixta
Rico en linfocitos
Con depleción linfocítica
De predominio linfocítico

Históricamente, pocas áreas de la patología han despertado tanta controversia como la clasificación de las neoplasias linfoides, pero se ha alcanzado un consenso debido al uso de herramientas diagnósticas moleculares objetivas. En la clasificación actual de la Organización Mundial de la Salud (OMS) (tabla 13-4) se utilizan las características morfológicas, inmunofenotípicas, genotípicas y clínicas de las neoplasias linfoides para distinguir cinco categorías generales dependiendo de la célula de origen:

1. Neoplasias de precursores de linfocitos B (neoplasias de linfocitos B inmaduros).
2. Neoplasias de linfocitos B periféricos (neoplasias de linfocitos B maduros).
3. Neoplasias de precursores de linfocitos T (neoplasias de linfocitos T inmaduros).
4. Neoplasias de linfocitos T y linfocitos citolíticos naturales periféricos (neoplasias de linfocitos T y NK maduros).
5. Linfoma de Hodgkin (neoplasias de células de Reed-Sternberg y sus variantes).

Antes de que comentemos cada entidad de la clasificación de la OMS, hay que revisar algunos principios importantes relevantes para las neoplasias linfoides.

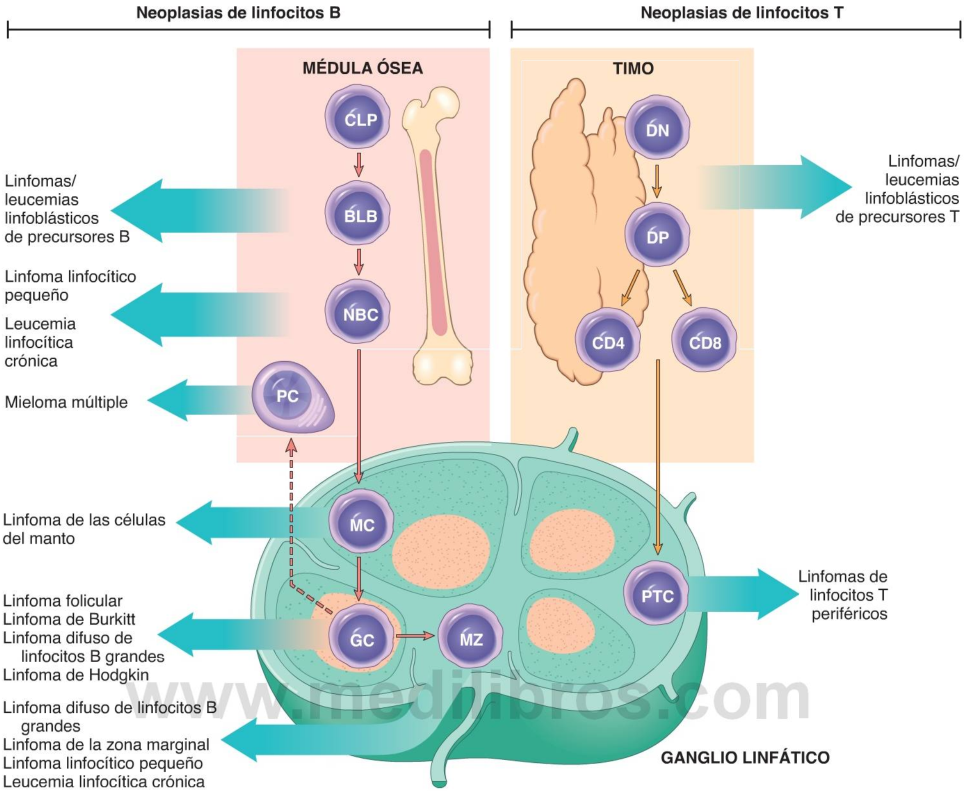


Figura 13-5 Origen de las neoplasias linfoides. Estadios de diferenciación de los linfocitos B y T a partir de los cuales surge cada tipo específico de tumores linfoides. BLB, linfoblasto pre-B; CLP, precursor linfoide común; DN, CD4/CD8 prolinfocito T doble negativo; DP, CD4/CD8 prelinfocito T doble positivo; GC, linfocito B del centro germinal; MC, linfocito B del manto; MZ, linfocito B de la zona marginal; NBC, linfocito B virgen; PTC, linfocito T periférico.

- La neoplasia linfoide se puede sospechar a partir del cuadro clínico, pero para el diagnóstico es necesario el estudio histológico de los ganglios linfáticos u otros tejidos afectados.
- **El reordenamiento del gen del receptor del antígeno normalmente precede a la transformación de las células linfoides; por tanto, todas las células hijas derivadas del progenitor maligno comparten las mismas configuración y secuencia del gen del receptor del antígeno y sintetizan proteínas idénticas del receptor del antígeno (Ig o receptores de linfocitos T).** Por el contrario, las respuestas inmunitarias normales afectan a poblaciones policlonales de linfocitos que expresan muchos receptores diferentes del antígeno. Por tanto, se puede usar el análisis de los genes de los receptores de los antígenos y sus productos proteicos para distinguir las proliferaciones linfoides reactivas (policlonales) y malignas (monoclonales). Además, cada reordenamiento del gen del receptor del antígeno produce una secuencia única de ADN que constituye un marcador clonal altamente específico que puede usarse para detectar cantidades pequeñas de células malignas linfoides residuales después del tratamiento.
- **La mayoría de las neoplasias linfoides se parece a alguna de las etapas reconocibles de diferenciación de los linfocitos B o T** (fig. 13-5), una característica que se usa para su clasificación. La inmensa mayoría (85-90%) de las neoplasias linfoides se originan en los linfocitos B, y la mayor parte de las restantes corresponde a tumores de linfocitos T. Solo en raras ocasiones se encuentran tumores originarios de linfocitos citolíticos naturales. Los marcadores reconocidos por los anticuerpos que son útiles para identificar linfomas y leucemias se mencionan en la tabla 13-5.
- **Es frecuente que las neoplasias linfoides se asocien a anomalías inmunitarias.** Puede verse tanto la pérdida de la inmunidad protectora (susceptibilidad a la infección) como la degradación de la tolerancia (autoinmunidad), en ocasiones en el mismo paciente. En un giro irónico más, los sujetos que padecen una inmunodeficiencia hereditaria o adquirida tienen un riesgo alto de desarrollar algunas neoplasias linfoides, en particular las causadas por virus oncógenos (como el virus de Epstein-Barr [VEB]).
- **Las neoplasias de los linfocitos B y T tienden a reproducir el comportamiento de sus homólogos normales.** Al igual que los linfocitos normales, los linfocitos neoplásicos B y T se alojan en determinados lugares, dando lugar a patrones característicos de afectación. Por ejemplo, los linfomas foliculares se alojan en los centros germinales de los ganglios linfáticos, mientras que los linfomas cutáneos de linfocitos T se alojan en la piel. Y, al igual que sus homólogos normales, unas moléculas de adhesión y receptores de

Tabla 13-5 Algunos antígenos detectados mediante anticuerpos monoclonales en las células inmunitarias

Nombre del antígeno	Distribución celular normal
Asociados principalmente al linfocito T	
CD1	Timocitos y células de Langerhans
CD3	Timocitos, linfocitos T maduros
CD4	Linfocitos T colaboradores, subpoblación de timocitos
CD5	Linfocitos T y una pequeña subpoblación de linfocitos B
CD8	Linfocitos T citotóxicos, subpoblación de timocitos y algunos linfocitos citolíticos naturales
Asociados principalmente al linfocito B	
CD10	Prelinfocitos B y linfocitos B del centro germinal
CD19	Prelinfocitos B y linfocitos B maduros, pero no células plasmáticas
CD20	Prelinfocitos B después de CD19 y linfocitos B maduros, pero no células plasmáticas
CD21	Receptor del VEB; linfocitos B maduros y células dendríticas foliculares
CD23	Linfocitos B maduros activados
CD79a	Prelinfocitos B y linfocitos B maduros medulares
Asociados principalmente a monocitos o macrófagos	
CD11c	Granulocitos, monocitos y macrófagos; también expresado en las tricoleucemias
CD13	Monocitos y granulocitos inmaduros y maduros
CD14	Monocitos
CD15	Granulocitos; células de Reed-Sternberg y variantes
CD33	Progenitores mieloides y monocitos
CD64	Células mieloides maduras
Asociados principalmente al linfocito citolítico natural	
CD16	Linfocitos citolíticos naturales y granulocitos
CD56	Linfocitos citolíticos naturales y una subpoblación de linfocitos T
Asociados principalmente a la célula germinativa y a la célula progenitora	
CD34	Células pluripotentes germinativas hematopoyéticas y células progenitoras de muchas estirpes
Marcadores de activación	
CD30	Linfocitos B, linfocitos T y monocitos activados; células de Reed-Sternberg y variantes
Presentes en todos los leucocitos	
CD45	Todos los leucocitos; también conocido como antígeno leucocítico común (LCA)

CD, *cluster designation;* VEB, virus de Epstein-Barr.

quimiocinas concretos gobiernan el alojamiento de las células linfoides neoplásicas. Un número variable de linfocitos neoplásicos B y T también recircula a través de los linfáticos y sangre periférica hacia localizaciones a distancia. En consecuencia, la mayoría de los tumores linfoides están muy diseminados en el momento del diagnóstico. Excepciones notables a esta regla son los linfomas de Hodgkin, que a veces están limitados a un grupo de ganglios linfáticos, y los linfomas de linfocitos B de la zona marginal, que están limitados a zonas de inflamación crónica.

- **El linfoma de Hodgkin se disemina de forma ordenada, mientras que la mayoría de los LNH se disemina ampliamente al inicio de su evolución, en un patrón menos predecible.** Por tanto, aunque la estadificación del linfoma aporta una información pronóstica útil en general, su mayor interés radica en la orientación del tratamiento en el linfoma de Hodgkin.

Abordaremos a continuación las entidades específicas de la clasificación de la OMS. Comenzaremos por las neoplasias de las células linfoides inmaduras, y posteriormente nos ocuparemos de procesos más habituales como los linfomas no hodgkinianos y las neoplasias de células plasmáticas, seguidos de una selección de las neoplasias linfoides menos frecuentes que resulten patogénicamente ilustrativas o tengan una relevancia clínica especial. La tabla 13-6 resume parte de las características moleculares y clínicas más destacadas de estas neoplasias. La sección terminará con los linfomas de Hodgkin.

Neoplasias de precursores de los linfocitos B y T

Leucemia/linfoma linfoblásticos agudos

Las leucemias/linfomas linfoblásticos agudos (LLA) son neoplasias compuestas por células inmaduras B (pre-B) o T (pre-T), que se consideran *linfoblastos*. En torno al 85% son LLA-B, que se manifiestan normalmente como «leucemias» agudas de la infancia. Las LLA-T menos frecuentes tienden a presentarse en adolescentes del sexo masculino como «linfomas» del timo, es decir, existe una superposición considerable en el comportamiento clínico de las LLA-B y T. Por ejemplo, las LLA-B no se presentan con frecuencia como una masa en piel o hueso, y muchas LLA-T se presentan o evolucionan a un cuadro leucémico. Debido a sus similitudes morfológicas y clínicas, las distintas formas de LLA se revisarán en conjunto.

La LLA es el cáncer más frecuente en niños. Se diagnostican aproximadamente 2.500 casos nuevos cada año en EE. UU., la mayoría en pacientes menores de 15 años de edad. La LLA es casi tres veces más frecuente en sujetos de raza blanca que en sujetos de raza negra, y algo más frecuente en los niños que en las niñas. Los hispanos tienen una incidencia mayor que cualquier otro grupo étnico. La LLA-B alcanza su máxima incidencia a los 3 años de edad, quizás porque el número de prelinfocitos B normales de la médula ósea (la célula de origen) es mayor en los primeros años de la vida. De igual modo, la incidencia máxima de LLA-T se alcanza en la adolescencia, edad en que el timo alcanza su máximo tamaño. Las LLA-B y T también son menos frecuentes en adultos de todas las edades.

***Patogenia*. Muchas de las aberraciones cromosómicas que se ven en la LLA alteran la expresión y la función de los factores de transcripción que son necesarios para el desarrollo normal de los linfocitos B y T.** Hasta el 70% de las LLA-T presenta mutaciones con aumento de funciones en el gen *NOTCH1*, un gen que es esencial para el desarrollo de los linfocitos T. Por otro lado, una fracción elevada de las LLA-B tienen mutaciones con pérdida de función en genes que son necesarios para el desarrollo de los linfocitos B, como *PAX5*, *E2A* y *EBF*, o una t(12;21) equilibrada que implica a los genes *ETV6* y *RUNX1*, dos genes necesarios para los precursores hematopoyéticos en fases muy iniciales. Todas esas mutaciones alteran la diferenciación de los precursores linfoides y promueven que se detenga la maduración; de este modo, inducen un aumento de la autorrenovación, fenotipo similar al de las células madre. En la génesis de la LMA son relevantes fenómenos similares (como se explica más adelante).

De acuerdo con el origen escalonado del cáncer (v. capítulo 7), las mutaciones únicas no son suficientes para producir LLA. La identidad de estas mutaciones complementarias está incompleta, pero a menudo existen aberraciones impulsoras del crecimiento celular, como mutaciones que aumentan la

Tabla 13-6 Resumen de los principales tipos de leucemias linfoides y linfomas no hodgkinianos

Diagnóstico	Célula de origen	Genotipo	Características clínicas principales
Neoplasias de linfocitos B y T inmaduros			
Leucemia/linfoma linfoblástico agudo de linfocitos B*	Precursor del linfocito B de médula ósea	Diversas translocaciones cromosómicas; t(12;21) relacionada con *RUNX1* y *ETV6* presente en el 25%	Predominantemente en niños; síntomas relacionados con la sustitución medular y la pancitopenia; agresiva
Leucemia/linfoma linfoblástico agudo de linfocitos T	Precursor del linfocito T (a menudo de origen tímico)	Diversas translocaciones cromosómicas, mutaciones *NOTCH1* (50-70%)	Predominantemente en adolescentes del sexo masculino; masas tímicas y afectación variable de la médula ósea; agresiva
Neoplasias de linfocitos B maduros			
Linfoma de Burkitt*	Linfocito B del centro germinal	Translocaciones que afectan a los *loci MYC* e Ig, normalmente t(8;14); asociado a una subpoblación de VEB	Adolescentes o adultos jóvenes con masas extraganglionares; infrecuentemente se presenta como «leucemia»; agresivo
Linfoma difuso de linfocitos B grandes†	Linfocito B del centro germinal o del poscentro germinal	Diversos reordenamientos cromosómicos, más a menudo *BCL6* (30%), *BCL2* (10%) o *MYC* (5%)	Todas las edades, pero más frecuente en adultos mayores; a menudo aparece como masa de crecimiento rápido; un 30% es extraganglionar; agresivo
Linfoma extraganglionar de la zona marginal	Linfocito B memoria	t(11;18), t(1;14) y t(14;18) que crean genes de fusión *MALT1-IAP2*, *BCL10-IgH* y *MALT1-IgH*, respectivamente	Surge en localizaciones extraganglionares en adultos con enfermedades inflamatorias crónicas; puede mantenerse localizado; indolente
Linfoma folicular†	Linfocito B del centro germinal	t(14;18), crea el gen de fusión *BCL2-IgH*	Adultos mayores con linfadenopatías generalizadas y afectación medular; indolente
Tricoleucemia	Linfocito B memoria	Mutaciones activadoras de *BRAF*	Hombres mayores con pancitopenia y esplenomegalia; indolente
Linfoma de las células del manto	Linfocito B virgen	t(11;14), crea el gen de fusión *ciclina D1-IgH*	Hombres mayores con enfermedad diseminada; moderadamente agresivo
Mieloma múltiple/plasmocitoma solitario†	Célula plasmática poscentro germinal en la médula ósea	Diversos reordenamientos que afectan al *IgH;* deleciones 13q	Mieloma: adultos mayores con lesiones óseas líticas, fracturas patológicas, hipercalcemia e insuficiencia renal; moderadamente agresivo Plasmocitoma: masas aisladas de células plasmáticas en hueso o partes blandas; indolente
Linfoma linfocítico pequeño/leucemia linfocítica crónica	Linfocito B virgen o linfocito B memoria	Trisomía 12, deleciones 11q, 13q y 17p	Adultos mayores con enfermedad en médula ósea, ganglio linfático, bazo e hígado; hemólisis autoinmunitaria y trombocitopenia en una minoría de casos; indolente
Neoplasias de linfocitos T o citolíticos naturales maduros			
Leucemia/linfoma de linfocitos T del adulto	Linfocito T colaborador	Provirus HTLV-1 presente en las células tumorales	Adultos con lesiones cutáneas, afectación medular e hipercalcemia; principalmente en Japón, África occidental y Caribe; agresiva
Linfoma de linfocitos T periféricos, sin especificar	Linfocito T colaborador o citotóxico	Sin anomalía cromosómica específica	Principalmente, adultos mayores; normalmente se presenta con linfadenopatía; agresivo
Linfoma anaplásico de células grandes	Linfocito T citotóxico	Reordenamientos de *ALK* (cinasa del linfoma anaplásico de células grandes) en un subgrupo	Niños y adultos jóvenes, normalmente con enfermedad en ganglios linfáticos y partes blandas; agresivo
Linfoma de linfocitos T/citolíticos naturales extraganglionar	Linfocitos citolíticos naturales (frecuente) o linfocito T citotóxico (raro)	Asociado al VEB; sin anomalía cromosómica específica	Adultos con masas extraganglionares destructivas, principalmente en los senos nasales; agresivo
Micosis fungoides/síndrome de Sézary	Linfocito T colaborador	Sin anomalía cromosómica específica	Adultos con parches, placas o nódulos cutáneos o eritema generalizado; indolente
Leucemia linfocítica de gránulos grandes	Dos tipos: linfocito T citotóxico y linfocito citolítico natural	Mutaciones puntuales de *STAT3*	Adultos con esplenomegalia, neutropenia y anemia, acompañada en ocasiones por enfermedad autoinmunitaria

*Tumores más frecuentes en niños.
†Tumores más frecuentes en adultos.
Ig, inmunoglobulina; VEB, virus de Epstein-Barr; VIH, virus de la inmunodeficiencia humana.

actividad tirosina cinasa y señalización del RAS. Los datos surgidos de la secuenciación completa de genomas de LLA están rellenando rápidamente los huecos restantes. Los primeros estudios indican que para producir una LLA plenamente desarrollada se necesitan menos de 10 mutaciones; así pues, comparado con los tumores sólidos, la LLA es un tumor genéticamente simple.

Cerca del 90% de las LLA tienen alteraciones cromosómicas numéricas o estructurales. La más frecuente es la hiperploidía (> 50 cromosomas), pero también se observan hipoploidía y distintas translocaciones cromosómicas equilibradas. Las modificaciones del número de cromosomas tienen una relevancia patogénica incierta, pero son importantes porque a menudo se correlacionan con el inmunofenotipo y, en oca-

siones, con el pronóstico. Por ejemplo, la hiperdiploidía y la hipodiploidía solo se observan en LLA-B. Además, las LLA-B y T se asocian con grupos de translocaciones completamente diferentes, lo que indica que su patogenia es distinta.

MORFOLOGÍA

En las presentaciones leucémicas, **la médula es hipercelular y está llena de linfoblastos,** que reemplazan los elementos medulares normales. Las masas tímicas del mediastino se presentan en el 50-70% de las LLA-T, que también se asocian a linfadenopatías y esplenomegalia. Tanto en las LLA-B como en las T, las células tumorales tienen un citoplasma basófilo escaso y núcleos algo mayores que los de los linfocitos pequeños (fig. 13-6*A*). La cromatina nuclear está delicada y finamente punteada, y los nucléolos normalmente son pequeños y a menudo están delimitados por un borde de cromatina condensada. En muchos casos, la membrana nuclear está subdividida con hendiduras profundas, lo que le confiere un aspecto convoluto. De acuerdo con su comportamiento clínico agresivo, la tasa mitótica es alta. Al igual que sucede con otros tumores linfoides de crecimiento rápido, los macrófagos dispersos que ingieren las células tumorales apoptósicas confieren un aspecto de «cielo estrellado» (que se muestra en la figura 13-15).

Debido a las diferentes respuestas a la quimioterapia, la LLA se debe distinguir de la leucemia mieloide aguda (LMA), una neoplasia de células mieloides inmaduras que cursa con signos y síntomas idénticos. **En comparación con los mieloblastos, los linfoblastos tienen una cromatina más condensada, unos nucléolos menos llamativos y una cantidad menor de citoplasma, que normalmente carece de gránulos.** No obstante, esas distinciones morfológicas no son absolutas y el diagnóstico definitivo se basa en las tinciones realizadas con anticuerpos específicos de los antígenos frente a linfocitos B y T antígenos (fig. 13-6*B* y *C*). Las tinciones histoquímicas también son útiles, porque (al contrario que los mieloblastos) los linfoblastos son mieloperoxidasa-negativos y, a menudo, contienen material citoplásmico con tinción positiva con el ácido periódico y colorante de Schiff.

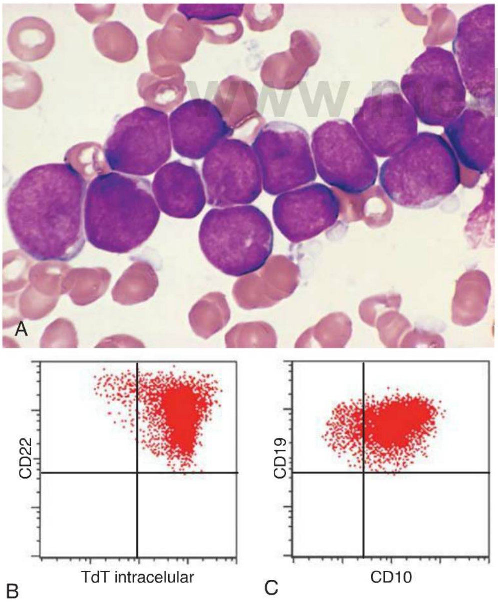


Figura 13-6 A. Leucemia/linfoma linfoblástico agudo. Linfoblastos con cromatina nuclear condensada, pequeños nucléolos y citoplasma agranular escaso. **B** y **C** representan el fenotipo de la LLA que se muestra en **A,** analizado mediante citometría de flujo. **B.** Obsérvese que los linfoblastos representados por los puntos rojos expresan la desoxinucleotidil-transferasa terminal (TdT) y el marcador de linfocitos B CD22. **C.** Las mismas células son positivas para otros dos marcadores, CD10 y CD19, expresados normalmente en los linfoblastos pre-B. Por tanto, se trata de una LLA-B. (**A,** por cortesía del Dr. Robert W. McKenna, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, Texas; **B** y **C,** por cortesía del Dr. Louis Picker, Oregon Health Science Center, Portland, Ore.)

Inmunofenotipo. La inmunotinción de la desoxinucleotidiltransferasa terminal (TdT), una ADN polimerasa especializada que se expresa únicamente en los linfoblastos pre-B y pre-T, es positiva en más del 95% de los casos (v. fig. 13-6*B*). Las LLA-B y T se distinguen con tinciones para los marcadores específicos para linfocitos B y T (que se resumen a continuación).

Las LLA-B se detienen en varias etapas de desarrollo de la célula pre-B. Los linfoblastos expresan normalmente el panmarcador CD19 de linfocitos B y el factor de transcripción PAX5, así como el CD10. En las LLA-B muy inmaduras, el CD10 es negativo. Las LLA «pre-B tardías» más maduras expresan CD10, CD19, CD20 y cadenas pesadas de IgM en el citoplasma (cadenas μ).

De igual modo, las LLA-T se detienen en varios estadios del desarrollo de los prelinfocitos T. En la mayoría de los casos, las células son positivas para CD1, CD2, CD5 y CD7. Los tumores más inmaduros son normalmente negativos para los marcadores de superficie CD3, CD4 y CD8, mientras que los tumores «tardíos» de prelinfocitos T son positivos para estos marcadores.

Características clínicas. Aunque la LLA y la LMA son genética e inmunofenotípicamente diferentes, en la clínica son muy similares. En ambas, la acumulación de los «blastos» neoplásicos en la médula ósea suprime la hematopoyesis normal mediante la superpoblación física, la competencia por los factores de crecimiento y otros mecanismos no bien conocidos. Las características comunes y las que son más típicas de la LLA son las siguientes:

- *Inicio brusco tormentoso* en días o semanas tras los primeros síntomas.
- *Síntomas relacionados con la depresión de la función medular,* como cansancio por la anemia, fiebre que refleja las infecciones secundarias a la neutropenia y hemorragia por la trombocitopenia.
- *Efectos de masa causados por el infiltrado neoplásico* (que es más frecuente en la LLA), incluido el dolor óseo como consecuencia de la expansión medular e infiltración del subperiostio, linfadenopatías generalizadas, esplenomegalia y hepatomegalia, aumento de tamaño de los testículos y, en la LLA-T, complicaciones relacionadas con la compresión de grandes vasos y vías respiratorias en el mediastino.
- *Manifestaciones en el sistema nervioso central,* como cefalea, vómitos y parálisis nerviosas, como consecuencia de la diseminación meníngea. Todos ellos son también más frecuentes en la LLA.

Pronóstico. La LLA en población pediátrica es uno de los grandes éxitos en la historia de la oncología. Con una quimioterapia agresiva, el 95% de los niños con LLA consigue la remisión completa y el 75-85% se cura. A pesar de esos logros,

la LLA sigue siendo la principal causa de muerte por cáncer en los niños y solo el 35-40% de los adultos alcanza la curación. Hay varios factores asociados a un peor pronóstico: 1) edad menor de 2 años, principalmente por la importante asociación de la LLA infantil con las translocaciones que afectan al gen MLL; 2) presentación en la adolescencia o edad adulta, y 3) recuento de blastos en sangre periférica mayor de 100.000, que reflejaría una mayor carga tumoral. Los marcadores de un pronóstico favorable son: 1) una edad de 2-10 años; 2) un recuento bajo de leucocitos; 3) hiperploidía; 4) trisomía de los cromosomas 4, 7 y 10, y 5) presencia de una translocación t(12;21). Es importante señalar que la detección molecular de la enfermedad residual después del tratamiento es un factor predictivo de la peor evolución en las LLA-B y T y se usa para dirigir nuevos estudios clínicos.

Aunque la mayoría de las aberraciones cromosómicas de la LLA alteran la función de factores de transcripción, la t(9;22) crea, sin embargo, un gen de fusión que codifica una tirosina cinasa BCR-ABL constitucionalmente activa (descrita con más detalle en la leucemia mieloide crónica). En la LLA-B, la proteína BCR-ABL suele tener 190 kDa de tamaño, y su actividad tirosina cinasa es más potente que la correspondiente a la forma de BCR-ABL presente en la leucemia mieloide crónica, en la que habitualmente se detecta una proteína BCR-ABL de 210 kDa. El tratamiento de las LLA positivas para t(9;22) con inhibidores de la cinasa BCR-ABL en combinación con la quimioterapia convencional resulta muy eficaz, y ha mejorado enormemente el pronóstico de este subtipo molecular de LLA-B en los niños. El pronóstico de los adultos con LLA sigue siendo menos optimista, en parte por diferencias en la patogenia molecular de la LLA de niños y adultos, pero también debido a que los adultos de mayor edad no toleran los regímenes quimioterapéuticos tan intensivos que resultan curativos en los niños.

Neoplasias de los linfocitos B periféricos

Leucemia linfocítica crónica y linfoma linfocítico pequeño

La leucemia linfocítica crónica (LLC) y el linfoma linfocítico pequeño (LLP) difieren solo en el grado de linfocitosis en sangre periférica. Los pacientes más afectados tienen linfocitosis suficiente para cumplir el requisito diagnóstico de la LLC (recuento absoluto de linfocitos > 5.000 por mm^3). **La LLC es la leucemia más frecuente en adultos en el mundo occidental.** Se presentan en torno a 15.000 casos nuevos de LLC cada año en EE. UU. La mediana de edad en el momento del diagnóstico es de 60 años, con un predominio 2:1 en hombres. Por el contrario, la LLP supone solo el 4% de los LNH. La LLC/LLP es mucho menos frecuente en Japón y otros países asiáticos que en el mundo occidental.

Patogenia. A diferencia de la mayoría de los demás procesos malignos linfoides, las translocaciones cromosómicas son raras en la LLC/LLP. **Las anomalías genéticas más frecuentes son las deleciones 13q14.3, 11q y 17p, y la trisomía 12q.** La identificación molecular de la región delecionada en el cromosoma 13 ha implicado dos micro-ARN, miR-15a y miR-16-1, como posibles genes supresores tumorales. El secuenciado de ADN ha demostrado que los genes de Ig de algunas LLC/LLP han sufrido hipermutaciones somáticas, mientras que no los de otras, lo que indica que la célula de origen puede ser un linfocito B memoria o un linfocito B virgen procedente de un punto posterior al centro germinal. Por razones que se desconocen, los tumores con segmentos de Ig no mutados (los que podrían tener un origen en los linfocitos B vírgenes) siguen una evolución más agresiva. La secuenciación profunda de los genomas de LLC también ha revelado mutaciones con ganancia de función del receptor NOTCH1 en el 10-18% de los tumores, así como mutaciones frecuentes de genes que regulan el procesamiento del ARN.

El crecimiento de las células LLC/LLP está limitado principalmente a los centros de proliferación (v. más adelante), donde las células tumorales deben recibir las claves críticas del microentorno. Las células del estroma de los centros de proliferación parecen expresar varios factores que estimulan la actividad del factor de transcripción NF-κB, que promueve el crecimiento y la supervivencia de la célula. Además, los modelos experimentales de LLC indican que las células tumorales dependen de señales generadas por el receptor de linfocitos B (inmunoglobulina unida a la membrana) para su crecimiento y supervivencia. Estas señales se transducen mediante una cascada de cinasas que incluye la tirosina cinasa Bruton (BTK), defectuosa en pacientes con agammaglobulinemia congénita ligada al cromosoma X (v. capítulo 6). Hay que destacar que los inhibidores de la BTK que se están evaluando actualmente en estudios clínicos han logrado respuestas mantenidas en una proporción elevada de pacientes con LLC, apuntando a que las células de LLC humanas también son dependientes de esta vía de señalización.

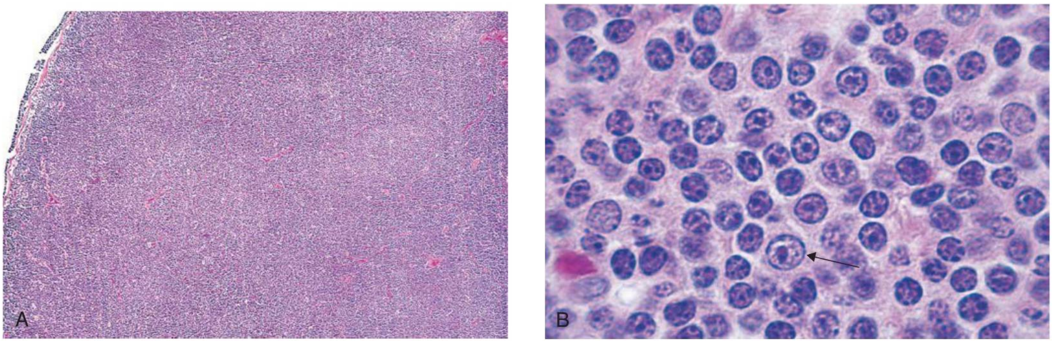


Figura 13-7 Linfoma linfocítico pequeño/leucemia linfocítica crónica (ganglio linfático). **A.** Imagen de bajo aumento que muestra el borramiento difuso de la arquitectura ganglionar. **B.** Con mayor aumento se ve que la mayoría de las células tumorales son linfocitos pequeños redondeados. En este campo también se ve un «prolinfocito», una célula más grande con un nucléolo en posición central *(flecha)*. (**A,** por cortesía del Dr. Jose Hernandez, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, Texas.)

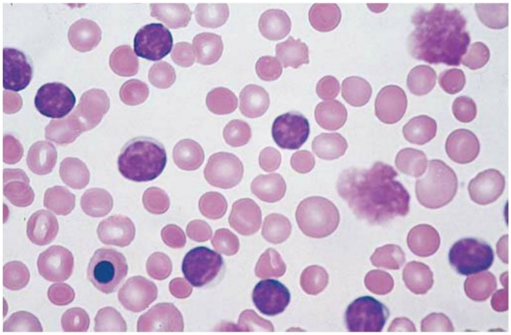


Figura 13-8 Leucemia linfocítica crónica. Este frotis de sangre periférica está plagado de pequeños linfocitos con cromatina condensada y citoplasma escaso. Un signo característico es la presencia de células tumorales rotas (células de frotis, dos de las cuales están presentes en este frotis). La anemia hemolítica autoinmunitaria (v. capítulo 14) coexistente explica la presencia de esferocitos (eritrocitos hipercromáticos redondos). En la esquina inferior izquierda del campo se ve una célula eritroide nucleada. En este caso, los eritrocitos nucleados circulantes podrían proceder de la liberación prematura de progenitores como consecuencia de la anemia intensa, del infiltrado medular tumoral (leucoeritroblastosis) o de ambos.

MORFOLOGÍA

Los ganglios linfáticos están borrosos difusamente por un infiltrado de linfocitos predominantemente pequeños, de 6-12 µm de diámetro con núcleos redondeados o ligeramente irregulares, cromatina condensada y citoplasma escaso (fig. 13-7). Entremezclados, se ve un número variable de linfocitos activados más grandes, que a menudo se reúnen en agregados laxos denominados **centros de proliferación,** que contienen células mitóticamente activas. Cuando están presentes, esos **centros de proliferación son patognomónicos de la LLC/LLP.** La sangre contiene un número mayor de linfocitos redondeados pequeños con citoplasma escaso (fig. 13-8). Algunas de esas células sufren alteraciones en el proceso de la obtención de los frotis, dando lugar a lo que se denomina **células de frotis.** La médula ósea casi siempre está afectada por infiltrados intersticiales o agregados de células tumorales. Los infiltrados también se ven prácticamente siempre en la pulpa esplénica blanca y roja y en los tractos portales hepáticos (fig. 13-9).

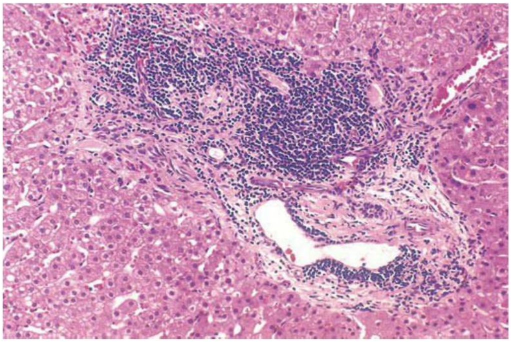


Figura 13-9 Linfoma linfocítico pequeño/leucemia linfocítica crónica que afecta al hígado. Imagen de bajo aumento de un infiltrado linfocítico periportal típico. (Por cortesía del Dr. Mark Fleming, Department of Pathology, Children's Hospital, Boston, Mass.)

Inmunofenotipo. La LLC/LLP tiene un inmunofenotipo diferenciado. Las células tumorales expresan los panmarcadores de células B CD19 y CD20, así como CD23 y CD5, encontrándose este último marcador solo en un pequeño subgrupo de linfocitos B normales. También es típico encontrar una expresión de bajo nivel de las Ig de superficie (normalmente, IgM o IgM e IgD).

Características clínicas. Los pacientes suelen estar asintomáticos en el momento del diagnóstico. Cuando aparecen los síntomas, son inespecíficos e incluyen fatiga, pérdida de peso y anorexia. Se encuentran linfadenopatías generalizadas y hepatoesplenomegalia en el 50-60% de los pacientes sintomáticos. El recuento de leucocitos es muy variable, y puede verse leucopenia en sujetos con LLP y afectación medular, a veces con recuentos mayores de 200.000/mm^3 en los pacientes con LLC con cargas tumorales muy importantes. En algunos pacientes puede verse en sangre un pequeño «pico» de Ig monoclonal. En el otro extremo del espectro encontramos pacientes asintomáticos que tienen en su sangre periférica linfocitos B monoclonales en un número demasiado bajo para recibir el diagnóstico de LLC. Esos linfocitos B anormales tienen a menudo algunas de las mismas aberraciones genéticas que se ven en la LLC, como las deleciones 13q y la trisomía 12, si bien solo el 1% de estos pacientes evolucionan a LLC sintomática cada año, presumiblemente por la adquisición de nuevas lesiones genéticas.

La LLC/LLP altera la función inmunitaria normal por mecanismos inciertos. La hipogammaglobulinemia es frecuente y contribuye al aumento de la sensibilidad a las infecciones, en particular las causadas por bacterias. Por el contrario, el 10-15% de los pacientes desarrolla anemia hemolítica o trombocitopenia, debido a los autoanticuerpos elaborados por los linfocitos B no neoplásicos.

La evolución y el pronóstico son muy variables y dependen principalmente de la fase clínica. La mediana de supervivencia global es de 4-6 años, pero mayor de 10 años en sujetos con cargas tumorales mínimas en el momento del diagnóstico. Otras variables que se correlacionan con una peor evolución son: 1) la presencia de deleciones 11q y 17p; 2) la ausencia de hipermutación somática; 3) la expresión de ZAP-70, una proteína que aumenta las señales producidas por el receptor de Ig, y 4) presencia de mutaciones de *NOTCH1.* Los pacientes sintomáticos se tratan por lo general con quimioterapia «suave» e inmunoterapia con anticuerpos contra proteínas presentes en la superficie de las células de LLC/LLP, especialmente CD20. El trasplante de células madre hematopoyéticas se ofrece a los pacientes relativamente jóvenes. El tratamiento nuevo más prometedor consiste en los inhibidores de la BTK, ya descritos.

Otro factor que afecta a la supervivencia de los pacientes es la tendencia de la LLC/LLP a transformarse en un tumor agresivo. La forma más frecuente es la transformación a un linfoma difuso de linfocitos B grandes, el denominado *síndrome de Richter* (cerca del 5-10% de los pacientes). Esta transformación suele estar anunciada por el desarrollo de una masa de crecimiento rápido dentro de un ganglio linfático o del bazo. La transformación probablemente se deba a la adquisición de mutaciones adicionales, aún no conocidas, que aumentan el crecimiento. La transformación en linfocitos grandes es un dato de mal pronóstico; la mayoría de los pacientes muere antes de 1 año.

Linfoma folicular

El linfoma folicular es la forma más frecuente de LNH indolente en EE. UU., afectando a 15.000-20.000 sujetos cada año. Se presenta en hombres y mujeres de mediana edad por igual. Es menos frecuente en Europa y raro en poblaciones asiáticas.

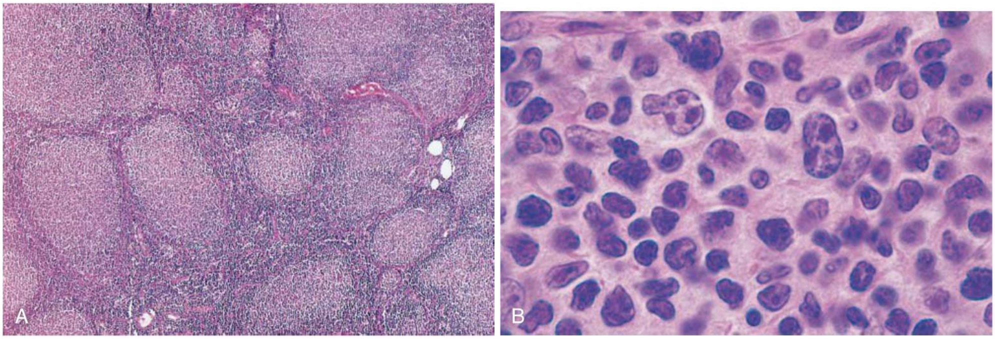


Figura 13-10 Linfoma folicular (ganglio linfático). **A.** Agregados nodulares de las células del linfoma en todo el ganglio linfático. **B.** Con mayor aumento se ven células linfoides pequeñas con cromatina condensada y perfiles nucleares irregulares o hendidos (centrocitos) mezclados con una población de células más grandes con nucléolos (centroblastos). (**A,** por cortesía del Dr. Robert W. McKenna, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, Texas.)

Patogenia. **Es probable que el linfoma folicular surja de linfocitos B del centro germinal, y se asocia especialmente a translocaciones cromosómicas que afectan al gen *BCL2*.** La característica distintiva del linfoma folicular es una translocación (14;18) en la que se yuxtapone el *locus* IgH en el cromosoma 14 y el *locus BCL2* en el cromosoma 18. La translocación t(14;18) se ve hasta en el 90% de los linfomas foliculares y conduce a la sobreexpresión del BCL2 (v. fig. 13-12). El BCL2 antagoniza la apoptosis (v. capítulo 7) y favorece la supervivencia de las células del linfoma folicular. Es importante que, mientras que los centros germinales normales contienen numerosos linfocitos B que sufren apoptosis, en el linfoma folicular las células apoptósicas están típicamente ausentes. Además, la secuenciación profunda de los genomas del linfoma folicular ha identificado mutaciones en el gen *MLL2* en cerca del 90% de los casos. El *MLL2* codifica una histona metiltransferasa que regula la expresión génica, indicando que las anomalías epigenéticas son importantes en esta neoplasia; no obstante, aún no se ha descifrado la relevancia funcional de las mutaciones de *MLL2*.

Particularmente al inicio de la enfermedad, las células del linfoma folicular que crecen en los ganglios linfáticos se encuentran dentro de una red de células dendríticas foliculares reactivas mezcladas con macrófagos y linfocitos T. Los estudios de determinación del perfil de expresión demuestran que las diferencias en los genes expresados por esas células reactivas predicen la evolución, lo que implica que la respuesta de las células del linfoma folicular al tratamiento depende, de algún modo, del entorno circundante.

MORFOLOGÍA

En la mayoría de los casos, se observa un patrón de crecimiento predominantemente nodular o nodular y difuso en los ganglios linfáticos afectados (fig. 13-10*A*). Hay dos tipos de células principales, en proporciones variables: 1) células pequeñas con perfiles nucleares irregulares o hendidos y citoplasma escaso, denominadas **centrocitos** (células hendidas pequeñas), y 2) células mayores con cromatina nuclear abierta, varios nucléolos y cantidades modestas de citoplasma, denominadas **centroblastos** (fig. 13-10*B*). En la mayoría de los linfomas foliculares, las células hendidas pequeñas son la mayoría. Se ve afectación en sangre periférica suficiente para producir linfocitosis (normalmente, menos de 20.000 células por mm^3) en el 10% de los casos. La afectación de la médula ósea se observa en el 85% de los casos y adopta la forma de agregados linfoides paratrabeculares. También es frecuente ver afectación de la pulpa blanca del bazo (fig. 13-11) y de las tríadas portales hepáticas.

Inmunofenotipo. Las células neoplásicas se parecen mucho a los linfocitos B del centro germinal normales, expresando CD19, CD20, CD10, Ig de superficie y BCL6. A diferencia de la LLC/LLP y del linfoma de las células del manto, no se expresa CD5. El BCL2 se expresa en más del 90% de los casos, a diferencia de los linfocitos B del centro folicular normales, que son BCL2 negativos (fig. 13-12).

Características clínicas. El linfoma folicular tiende a presentarse con linfadenopatías indoloras generalizadas. La afectación de los lugares extraganglionares, como el tubo digestivo, el sistema nervioso central o los testículos, es relativamente infrecuente. Aunque es incurable, normalmente sigue una evolución con recrudecimientos y mejorías. La supervivencia (mediana, 7-9 años) no mejora con el tratamiento agresivo, por lo que el tratamiento habitual es paliativo con quimioterapia de dosis bajas o inmunoterapia (como anticuerpos anti-CD20) cuando se presentan síntomas.

La *transformación histológica* se produce en el 30-50% de los linfomas foliculares, principalmente a linfoma difuso de linfocitos B grandes. Con menor frecuencia, aparecen tumores que se parecen al linfoma de Burkitt, que se asocian a translocaciones cromosómicas relacionadas con el *MYC*. Al igual que

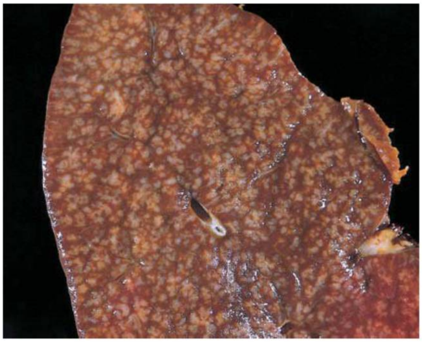


Figura 13-11 Linfoma folicular (bazo). Los nódulos prominentes representan folículos de pulpa blanca expandidos por las células del linfoma folicular. Otros linfomas de linfocitos B indolentes (linfoma linfocítico pequeño, linfoma de las células del manto, linfoma de la zona marginal) pueden producir un patrón de afectación idéntico. (Por cortesía del Dr. Jeffrey Jorgenson, Department of Hematopathology, MD Anderson Cancer Center, Houston, Texas.)

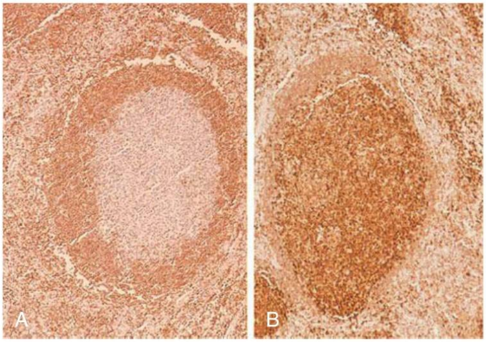


Figura 13-12 Expresión BCL2 en folículos reactivos y neoplásicos. La proteína BCL2 se detectó usando una técnica inmunohistoquímica que produce una tinción marrón. En los folículos reactivos **(A)** se observa la BCL2 en las células de la zona del manto, pero no en los linfocitos B centrofoliculares, mientras que las células del linfoma folicular **(B)** muestran una intensa tinción BCL2. (Por cortesía del Dr. Jeffrey Jorgenson, Department of Hematopathology, MD Anderson Cancer Center, Houston, Texas.)

los linfocitos B normales del centro germinal, los linfomas foliculares presentan hipermutación somática continuada, que promueve la transformación, causando mutaciones puntuales o aberraciones cromosómicas. La mediana de la supervivencia es menor de 1 año después de la transformación.

Linfoma difuso de linfocitos B grandes

El linfoma difuso de linfocitos B grandes (LDLBG) es la forma más frecuente del LNH. Cada año, en EE. UU. se presentan 25.000 casos nuevos, con un ligero predominio en los hombres. La mediana de la edad de los pacientes es de 60 años, pero el LDLBG también se presenta en adultos jóvenes y niños.

Patogenia. El establecimiento del perfil genético y de la expresión génica y los estudios inmunohistoquímicos indican que el LDLBG es una entidad molecularmente heterogénea. Un episodio patogénico frecuente es la alteración de la regulación del gen *BCL6,* un gen represor transcripcional de dedo de cinc de unión al ADN necesario para la formación de los centros germinales normales. Alrededor del 30% de los LDLBG contienen varias translocaciones que tienen en común un punto de fragmentación en el gen *BCL6* del cromosoma 3q27. También son más frecuentes las mutaciones adquiridas en las secuencias del gen promotor *BCL6* que anulan la autorregulación del gen *BCL6* (un importante mecanismo regulador negativo). Se ha propuesto que ambos tipos de lesiones son subproductos inadvertidos de la hipermutación somática que dan lugar a la sobreexpresión del gen *BCL6,* lo que tendría varias consecuencias importantes. La BCL6 reprime la expresión de factores que normalmente promueven la diferenciación de linfocitos B en los centros germinales, detención del crecimiento y apoptosis, y se cree que todos estos efectos contribuyen al desarrollo de LDLBG. También se observan mutaciones similares a las del gen *BCL6* en muchos otros oncogenes, incluido el *MYC,* lo que indicaría que la hipermutación somática de las células LDLBG se «dirige erróneamente» hacia una amplia variedad de *loci.*

Otro 10-20% de los tumores se asocian a la translocación t(14;18), que (como se comenta en el apartado «Linfoma folicular») conduce a la sobreexpresión de la proteína antiapoptósica BCL2. Los tumores con reordenamientos *BCL2* casi siempre carecen de reordenamientos *BCL6,* lo que indica que esos reordenamientos definen dos clases moleculares distintas de LDLBG. Algunos tumores con reordenamientos *BCL2* surgen a partir de linfomas foliculares subyacentes no reconocidos, que se transforman con frecuencia en LDLBG. Cerca del 5% de los LDLBG se asocia a translocaciones del *MYC;* es posible que estos tumores presenten una biología distintiva, por lo que se ahondará en ellos en el apartado «Linfoma de Burkitt» (v. más adelante). Por último, la secuenciación profunda de los genomas de LDLBG ha identificado mutaciones frecuentes en genes codificantes de histonas acetiltransferasas como p300 y CREBP, proteínas que regulan la expresión génica modificando histonas y alterando la estructura de la cromatina. Esta asociación ha despertado el interés por el uso de fármacos dirigidos al epigenoma para el tratamiento de los LDLBG.

MORFOLOGÍA

Las características más frecuentes son una **célula relativamente grande** (normalmente, con un diámetro cuatro o cinco veces mayor que el de un linfocito pequeño) y un **patrón de crecimiento difuso** (fig. 13-13). En otros aspectos, se ve una variación morfológica sustancial. Con mayor frecuencia, las células tumorales tienen un núcleo redondeado u ovalado de aspecto vesicular debido a la marginación de la cromatina hacia la membrana nuclear, pero con núcleos grandes multilobulares o hendidos prominentes en algunos casos. Los nucléolos pueden ser dos o tres y se sitúan adyacentes a la membrana nuclear, o son únicos y situados centralmente. El citoplasma es moderadamente abundante y puede ser pálido o basófilo. Los tumores más anaplásicos pueden contener incluso células multinucleadas con grandes nucléolos similares a cuerpos de inclusión que se parecen a las células de Reed-Sternberg (la célula maligna del linfoma de Hodgkin).

Inmunofenotipo. Estos tumores de linfocitos B expresan CD19 y CD20 y muestran una expresión variable de marcadores de los linfocitos B del centro germinal, como CD10 y BCL6. La mayoría de ellos tienen Ig de superficie.

Subtipos especiales. Hay otros subtipos de LDLBG suficientemente diferenciados para merecer un breve comentario.

- *El linfoma de linfocitos B grandes asociado a inmunodeficiencia* se presenta en el marco de la inmunodeficiencia grave de linfocitos T (es decir, infección avanzada por el VIH y trasplante alogénico de la médula ósea). Los linfocitos B neoplásicos son infectados por el VEB, que tiene una función patogénica

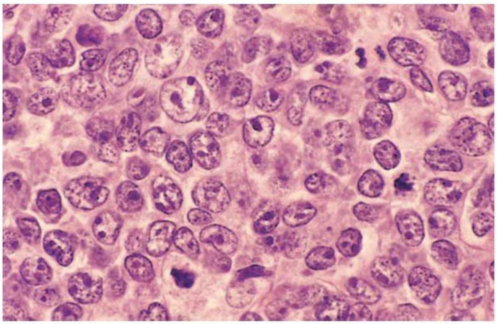


Figura 13-13 Linfoma difuso de linfocitos B grandes. Las células tumorales tienen grandes núcleos, cromatina abierta y nucléolos prominentes. (Por cortesía del Dr. Robert W. McKenna, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, Texas.)



Figura 13-14 Linfoma difuso de linfocitos B grandes que afecta al bazo. La masa grande aislada es típica. Por el contrario, los linfomas de linfocitos B indolentes normalmente producen la expansión multifocal de la pulpa blanca (v. fig. 13-11). (Por cortesía del Dr. Mark Fleming, Department of Pathology, Children's Hospital, Boston, Mass.)

crítica. La restauración de la inmunidad de los linfocitos T puede provocar la regresión de esas proliferaciones.

- *El linfoma primario con derrame* se presenta como un derrame pleural o ascítico maligno, principalmente en pacientes con infección avanzada por el VIH o ancianos. Las células tumorales tienen un aspecto anaplásico y normalmente no expresan los marcadores de superficie de los linfocitos B o T, pero con reordenamientos clonales del gen IgH. En todos los casos, las células tumorales están infectadas por el virus VHSK/VHH-8, que parece tener un papel causante.

Características clínicas. El LDLBG se presenta como una masa que aumenta de tamaño con rapidez en una localización ganglionar o extraganglionar. Puede surgir prácticamente en cualquier lugar del cuerpo, frecuentemente en el anillo de Waldeyer, el tejido linfático orofaríngeo que comprende las amígdalas y las adenoides. La afectación primaria o secundaria del hígado y el bazo puede adoptar la forma de grandes masas destructivas (fig. 13-14). Las zonas extraganglionares comprenden el tubo digestivo, piel, hueso, cerebro y otros tejidos. La afectación de la médula ósea es relativamente infrecuente y aparece en etapas tardías de evolución. Más raramente aparece un cuadro leucémico.

Los LDLBG son tumores agresivos, rápidamente mortales sin tratamiento. Con una quimioterapia combinada intensiva, el 60-80% de los pacientes alcanza la remisión completa y el 40-50% se cura. El tratamiento complementario con anticuerpos anti-CD20 mejora la respuesta inicial y el pronóstico global. Las personas con enfermedad limitada tienen mejor evolución que aquellos con enfermedad diseminada o grandes masas tumorales. Los perfiles de expresión han identificado distintos subtipos moleculares con resultados clínicos diferentes, y han constituido el fundamento de nuevos tratamientos dirigidos a la inhibición de las vías de señalización de NF-κB y receptores de linfocitos B. Hay que destacar que cerca del 5% de los LDLBG tienen translocaciones del *MYC*, y estos casos de LDLBG pueden ser difíciles de diferenciar del linfoma de Burkitt (descrito más adelante) mediante las pruebas diagnósticas convencionales. En realidad, datos recientes indican que los LDLBG con translocaciones del *MYC* tienen peor pronóstico que aquellos que carecen de estas, y es posible que el mejor tratamiento consista en regímenes de quimioterapia estándar para el linfoma de Burkitt.

Linfoma de Burkitt

Dentro de esta categoría se engloban: 1) el linfoma de Burkitt africano (endémico); 2) el linfoma de Burkitt esporádico (no endémico), y 3) un subgrupo de linfomas agresivos que se presentan en sujetos infectados por el VIH. Los linfomas de Burkitt que se presentan en cada una de esas situaciones son histológicamente idénticos, pero difieren en algunas características clínicas, genotípicas y virológicas.

Patogenia. **Todas las formas del linfoma de Burkitt se asocian estrechamente a translocaciones del gen *MYC* en el cromosoma 8, que provocan un aumento de las concentraciones de la proteína MYC.** La proteína MYC es un regulador maestro de la transcripción que aumenta la expresión de genes imprescindibles para la glucólisis aerobia, el llamado efecto Warburg (v. capítulo 7). Cuando están disponibles ciertos nutrientes, como glucosa y glutamina, el metabolismo Warburg permite a las células sintetizar todos los elementos necesarios –nucleótidos, lípidos y proteínas– para el crecimiento y la división celular. En consecuencia, el linfoma de Burkitt se considera el tumor humano de crecimiento más rápido. La pareja de la translocación para *MYC* normalmente es el *locus* IgH [t(8;14)], pero también puede ser un *locus* de las cadenas ligeras de Ig κ [t(2;8)] o λ [t(8;22)]. Los puntos de fragmentación en el *locus* IgH en el linfoma de Burkitt esporádico aparecen normalmente en las regiones de cambio de clase, mientras que los puntos de fragmentación en el linfoma de Burkitt endémico tienden a encontrarse dentro de secuencias V(D)J más cercanas al extremo 5′. Se desconoce la base para esta distinción molecular sutil, pero ambos tipos de translocaciones se pueden inducir en los linfocitos B del centro germinal por la AID, que, como bien se recordará, es una enzima modificadora del ADN especializada necesaria para el cambio de clase de Ig y para la hipermutación somática. El efecto neto de esas translocaciones es similar; la secuencia de codificación *MYC* se reposiciona adyacente a elementos importantes promotores y potenciadores de las Ig, que dirigen el aumento de la expresión *MYC*. Además, el alelo *MYC* translocado a menudo alberga mutaciones puntuales para aumentar aún más su actividad.

Esencialmente, todos los linfomas de Burkitt endémicos están infectados latentemente con el VEB, que también está presente en el 25% de los tumores asociados al VIH, y en el 15-20% de los casos esporádicos. La configuración del ADN del VEB es idéntica en todas las células tumorales dentro de cada caso individual, lo que indicaría que la infección precede a la transformación. Aunque esta secuencia sitúa al VEB en la «escena del crimen», no se conoce con detalle su función en la génesis del linfoma de Burkitt.

MORFOLOGÍA

Los tejidos afectados se desvanecen bajo un infiltrado difuso de células linfoides de tamaño intermedio, de 10-25 µm de diámetro, con núcleos redondeados u ovalados, cromatina grosera, varios nucléolos elevados y una cantidad moderada de citoplasma (fig. 13-15). **El tumor muestra un elevado índice mitótico y contiene numerosas células apoptósicas,** cuyos restos nucleares son fagocitados por los macrófagos benignos diseminados. Los fagocitos tienen abundante citoplasma claro que crea el **patrón en «cielo estrellado»** característico. Cuando se afecta la médula ósea, los aspirados revelan células tumorales con una ligera acumulación de la cromatina nuclear, entre dos y cinco nucléolos diferenciados y **un citoplasma azul marino que contiene vacuolas citoplásmicas claras.**

Inmunofenotipo. Se trata de tumores de linfocitos B maduros que expresan IgM, CD19, CD20, CD10 y BCL6 en su superficie, un fenotipo compatible con el origen de los linfocitos B del centro germinal. A diferencia de otros tumores originados en el centro germinal, el linfoma de Burkitt casi nunca expresa la proteína antiapoptósica BCL2.

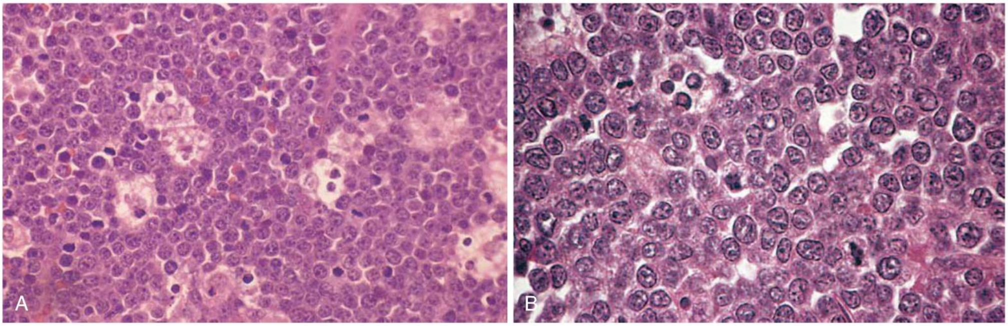


Figura 13-15 Linfoma de Burkitt. **A.** Con bajo aumento, son evidentes numerosos cuerpos pálidos tingibles de macrófagos, produciendo un aspecto en «cielo estrellado». **B.** Con mayor aumento, las células tumorales muestran múltiples nucléolos pequeños y un índice mitótico alto. La ausencia de variaciones significativas de la forma y del tamaño del núcleo confiere un aspecto monótono. (**B,** por cortesía del Dr. Jose Hernandez, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, Tex.)

Características clínicas. Los linfomas de Burkitt tanto endémicos como esporádicos se encuentran en niños o adultos jóvenes. En conjunto, son responsables de más del 30% de los LNH en la infancia en EE. UU. La mayoría de los tumores se manifiesta en las localizaciones extraganglionares. El linfoma de Burkitt endémico se presenta como una masa que afecta a la mandíbula y muestra una predilección inusual por la afectación de vísceras abdominales, en particular de los riñones, ovarios y glándulas suprarrenales. Por el contrario, el linfoma de Burkitt esporádico aparece principalmente como una masa que afecta a la zona ileocecal y al peritoneo. La afectación de la médula ósea y la sangre periférica es infrecuente, en especial en los casos endémicos.

El linfoma de Burkitt es muy agresivo, pero responde bien a la quimioterapia intensiva. La mayoría de los niños y adultos jóvenes llega a curarse. El resultado es más reservado en los adultos mayores.

CONCEPTOS CLAVE

Formas frecuentes de leucemias linfoides y linfomas

Leucemia linfoblástica aguda/linfoma linfoblástico

- Tipo más frecuente de cáncer en niños, puede derivar de linfocitos B o T precursores.
- Tumores muy agresivos que se manifiestan por signos y síntomas de insuficiencia de la médula ósea, o como masas de crecimiento rápido.
- Las células tumorales contienen lesiones genéticas que bloquean la diferenciación, conduciendo a la acumulación de blastos inmaduros no funcionales.

Linfoma linfocítico pequeño/leucemia linfocítica crónica

- Leucemia más frecuente en los adultos.
- Tumor de linfocitos B maduros que suele manifestarse por afectación de la médula ósea y ganglios linfáticos.
- Evolución insidiosa, a menudo se asocia a anomalías inmunitarias, incluida una mayor susceptibilidad a infecciones y trastornos autoinmunitarios.

Linfoma folicular

- Linfoma insidioso más frecuente de los adultos.
- Las células tumorales reproducen el patrón de crecimiento de los linfocitos B normales de los centros germinales; la mayoría de los casos se asocian a una translocación (14;18) que da lugar a la sobreexpresión de BCL2.

Linfoma difuso de linfocitos B grandes

- Linfoma más frecuente en los adultos.
- Grupo heterogéneo de tumores de linfocitos B maduros que comparte la morfología de tamaño celular grande y comportamiento clínico agresivo.
- Asociaciones conocidas son los reordenamientos o las mutaciones del gen *BCL6;* un tercio presentan una translocación (14;18) que afecta al *BCL2* y pueden surgir de linfomas foliculares.

Linfoma de Burkitt

- Tumor de linfocitos B maduros muy agresivo que habitualmente aparece en localizaciones extraganglionares.
- Asociación sólida con translocaciones que afectan al protooncogén *MYC.*
- Las células tumorales a menudo presentan infección latente por el VEB.

Neoplasias de células plasmáticas y trastornos relacionados

Esas proliferaciones de linfocitos B contienen células plasmáticas neoplásicas que prácticamente siempre segregan una Ig monoclonal o un fragmento, que sirven como marcadores tumorales y, a menudo, tienen consecuencias patológicas. Colectivamente, las neoplasias de células plasmáticas (que a menudo se denominan *discrasias*) son responsables del 15% de todas las muertes causadas por neoplasias linfoides. La más frecuente y mortal de esas neoplasias es el mieloma múltiple, del cual se presentan 15.000 casos nuevos cada año en EE. UU.

La Ig monoclonal identificada en sangre se denomina *componente M,* en referencia al mieloma. Como los componentes M completos tienen unos pesos moleculares de 160.000 o mayores, se encuentran confinados en el plasma y el líquido extracelular, y quedan excluidos de la orina en ausencia de daño glomerular. No obstante, **las células plasmáticas neoplásicas sintetizan una cantidad excesiva de cadenas ligeras junto con las Ig completas.** En ocasiones, solo se producen cadenas ligeras, y unos pocos tumores secretan únicamente cadenas pesadas. Actualmente contamos con pruebas muy sensibles para detectar cadenas ligeras libres en la sangre. En pacientes con tumores de células plasmáticas, la concentración de cadenas ligeras libres suele ser alta, y con una inclinación marcada hacia una cadena ligera (p. ej., κ), a expensas de la segunda (p. ej., lambda). Como las cadenas ligeras libres son pequeñas, también se excretan en la orina, donde se denominan *proteínas de Bence Jones.*

Los términos empleados para describir las Ig anómalas secundarias a las neoplasias de células plasmáticas son *gammapatía monoclonal, disproteinemia* y *paraproteinemia.* Estas proteínas anómalas se asocian a las siguientes entidades clínico-patológicas:

- El *mieloma múltiple (mieloma de células plasmáticas),* la neoplasia de células plasmáticas más importante, se presenta como masas tumorales dispersas por todo esqueleto. El *mieloma solitario (plasmocitoma)* es una variante infrecuente que se presenta como una masa aislada en el hueso o partes blandas. El *mieloma quiescente* se refiere a otra variante infrecuente que se define por la ausencia de síntomas y un componente M elevado en plasma.
- La *macroglobulinemia de Waldenström* es un síndrome en el que los niveles altos de IgM provocan síntomas relacionados con la hiperviscosidad de la sangre. Se presenta en adultos mayores, principalmente asociado a un linfoma linfoplasmocítico (v. más adelante).
- La *enfermedad de cadenas pesadas* es una gammapatía monoclonal rara que se ve asociada a diversos trastornos, como el linfoma linfoplasmocítico y un linfoma poco frecuente de la zona marginal del intestino delgado que se presenta en poblaciones malnutridas (el denominado *linfoma mediterráneo*). La característica más frecuente es la síntesis y secreción de los fragmentos libres de cadenas pesadas.
- La *amiloidosis primaria o relacionada con células inmunitarias* es consecuencia de una proliferación monoclonal de células plasmáticas que segregan cadenas ligeras (normalmente del isotipo λ) que se depositan como amiloide. Algunos pacientes tienen un mieloma múltiple evidente, pero otros tienen solo una población clonal menor de células plasmáticas en la médula.
- El término *gammapatía monoclonal de significado indeterminado (GMSI)* se aplica a los pacientes sin signos o síntomas que tienen componentes M pequeños o moderadamente grandes en sangre. La GMSI es muy frecuente en la tercera edad y presenta una tasa baja, pero constante, de transformaciones a gammapatías monoclonales sintomáticas, principalmente a mieloma múltiple.

Con estos antecedentes, comentaremos a continuación algunas entidades clínico-patológicas. La amiloidosis primaria se comentó, junto con otros trastornos del sistema inmunitario, en el capítulo 6.

Mieloma múltiple. **El mieloma múltiple es una neoplasia de células plasmáticas asociada habitualmente a lesiones óseas líticas, hipercalcemia, insuficiencia renal y anomalías inmunitarias adquiridas.** Aunque la enfermedad ósea es la predominante, puede diseminarse en etapas tardías de su evolución a ganglios linfáticos y localizaciones extraganglionares. El mieloma múltiple causa el 1% de todos los fallecimientos por cáncer en los países occidentales. Su incidencia es mayor en los hombres y personas de ascendencia africana. Se trata básicamente de una enfermedad de ancianos, con la máxima incidencia entre los 65 y los 70 años.

Patogenia. El mieloma múltiple se asocia a menudo con reordenamientos que afectan al *locus* IgH y varios protooncogenes. Entre los *locus* constantemente implicados en translocaciones con el gen de las cadenas pesadas de Ig en el cromosoma 14q32 están los genes reguladores del ciclo celular ciclina D1 en el cromosoma 11q13 y ciclina D3 en el 6p21. También aparecen deleciones del cromosoma 17p que afectan al *locus* del supresor de tumores *TP53,* y se asocian con mal pronóstico. Las formas tardías y muy agresivas de la enfermedad, como la leucemia de células plasmáticas, se relacionan con la adquisición de reordenamientos del *MYC.* Más recientemente, la secuenciación profunda de genomas del mieloma ha identificado mutaciones frecuentes en componentes de la vía NF-κB, que favorece la supervivencia de los linfocitos B. De acuerdo con estos estudios, resulta obvio que el mieloma es heterogéneo en términos moleculares.

La proliferación y supervivencia de las células del mieloma dependen de varias citocinas, principalmente IL-6. La IL-6 es un importante factor de crecimiento para las células plasmáticas que producen las propias células tumorales y las células del estroma residentes en la médula. Se encuentran concentraciones séricas altas de IL-6 en pacientes con enfermedad activa, y su presencia se asocia a un mal pronóstico. El crecimiento y la supervivencia de las células del mieloma también aumentan gracias a las interacciones físicas directas con las células del estroma de la médula ósea, que se han convertido en el objetivo de nuevos abordajes terapéuticos.

Los factores producidos por las células plasmáticas neoplásicas median en la destrucción ósea, la principal característica patológica del mieloma múltiple. Particularmente importante es que la proteína MIP1α derivada del mieloma estimula la expresión del activador del receptor del ligando NF-κB (RANKL) por las células del estroma de la médula ósea, lo cual, a su vez, activa los osteoclastos. Otros factores liberados desde las células tumorales, como los moduladores de la vía Wnt, son inhibidores potentes de la función de los osteoblastos. El efecto neto es un importante descenso de la reabsorción ósea, lo que provoca hipercalcemia y fracturas patológicas.

MORFOLOGÍA

El mieloma múltiple normalmente se presenta como tumores destructivos de células plasmáticas (plasmocitomas) que afectan al esqueleto axial. Los huesos más afectados (en orden descendente de frecuencia) son la columna vertebral, costillas, cráneo, pelvis, fémur, clavícula y escápula. Las lesiones comienzan en la cavidad medular, erosionan el hueso esponjoso y destruyen progresivamente la corteza ósea, causando fracturas patológicas, que son más frecuentes en la columna vertebral, pero que pueden afectar a cualquier hueso. **En el estudio radiológico, las lesiones óseas aparecen como defectos en sacabocados, normalmente de 1-4 cm de diámetro** (fig. 13-16), y consisten en masas tumorales blandas, de aspecto gelatinoso y color rojo. Con menor frecuencia, la diseminación de la enfermedad ósea mielomatoide produce desmineralización difusa (osteopenia) en lugar de defectos focales.

La médula contiene un número elevado de células plasmáticas, incluso lejos de las masas tumorales evidentes, que normalmente constituyen más del 30% de la celularidad. Las células plasmáticas pueden infiltrar el intersticio o se presentan en láminas que reemplazan por completo los elementos normales. Al igual que sus homólogos benignos, las células plasmáticas malignas tienen una zona clara perinuclear debido a lo prominente del aparato de Golgi y a la posición excéntrica del núcleo (fig. 13-17). Pueden predominar las células plasmáticas de aspecto relativamente normal, **plasmoblastos** con cromatina nuclear vesicular y un nucléolo único prominente, o las **células multinucleadas de aspecto extraño.** Otras variantes citológicas derivan de las alteraciones de la síntesis y secreción de Ig, que a menudo provocan la acumulación intracelular de proteínas intactas o parcialmente degradadas. Estas variantes son las **células flámeas** con citoplasma rojo brillante, las **células de Mott** con múltiples gotículas citoplásmicas en racimo de uvas y células que contienen otras inclusiones, como **fibrillas y bastones y glóbulos cristalinos.** Las inclusiones globulares se denominan **cuerpos de Russell** (si son

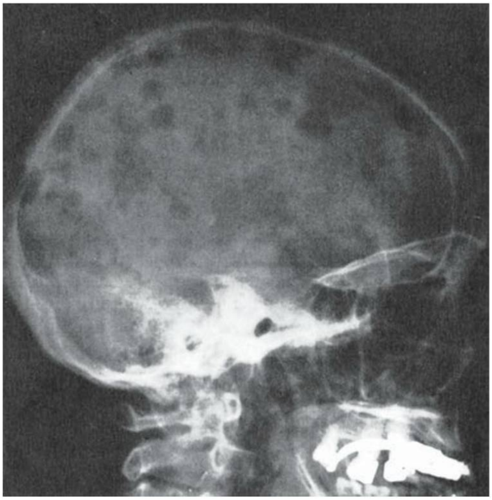


Figura 13-16 Mieloma múltiple del cráneo (radiografía, proyección lateral). Las lesiones óseas en sacabocados bien delimitadas son más evidentes en la bóveda craneal.

citoplásmicas) o **cuerpos de Dutcher** (si son nucleares). En la enfermedad avanzada pueden verse infiltrados de células plasmáticas en el bazo, hígado, riñones, pulmones, ganglios linfáticos y otras partes blandas.

Normalmente, las concentraciones altas de proteínas M hacen que los eritrocitos en frotis de sangre periférica se peguen entre sí en series lineales, un signo que se denomina **formación de pilas de monedas.** Se trata de un signo característico, pero no específico, ya que puede verse en otras afecciones en las cuales también están elevadas las Ig, como el lupus eritematoso y las primeras etapas de la infección por el VIH. Más raramente, las células tumorales inundan la sangre periférica, dando lugar a la **leucemia de células plasmáticas.**

Las proteínas de Bence Jones se excretan por el riñón y contribuyen a la afección renal conocida como **riñón del mieloma.** Se trata de una complicación importante que se comenta con detalle en el capítulo 20.

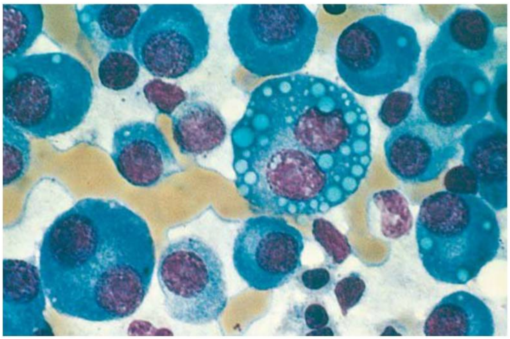


Figura 13-17 Mieloma múltiple (aspirado de la médula ósea). Las células medulares están reemplazadas principalmente por las células plasmáticas, incluidas las formas con múltiples núcleos, nucléolos prominentes y gotículas citoplásmicas que contienen Ig.

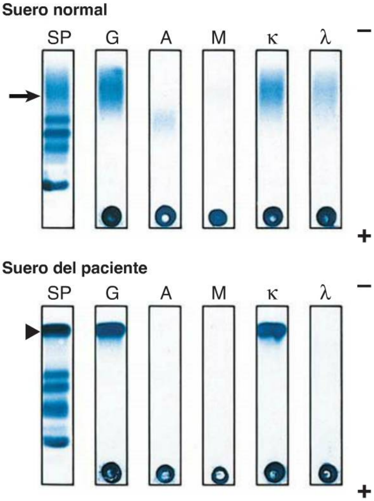


Figura 13-18 Detección de la proteína M en el mieloma múltiple. Se utiliza la electroforesis de las proteínas en suero (SP) para el cribado de la inmunoglobulina monoclonal (proteína M). La IgG policlonal en el suero normal *(flecha)* aparece como una banda ancha; por el contrario, el suero de un paciente con mieloma múltiple contiene una única banda bien delimitada de proteínas *(punta de flecha)* en esta región del electroferograma. La sospecha de Ig monoclonal se confirma e identifica mediante inmunofijación. En este procedimiento, las proteínas separadas por electroforesis dentro del gel reaccionan con un antisuero específico. Después de un lavado extenso, las proteínas que reaccionan con el antisuero quedan fijadas y se detectan mediante la tinción para proteínas. Obsérvese que la banda ancha en el suero del paciente reacciona con antisueros específicos para la cadena pesada de IgG (G) y la cadena ligera kappa (κ), lo que indica la presencia de proteína M IgGκ. Las concentraciones de IgG, IgA (A) y cadena ligera lambda (λ) policlonales también están disminuidas en el suero del paciente en relación con el suero normal, un resultado típico del mieloma múltiple. (Por cortesía del Dr. David Sacks, Department of Pathology, Brigham and Women's Hospital, Boston, Mass.)

Inmunofenotipo. Los tumores de células plasmáticas son positivos para CD138, una molécula de adhesión también conocida como sindecano 1, y a menudo expresan CD56, característica que resulta útil para identificar poblaciones pequeñas de células neoplásicas.

Características clínicas. Las características clínicas del mieloma múltiple se deben a: 1) los efectos del crecimiento de células plasmáticas en los tejidos, en particular los huesos; 2) la producción de una cantidad excesiva de Ig, que a menudo tiene propiedades fisicoquímicas anormales, y 3) la supresión de la inmunidad humoral normal.

La reabsorción del hueso provoca *fracturas patológicas* y *dolor crónico.* La *hipercalcemia* consecuente da lugar a manifestaciones neurológicas, como confusión, debilidad, letargo, estreñimiento y poliuria, y contribuye a la disfunción renal. El descenso de la producción de las Ig normales sienta las bases para las *infecciones bacterianas recurrentes.* La afectación de la inmunidad celular no es muy intensa. La *insuficiencia renal* es de gran importancia, ya que es la segunda causa de muerte después de las infecciones. La patogenia de la insuficiencia renal (que se comenta en el capítulo 20), que se presenta hasta en el 50% de los pacientes, es multifactorial. No obstante, el factor aislado más importante parece ser la *proteinuria de Bence Jones,* ya que las cadenas ligeras excretadas son tóxicas para las células epiteliales de los túbulos renales. Algunas cadenas ligeras (en

particular, las de las familias λ6 y λ3) tienden a causar *amiloidosis* del tipo AL (v. capítulo 6), que a su vez exacerban la disfunción renal y se depositan también en otros tejidos.

En el 99% de los casos, la analítica revela valores elevados de Ig en sangre o cadenas ligeras (proteínas de Bence Jones) en orina. Las Ig monoclonales se detectan primero como «picos» de proteínas anormales en la electroforesis de suero u orina, y después se identifican más concretamente mediante fijación inmune (fig. 13-18). La mayoría de los mielomas se asocian a más de 3 g/dl de Ig en suero o más de 6 mg/dl de proteínas de Bence Jones en orina. La Ig monoclonal más frecuente («proteína M») es IgG (~55% de los pacientes), seguida por IgA (~25% de los casos). También hay mielomas que expresan IgM, IgD o IgE, pero son raros. El exceso de producción y agregación de proteínas M, normalmente del subtipo IgA y o IgG_3, provoca síntomas relacionados con la hiperviscosidad (que se describe al hablar del linfoma linfoplasmocítico) en el 7% de los casos. Tanto las cadenas ligeras libres como la proteína M sérica se observan simultáneamente en el 60-70% de los casos. No obstante, aproximadamente en el 20% de los pacientes solo hay cadenas ligeras libres. En torno al 1% de los mielomas son no secretores; por tanto, la ausencia de proteínas M detectables no excluye completamente el diagnóstico.

El diagnóstico clínico-patológico de mieloma múltiple se basa en los resultados radiológicos y analíticos. Se sospecha en presencia de cambios radiológicos distintivos, pero el diagnóstico definitivo requiere el estudio de la médula ósea. La afectación medular da lugar a una anemia normocítica normocrómica, acompañada a veces por leucopenia y trombocitopenia moderadas.

El pronóstico es variable, pero ha mejorado en los últimos años con los nuevos abordajes terapéuticos. La mediana de la supervivencia es de 4-6 años, y aún no se han conseguido curaciones. Los pacientes con múltiples lesiones óseas raramente sobreviven sin tratamiento durante más de 6-12 meses, mientras que los pacientes con «mieloma quiescente» pueden estar asintomáticos durante años. Las translocaciones que afectan a la ciclina D1 se asocian a una buena evolución, mientras que las deleciones 13q y 17p y la translocación t(4;14) comportan una evolución más agresiva.

Los nuevos tratamientos aumentan la esperanza. Las células del mieloma son sensibles a los inhibidores del proteosoma, un orgánulo celular que degrada las proteínas no deseadas y mal plegadas. Como se ha comentado en el capítulo 2, las proteínas mal plegadas activan las vías apoptósicas. Las células del mieloma tienden a acumular las cadenas de Ig mal plegadas y desemparejadas. Los inhibidores inducen la muerte celular al exacerbar esta tendencia inherente y también parecen retrasar la reabsorción ósea mediante sus efectos en las células del estroma. La talidomida y compuestos relacionados, como la lenalidomida, también son activos frente al mieloma. Curiosamente, esto también podría implicar cambios en la degradación de proteínas, ya que la lenalidomida activa aparentemente ubicuitina ligasas, dirigiendo así a las proteínas a degradarse por proteólisis, proteínas que el mieloma necesita para crecer. Los bisfosfonatos, fármacos que inhiben la resorción ósea, reducen las fracturas patológicas y limitan la hipercalcemia. El trasplante de células madre hematopoyéticas prolonga la supervivencia, pero aún no se ha demostrado su efecto curativo.

Mieloma solitario (plasmocitoma). Aproximadamente el 3-5% de las neoplasias de células plasmáticas se presentan como una lesión solitaria en hueso o partes blandas. Las lesiones óseas tienden a presentarse en las mismas localizaciones que el mieloma múltiple. Las lesiones extraóseas se localizan en pulmones, orofaringe o senos nasales. En algunos casos se ven elevaciones modestas de las proteínas M en sangre u orina. El plasmocitoma óseo solitario evoluciona casi inevitablemente a mieloma múltiple, pero puede tardar 10-20 años o más. Por el contrario, los plasmocitomas extraóseos, en particular los que afectan a las vías respiratorias superiores, se curan mediante la resección local.

Mieloma quiescente. Esta entidad define una tierra de nadie entre el mieloma múltiple y la gammapatía monoclonal de significado incierto. Las células plasmáticas ocupan el 10-30% de la celularidad medular y la concentración sérica de la proteína M es mayor de 3 g/dl, pero los pacientes están asintomáticos. Aproximadamente el 75% de los casos evolucionan a mieloma múltiple en un período de 15 años.

Gammapatía monoclonal de significado incierto. La GMSI es la discrasia de células plasmáticas más frecuente; aparece más o menos en el 3% de las personas mayores de 50 años de edad y aproximadamente en el 5% de los mayores de 70 años de edad. Por definición, los pacientes son asintomáticos y la concentración sérica de proteína M es menor de 3 g/dl. **Alrededor del 1% de los pacientes con GMSI desarrollan una neoplasia sintomática de células plasmáticas, normalmente mieloma múltiple, cada año,** una tasa de conversión que se mantiene más o menos constante a lo largo del tiempo. Las células plasmáticas clonales de la GMSI contienen muchas de las mismas translocaciones y deleciones cromosómicas que se encuentran en un mieloma múltiple florido, lo que significaría que la GMSI es una etapa inicial del desarrollo del mieloma. Al igual que en pacientes con mieloma quiescente, la progresión a mieloma múltiple es impredecible. Por tanto, está justificado evaluar periódicamente las concentraciones séricas del componente M y la proteinuria de Bence Jones.

Linfoma linfoplasmocítico. El linfoma linfoplasmocítico es una neoplasia de linfocitos B en adultos mayores que normalmente se presenta en la sexta o séptima década de la vida. Aunque presenta una similitud superficial con la LLC/LLP, difiere de ella en que una fracción sustancial de las células tumorales sufre la diferenciación terminal a células plasmáticas. Con mayor frecuencia, el componente de células plasmáticas segrega IgM monoclonal, a menudo en cantidades suficientes para causar un síndrome de hiperviscosidad conocido como *macroglobulinemia de Waldenström.* A diferencia del mieloma múltiple, las complicaciones debidas a la secreción de cadenas ligeras libres (p. ej., insuficiencia renal y amiloidosis) son relativamente infrecuentes, y no se produce destrucción ósea.

Patogenia. Los estudios recientes de secuenciación profunda han demostrado que prácticamente todos los casos de linfoma linfoplasmocítico se asocian a mutaciones adquiridas de *MYD88.* Este gen codifica una proteína adaptadora que participa en procesos de señalización que activan NF-κB y también aumentan las señales anterógradas del complejo del receptor (Ig) de linfocitos B; ambos podrían promover el crecimiento y la supervivencia de las células tumorales.

MORFOLOGÍA

Normalmente, la médula contiene un infiltrado de linfocitos, células plasmáticas y linfocitos plasmocitoides en proporciones variables, acompañado a menudo por hiperplasia de los mastocitos (fig. 13-19). Algunos tumores también contienen una población de células linfoides de mayor tamaño con más cromatina nuclear vesicular y nucléolos prominentes. Utilizando la tinción positiva con el ácido periódico y

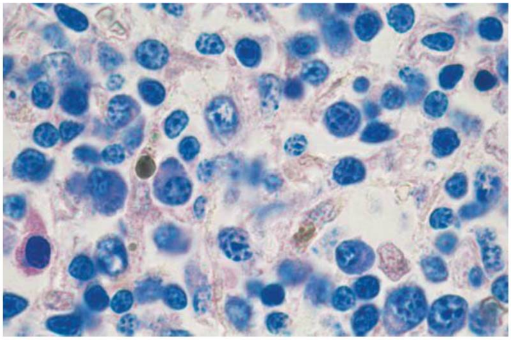


Figura 13-19 Linfoma linfoplasmocítico. La biopsia de médula ósea muestra una mezcla característica de células linfoides pequeñas que muestran grados variables de diferenciación de las células plasmáticas. Además, se aprecia un mastocito con gránulos citoplásmicos de color rojo púrpura en la parte izquierda del campo.

colorante de Schiff, es frecuente ver inclusiones que contienen Ig en el citoplasma **(cuerpos de Russell)** o en el núcleo **(cuerpos de Dutcher)** en algunas células plasmáticas. En el momento del diagnóstico, el tumor se ha diseminado hasta los ganglios linfáticos, bazo e hígado. Cuando progresa la enfermedad, también puede producirse la infiltración de las raíces nerviosas, meninges y, más raramente, el cerebro.

Inmunofenotipo. El componente linfoide expresa marcadores de linfocitos B, como CD20 e Ig de superficie, mientras que el componente de células plasmáticas segrega la misma Ig que se expresa en la superficie de las células linfoides. Normalmente, se trata de una IgM, pero también puede ser una IgG o una IgA.

Características clínicas. Los síntomas iniciales más frecuentes son inespecíficos e incluyen debilidad, cansancio y pérdida de peso. Aproximadamente la mitad de los pacientes tienen *linfadenopatías, hepatomegalia y esplenomegalia.* La anemia causada por el infiltrado medular es frecuente. El 10% de los casos presenta *hemólisis autoinmunitaria* causada por *aglutininas frías,* anticuerpos IgM que se unen a los eritrocitos a temperaturas menores de 37 °C (v. capítulo 14).

Los pacientes con tumores secretores de IgM presentan otros signos y síntomas derivados de las propiedades fisicoquímicas de las IgM. Debido a su gran tamaño, las concentraciones altas de IgM aumentan mucho la viscosidad sanguínea, dando lugar a un *síndrome de hiperviscosidad* que se caracteriza por:

- *Deterioro visual* asociado a congestión venosa, que se refleja en la tortuosidad y distensión llamativas de las venas de la retina. Las hemorragias y exudados de la retina también contribuyen a los problemas visuales.
- *Problemas neurológicos,* como cefaleas, mareos, sordera y estupor, todos ellos derivados del flujo sanguíneo lento y la estasis venosa.
- *Hemorragias* relacionadas con la formación de complejos entre las macroglobulinas y los factores de coagulación, así como por la interferencia con las funciones plaquetarias.
- *Crioglobulinemia*, consecuencia de la precipitación de macroglobulinas a temperaturas bajas, que produce síntomas como el fenómeno de Raynaud y urticaria *a frigore.*

El linfoma linfoplasmocítico es una enfermedad progresiva e incurable. Como la mayoría de la IgM se encuentra en el compartimento intravascular, los síntomas causados por las concentraciones altas de IgM (como la hiperviscosidad y la hemólisis) se alivian mediante plasmaféresis. El crecimiento del tumor se puede controlar durante un tiempo con dosis bajas de fármacos quimioterápicos e inmunoterapia con anticuerpos anti-CD20. La transformación a linfoma de células grandes es posible, pero infrecuente. La mediana de la supervivencia es de unos 4 años.

CONCEPTOS CLAVE

Neoplasias de células plasmáticas

Mieloma múltiple

- Tumor de células plasmáticas que se manifiesta por múltiples lesiones óseas líticas asociadas a fracturas patológicas e hipercalcemia.
- Las células plasmáticas neoplásicas suprimen la inmunidad humoral normal y secretan inmunoglobulinas parciales que resultan nefrotóxicas.
- Se asocia a varias translocaciones que afectan al *locus* de IgH; es frecuente la desregulación y sobreexpresión de ciclinas D.
- Puede asociarse a una amiloidosis AL (al igual que otras neoplasias en etapas posteriores).

Otras neoplasias de células plasmáticas

- GMSI (gammapatía monoclonal de significado indeterminado): frecuente en ancianos, con una tasa de progresión a mieloma del 1% anual.
- Mieloma quiescente: enfermedad diseminada que muestra una evolución inusualmente lenta.
- Plasmocitoma óseo solitario: lesión ósea única idéntica al mieloma diseminado; la mayoría progresa a mieloma en 7-10 años.
- Plasmocitoma extramedular: masa única, habitualmente en el sistema aerodigestivo alto; rara vez progresa a enfermedad sistémica.
- Linfoma linfoplasmocítico: linfoma de linfocitos B con diferenciación plasmocítica; síntomas clínicos dominados por la hiperviscosidad secundaria a altas concentraciones de IgM tumoral; muy asociado a mutaciones del gen *MYD88.*

Linfoma de las células del manto

El linfoma de las células del manto es una neoplasia linfoide poco frecuente que supone el 2,5% de los LNH en EE. UU. y el 7-9% en Europa. Normalmente se presenta en la quinta o sexta década de la vida, con predominio en los hombres. Como su nombre indica, las células tumorales se parecen mucho a los linfocitos B normales de la zona del manto que rodean los centros germinales.

Patogenia. **Prácticamente todos los linfomas de las células del manto tienen una translocación (11;14) que afecta al *locus* de IgH en el cromosoma 14 y el *locus* de ciclina D en el cromosoma 11, con el resultado de sobreexpresión de ciclina D1.** Esta translocación se detecta en cerca del 70% de los casos mediante el estudio habitual del cariotipo y en la práctica totalidad de los tumores con hibridación fluorescente *in situ.* La consiguiente regulación al alza de la ciclina D1 promueve la progresión de la fase G1 a la S en el ciclo celular, como se describe en el capítulo 7.

MORFOLOGÍA

En el momento del diagnóstico, la mayoría de los pacientes presenta linfadenopatías generalizadas, y en el 20-40% de los casos hay afectación de sangre periférica. Localizaciones extraganglionares frecuentes son médula ósea, hígado, intestino y bazo. En ocasiones, la

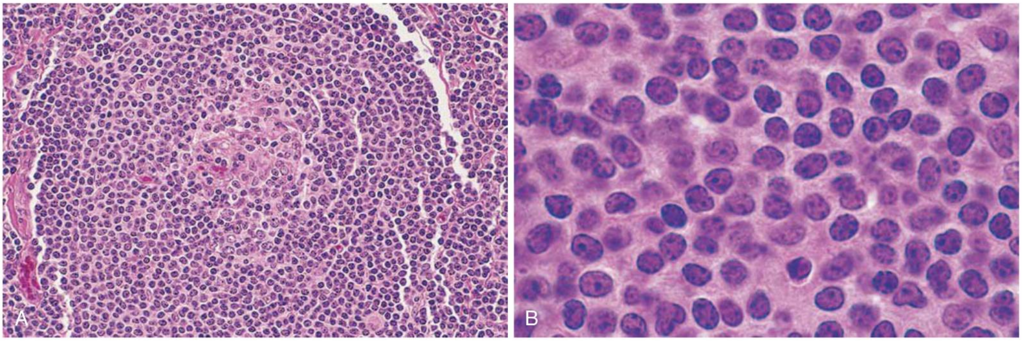


Figura 13-20 Linfoma de las células del manto. **A.** Con bajo aumento, las células linfoides neoplásicas rodean un pequeño centro germinal atrófico, produciendo un patrón de crecimiento en la zona del manto. **B.** La imagen de gran aumento muestra una población homogénea de pequeñas células linfoides con perfiles nucleares altos irregulares, cromatina condensada y citoplasma escaso. Las células grandes parecidas a prolinfocitos (que se ven en la leucemia linfocítica crónica) y los centroblastos (que se ven en el linfoma folicular) están ausentes.

afectación de la mucosa del intestino delgado o colon produce lesiones polipoideas (poliposis linfomatosa); de todas las formas de LNH, el linfoma de las células del manto es el que con más frecuencia produce este tipo de diseminación.

Las células tumorales ganglionares pueden rodear los centros germinales reactivos, lo que confiere un aspecto nodular con bajo aumento o el borramiento difuso de la estructura del ganglio. **Normalmente, la proliferación consiste en una población homogénea de linfocitos pequeños con perfiles nucleares irregulares, a veces con hendiduras profundas (núcleos hendidos)** (fig. 13-20). Las células grandes que parecen centroblastos y los centros de proliferación están ausentes, lo que distingue al linfoma de las células del manto del linfoma folicular y la LLC/LLP, respectivamente. En la mayoría de los casos, la cromatina nuclear se ha condensado, los nucléolos son poco notorios y el citoplasma es escaso. En ocasiones, los tumores están formados por células de tamaño intermedio con más cromatina abierta y se observa una tasa mitótica elevada. Es necesario el inmunofenotipado para distinguir esas variantes «blastoides» de la LLA.

Inmunofenotipo. Los linfomas de las células del manto expresan niveles altos de ciclina D1. La mayoría de los tumores también expresan CD19, CD20 y cantidades moderadamente altas de Ig de superficie (normalmente, IgM e IgD con cadenas ligeras κ o λ). Normalmente son CD5+ y CD23–, lo que facilita su distinción de la LLC/LLP. Los genes IgH carecen de hipermutación somática, lo que apoya el origen en un linfocito B virgen.

Características clínicas. La presentación más frecuente es la linfadenopatía indolora. También son frecuentes los síntomas relacionados con la afectación del bazo (presente en el 50% de los casos aproximadamente) y del intestino. El pronóstico es malo, la mediana de supervivencia es solo de 3-4 años. Este linfoma no se puede curar con la quimioterapia convencional y la mayoría de los casos sucumbe finalmente a la disfunción orgánica causada por el infiltrado tumoral. Los perfiles de variante blastoide y expresión «proliferativa» se asocian a supervivencias incluso más cortas. El trasplante de células madre hematopoyéticas y los inhibidores del proteosoma son nuevos abordajes terapéuticos que parecen ser prometedores.

Linfomas de la zona marginal

La categoría de linfoma de la zona marginal comprende un grupo heterogéneo de tumores de los linfocitos B que surge dentro de los ganglios linfáticos, el bazo o los tejidos extraganglionares. Los tumores extraganglionares se reconocieron inicialmente en localizaciones mucosas y, a menudo, se denominan tumores linfoides asociados a la mucosa (o «MALTomas»). En la mayoría de los casos, las células tumorales muestran indicios de hipermutación somática y se consideran originadas en linfocitos B memoria.

Aunque todos los linfomas de la zona marginal comparten ciertas características, las que se originan en zonas extraganglionares merecen una atención especial por su patogenia inusual y por tres características excepcionales:

- Surgen en tejidos afectados por trastornos inflamatorios crónicos de etiología autoinmunitaria o infecciosa, por ejemplo, la glándula salivar en la enfermedad de Sjögren, la tiroides en la tiroiditis de Hashimoto y el estómago en la gastritis por *Helicobacter*.
- Se mantienen localizados durante períodos prolongados, diseminándose sistémicamente solo en etapas avanzadas de su evolución.
- Pueden experimentar regresión si se erradica el agente causante (p. ej., *Helicobacter pylori*).

Esas características indican que **los linfomas extraganglionares de la zona marginal que surgen en tejidos que han sufrido una inflamación crónica se encuentran en un continuo entre la hiperplasia linfoide reactiva y el linfoma florido.** La enfermedad comienza como una reacción inmune policlonal. Con la adquisición de mutaciones iniciadoras, aún desconocidas, surge un clon de linfocitos B que aún depende de los linfocitos T colaboradores estimulados por antígenos para obtener las señales que dirigen su crecimiento y su supervivencia. En este estadio, la retirada del antígeno causante provoca la involución tumoral. Un ejemplo clínicamente relevante es el «MALToma» gástrico, en el que el tratamiento antibiótico dirigido frente al *H. pylori* consigue la regresión tumoral (v. capítulo 17). No obstante, con el tiempo los tumores adquieren nuevas mutaciones que hacen que su crecimiento y supervivencia sean independientes del antígeno, como las translocaciones cromosómicas (11;18), (14;18) o (1;14), que son relativamente específicas de los linfomas de la zona marginal extraganglionares. Todas esas translocaciones estimulan la expresión y la función BCL10 o MALT1, componentes proteicos de un complejo de señalización que activa el factor NF-κB y promueve el crecimiento y la supervivencia de los linfocitos B.

Al continuar la evolución clonal, se puede producir la diseminación a distancia y se puede transformar en un linfoma difuso de linfocitos B grandes. Este tema de la transición monoclonal durante la linfomagenia también es aplicable a la patogenia del linfoma inducido por el VEB y se comenta con mayor detalle en el capítulo 7.

Tricoleucemia

Se trata de una neoplasia de linfocitos B rara, pero distintiva, que constituye alrededor del 2% de todas las leucemias. Se trata predominantemente de una enfermedad de hombres blancos de mediana edad, con una mediana de edad de 55 años y una relación hombres-mujeres de 5:1.

Patogenia. **Las tricoleucemias se asocian en más del 90% de los casos a mutaciones puntuales activadoras de la serina/treonina cinasa BRAF,** que se posiciona inmediatamente después del RAS en la vía de señalización de la MAPK (v. capítulo 7). La mutación específica, una sustitución de valina por glutamato en el residuo 600, también se encuentra en otras neoplasias, como muchos melanomas e histiocitosis de células de Langerhans (descrita más adelante).

MORFOLOGÍA

La tricoleucemia (del griego «trichós», pelo) debe su nombre al aspecto de las células leucémicas, que tienen **proyecciones finas a modo de pelos** que se reconocen mejor con el microscopio con contraste de fases (fig. 13-21). En los frotis de sangre periférica habituales, los tricoleucocitos tienen núcleos redondos, alargados o reniformes, y cantidades moderadas de citoplasma azul claro con extensiones a modo de hebras o ampollas. El número de células circulantes es muy variable. La médula está afectada por un infiltrado intersticial difuso de células con núcleos alargados o reniformes, cromatina condensada y citoplasma pálido. Esas células están embebidas en una matriz extracelular formada por fibrillas de reticulina, por lo que normalmente no se pueden aspirar (una dificultad clínica que se conoce como «aspirado seco») y solo se ven en las biopsias medulares. La pulpa roja esplénica está intensamente infiltrada, lo que provoca la obliteración de la pulpa blanca y confiere un aspecto macroscópico rojo carnoso. Las tríadas hepáticas portales también están afectadas.

Inmunofenotipo. Las tricoleucemias expresan típicamente panmarcadores de linfocitos B CD19 y CD20, Ig de superficie (normalmente, IgG) y ciertos marcadores relativamente distintivos, como CD11c, CD25, CD103 y anexina A1.

Características clínicas. Las manifestaciones clínicas son consecuencia principalmente de la infiltración de la médula ósea, hígado y bazo. La *esplenomegalia,* a menudo masiva, es el signo más frecuente, y a veces la única anomalía de la exploración física. La *hepatomegalia* es menos frecuente y no es intensa; la linfadenopatía es rara. La *pancitopenia,* consecuencia de la afectación medular y del secuestro esplénico, se ve en más de la mitad de los casos. Un tercio de las personas afectadas se presentan con *infecciones.* Existe una mayor incidencia de infecciones micobacterianas atípicas, posiblemente con una monocitopenia frecuente no explicada.

La tricoleucemia sigue un curso indolente. Por razones desconocidas, este tumor es excepcionalmente sensible a regímenes terapéuticos «suaves», que producen remisiones de larga duración. Con frecuencia, se producen recaídas tumorales tras 5 años o más, pero aun así, por lo general, responden bien al tratamiento con los mismos fármacos, característica muy rara en los cánceres humanos. Los inhibidores del BRAF consiguen aparentemente una respuesta excelente en tumores en los que ha fracasado la quimioterapia convencional. El pronóstico global es magnífico.

Neoplasias de los linfocitos T periféricos y los linfocitos citolíticos naturales

Esas categorías comprenden un grupo heterogéneo de neoplasias que tienen fenotipos que se parecen a los linfocitos T o linfocitos citolíticos naturales maduros. Los tumores de linfocitos T periféricos suponen el 5-10% de los LNH en EE. UU. y Europa, mientras que los tumores de los linfocitos citolíticos naturales son raros en Occidente. Por el contrario, y por razones desconocidas, tanto los tumores de linfocitos T como los de linfocitos NK son relativamente más frecuentes en el Lejano Oriente. Solo comentaremos los diagnósticos más frecuentes y los que tienen un interés patogénico particular.

Linfoma de linfocitos T periféricos, sin especificar

Aunque la clasificación de la OMS incluye varias neoplasias periféricas distintas de linfocitos T, muchos de esos linfomas no se clasifican fácilmente y se agrupan en un diagnóstico «cajón de sastre», *linfoma de linfocitos T periféricos, sin especificar.* Como sería de esperar, ninguna característica morfológica es patognomónica, pero algunos signos sí son típicos. Esos tumores borran difusamente los ganglios linfáticos y están formados por una mezcla pleomorfa de linfocitos T malignos de tamaño variable (fig. 13-22). A menudo se aprecia un infiltrado prominente de células reactivas, como eosinófilos y macrófagos, atraídos probablemente por citocinas derivadas

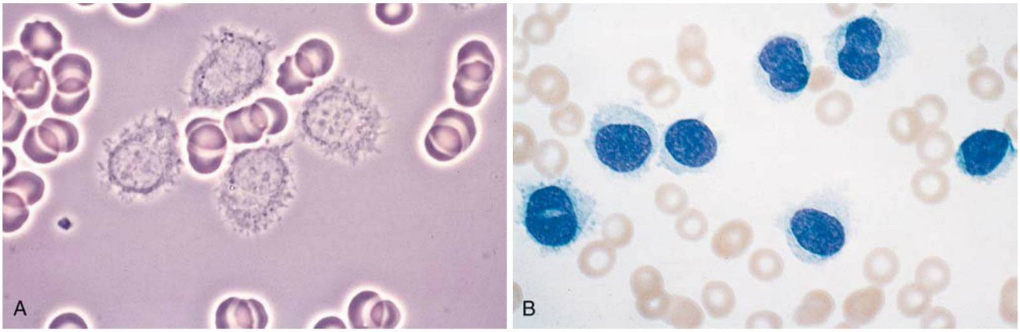


Figura 13-21 Tricoleucemia (frotis de sangre periférica). **A.** El microscopio con contraste de fase muestra células tumorales con finas proyecciones citoplásmicas a modo de pelos. **B.** En los frotis teñidos, esas células tienen núcleos redondos o plegados y cantidades modestas de citoplasma agranular azul claro.

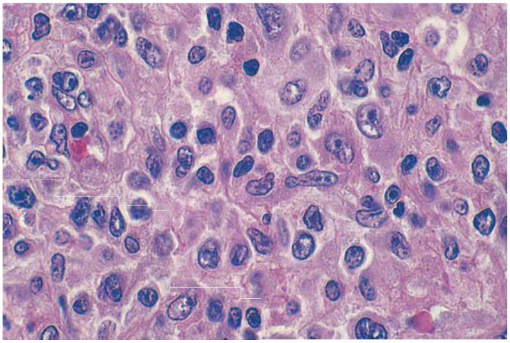


Figura 13-22 Linfoma de linfocitos T periféricos, sin especificar (ganglio linfático). Se aprecia el espectro de células linfoides pequeñas, intermedias y grandes, muchas de ellas con perfiles nucleares irregulares.

del tumor. También puede verse una neoangiogenia muy activa.

Por definición, todos los linfomas de linfocitos T periféricos derivan de linfocitos T maduros. Normalmente expresan CD2, CD3, CD5 y receptores αβ o γδ para los linfocitos T. Algunos también expresan CD4 o CD8. Se acepta que estos tumores se originan en los linfocitos T colaboradores o citotóxicos, respectivamente. No obstante, muchos tumores tienen fenotipos que no se parecen a ningún linfocito T normal conocido. En los casos difíciles, en los que el diagnóstico diferencial se encuentra entre el linfoma y un proceso reactivo florido, se usa el análisis del ADN para confirmar la presencia de reordenamientos del receptor de los linfocitos T clonales.

La mayoría de los pacientes acude con linfadenopatías generalizadas, a veces acompañadas por eosinofilia, prurito, fiebre y pérdida de peso. Si bien se han descrito casos de curaciones de linfomas de linfocitos T periféricos, esos tumores tienen un pronóstico significativamente peor que las neoplasias de linfocitos B maduros de una agresividad comparable (es decir, linfoma difuso de linfocitos B grandes).

Linfoma anaplásico de células grandes (ALK positivo)

Esta entidad poco frecuente se define por la presencia de reordenamientos del gen ALK en el cromosoma 2p23. Esos reordenamientos fragmentan el *locus ALK* y provocan la formación de genes quiméricos que codifican las proteínas de fusión ALK, tirosina cinasas activas constitutivamente que activan las vías de señalización RAS y JAK/STAT.

Como su nombre indica, este tumor está compuesto típicamente por células anaplásicas grandes, algunas de ellas con núcleos en herradura y citoplasma voluminoso (las denominadas *células distintivas*) (fig. 13-23*A*). Las células tumorales se agrupan sobre las vénulas e infiltran los senos linfoides, simulando el aspecto del carcinoma metastásico. La ALK no se expresa en los linfocitos normales; por tanto, la detección de la proteína ALK en las células tumorales (fig. 13-23*B*) es un indicador fiable del reordenamiento del gen *ALK*.

Los linfomas de linfocitos T con reordenamientos del *ALK* tienden a presentarse en niños o adultos jóvenes, afectando también a partes blandas y con un pronóstico muy bueno (a diferencia de otras neoplasias periféricas agresivas de los linfocitos T). La tasa de curación con quimioterapia es del 75-80%. Se han desarrollado inhibidores de ALK, actualmente en evaluación, como tratamiento selectivo y dirigido. En ancianos aparecen tumores morfológicamente similares sin reordenamientos de *ALK*, y su pronóstico es notablemente peor. Tanto los tumores positivos para ALK como los negativos expresan CD30, un miembro de la familia del receptor de TNF; hay que destacar que anticuerpos recombinantes que se unen a las células que expresan CD30 y las destruyen han logrado respuestas alentadoras en pacientes con linfoma anaplásico de células grandes y linfoma de Hodgkin, otro tumor positivo para CD30 (descrito más adelante).

Leucemia/linfoma de linfocitos T del adulto

Esta neoplasia de linfocitos T CD4+ solo se observa en adultos infectados por el retrovirus de tipo 1 de la leucemia de linfocitos T humana (HTLV-1), que ya se comentó en el capítulo 7. Se presenta principalmente en regiones en las que el HTLV-1 es endémico, por ejemplo, sudeste de Japón, África occidental y la cuenca del Caribe. Los signos más frecuentes consisten en lesiones cutáneas, linfadenopatías generalizadas, hepatoesplenomegalia, linfocitosis en sangre periférica e hipercalcemia. La aparición de las células tumorales varía, pero es frecuente observar células con núcleos multilobulados (en «hoja de trébol» o en «flor»). Las células tumorales contienen provirus clonales HTLV-1, que parecen desempeñar una función patógena fundamental. Es interesante que el HTLV-1 codi-

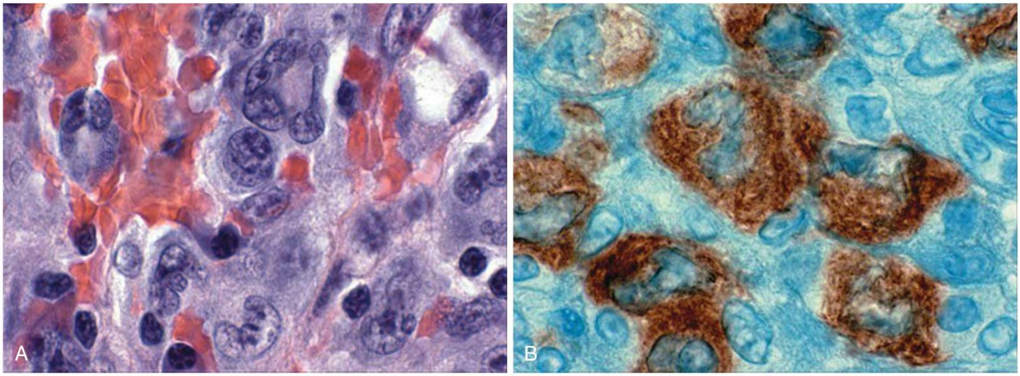


Figura 13-23 Linfoma anaplásico de células grandes. **A.** Se aprecian varias células «distintivas» con núcleos en herradura o «embriones» y abundante citoplasma cerca del centro del campo. **B.** La tinción inmunohistoquímica demuestra la presencia de la proteína de fusión ALK. (Por cortesía del Dr. Jeffrey Kutok, Department of Pathology, Brigham and Women's Hospital, Boston, Mass.)

fique una proteína denominada Tax, que es un potente activador del NF-κB, lo cual (como se ha comentado previamente) potencia el crecimiento y la supervivencia de los linfocitos.

La mayoría de los pacientes acude con una enfermedad rápidamente progresiva que es mortal en un plazo de meses a 1 año, a pesar de una quimioterapia agresiva. Con menor frecuencia, el tumor afecta solo a la piel y sigue un curso mucho más indolente, como el de la micosis fungoides (que se describe a continuación). Obsérvese que, además de la leucemia/linfoma de linfocitos T del adulto, la infección por HTLV-1 a veces da lugar a una enfermedad desmielinizante progresiva del sistema nervioso central y la médula espinal (v. capítulo 28).

Micosis fungoide/síndrome de Sézary

La micosis fungoide y el síndrome de Sézary son manifestaciones diferentes de un tumor de linfocitos T CD4+ colaboradores que se alojan en la piel. Clínicamente, las lesiones cutáneas de la *micosis fungoide* típicamente evolucionan siguiendo tres etapas ligeramente diferenciadas, una *fase premicótica inflamatoria*, una *fase de placas* y una *fase tumoral* (v. capítulo 25). Histológicamente, la epidermis y la parte superior de la dermis están infiltradas por linfocitos T neoplásicos, que a menudo tienen un aspecto cerebriforme, debido al importante plegamiento de la membrana hacia el interior. La progresión tardía de la enfermedad se caracteriza por la diseminación extracutánea, principalmente hacia los ganglios linfáticos y la médula ósea.

El *síndrome de Sézary* es una variante en la cual la afectación cutánea se manifiesta como una *eritrodermia exfoliativa generalizada.* Al contrario de lo que sucede con la micosis fungoide, las lesiones cutáneas raramente evolucionan a tumefacción, y se observa una leucemia de células de «Sézary» asociada con núcleos cerebriformes característicos.

Las células tumorales expresan la molécula de adhesión antígeno leucocítico cutáneo (CLA) y los receptores de quimiocinas CCR4 y CCR10; todos ellos contribuyen a dirigir los linfocitos T $CD4^+$ normales a la piel. Aunque la enfermedad cutánea domina en el cuadro clínico, el análisis molecular sensible ha demostrado que las células tumorales circulan por la sangre, médula y ganglios linfáticos incluso al comienzo de la evolución. No obstante, se trata de tumores indolentes con una mediana de supervivencia de 8-9 años. La transformación a linfoma de linfocitos T agresivo tiene lugar ocasionalmente como episodio terminal.

Leucemia linfocítica de gránulos grandes

Se conocen las variantes de linfocitos T y linfocitos citolíticos naturales de esta rara neoplasia. Ambas se presentan principalmente en adultos. Los pacientes con enfermedad de los linfocitos T acuden con linfocitosis leve o moderada y esplenomegalia. Las linfadenopatías y la hepatomegalia están normalmente ausentes. La enfermedad de los linfocitos citolíticos naturales se presenta con un patrón más sutil, con poca o ninguna linfocitosis ni esplenomegalia.

Estudios recientes han demostrado que el 30-40% de las leucemias linfocíticas de gránulos grandes posee mutaciones adquiridas en el factor de transcripción STAT3, que actúa en dirección anterógrada a los receptores de citocinas. Estas mutaciones aparecen en las formas de linfocitos T y NK de la enfermedad, y conducen aparentemente a una activación de STAT3 independiente de citocinas, que en la actualidad se postula como un factor patogénico principal en estas neoplasias tan enigmáticas hasta ahora.

Las células tumorales son linfocitos grandes con abundante citoplasma azul y algunos gránulos groseros azurófilos, que se ven mejor en el frotis de sangre periférica. La médula contiene normalmente escasos infiltrados linfocíticos intersticiales, que pueden ser difíciles de apreciar sin tinciones inmunohistoquímicas. Los infiltrados también están presentes en bazo e hígado. Como sería de esperar, las variantes de los linfocitos T son CD3+, mientras que las leucemias linfocíticas de gránulos grandes de linfocitos citolíticos naturales son CD3– y CD56+.

A pesar de la escasez relativa de la infiltración medular, **la *neutropenia* y la *anemia* dominan el cuadro clínico.** La neutropenia se acompaña a menudo por un descenso llamativo de las formas mieloides tardías en la médula. Más raramente, se ve una *aplasia pura de eritrocitos.* Asimismo, se observa una mayor incidencia de trastornos reumatológicos. Algunos pacientes con *síndrome de Felty,* una tríada de artritis reumatoide, esplenomegalia y neutropenia, tienen este trastorno como causa subyacente. La base de estas alteraciones clínicas tan variadas es desconocida, pero parece probable la autoinmunidad, provocada de alguna forma por el tumor.

La evolución es variable, dependiendo principalmente de la intensidad de las citopenias y de su respuesta a la quimioterapia en dosis bajas o esteroides. En general, los tumores originados en los linfocitos T siguen un curso indolente, mientras que los de los linfocitos citolíticos naturales se comportan más agresivamente.

Linfoma NK/linfocitos T extraganglionar

Esta neoplasia es rara en EE. UU. y Europa, pero supone hasta el 3% de los LNH en Asia. Se presenta con mayor frecuencia como una masa nasofaríngea destructiva. Las localizaciones menos frecuentes de presentación son los testículos y la piel. El infiltrado de células tumorales rodea e invade los pequeños vasos, provocando una *necrosis isquémica* extensa. En las improntas se ven *gránulos azurófilos grandes* en el citoplasma de las células tumorales, que se parecen a los encontrados en los linfocitos citolíticos naturales normales.

Esta forma de linfoma se asocia principalmente al VEB. En cada paciente, todas las células tumorales contienen episomas idénticos del VEB, lo que indica que el tumor se origina de una única célula infectada por el VEB. Se desconoce la forma en que el VEB logra entrar en la célula, ya que las células tumorales no pueden expresar CD21, una proteína de superficie que actúa como receptor para el VEB de los linfocitos B. La mayoría de los tumores son CD3– y carecen de los reordenamientos del receptor en los linfocitos T, y expresan marcadores para linfocitos citolíticos naturales, lo que apoyaría su origen en los linfocitos citolíticos naturales (células NK). No se ha descrito una aberración cromosómica coherente.

La mayoría de los linfomas NK/linfocitos T extraganglionares son neoplasias muy agresivas que responden bien a la radioterapia, pero que son resistentes a la quimioterapia. Por tanto, el pronóstico es malo en pacientes con enfermedad avanzada.

CONCEPTOS CLAVE

Neoplasias linfoides infrecuentes

Linfoma de las células del manto: tumor de linfocitos B vírgenes que tiene una evolución moderadamente agresiva y se asocia sobremanera a translocaciones que afectan al gen de la ciclina D1.

Linfoma de la zona marginal: tumores insidiosos de linfocitos B activados por antígeno que surgen en zonas de estimulación inmunitaria crónica y a menudo permanecen localizados durante largos períodos.

Tricoleucemia: tumor morfológicamente distintivo, muy insidioso, de linfocitos B maduros que se asocia enormemente con mutaciones en la serina/treonina cinasa BRAF.

Linfomas y leucemias de linfocitos NK/T periféricos

- Linfoma anaplásico de células grandes: tumor agresivo de linfocitos T, asociado en un subgrupo a mutaciones activadoras de la tirosina cinasa ALK.
- Leucemia/linfoma de linfocitos T del adulto: tumor agresivo de linfocitos T CD4$^+$ asociado siempre a una infección por HTLV-1.
- Leucemia linfocítica de gránulos grandes: tumor insidioso de linfocitos T citotóxicos o NK asociado a mutaciones en el factor de transcripción STAT3 y con fenómenos autoinmunitarios y citopenias.
- Linfoma extraganglionar de linfocitos NK/T: tumor agresivo, habitualmente derivado de linfocitos NK, estrechamente asociado a una infección por el VEB.

Linfoma de Hodgkin

El linfoma de Hodgkin (LH) comprende un grupo de neoplasias linfoides que difieren del LNH en varios aspectos (tabla 13-7). Si bien el LNH es frecuente en localizaciones extraganglionares y se disemina siguiendo un patrón impredecible, **el LH surge en un único ganglio o cadena ganglionar y se disemina primero hacia los tejidos linfoides contiguos anatómicamente. El LH también tiene unas características morfológicas distintivas. Se caracteriza por la presencia de unas células gigantes neoplásicas denominadas *células de Reed-Sternberg.*** Esas células liberan factores que inducen la acumulación de linfocitos, macrófagos y granulocitos reactivos que suponen más del 90% de la celularidad tumoral. En la inmensa mayoría de los LH, las células neoplásicas de Reed-Sternberg derivan linfocitos B del centro germinal o poscentro germinal.

El linfoma de Hodgkin es responsable del 0,7% de todos los cánceres nuevos en EE. UU., con 8.000 casos nuevos cada año. La media de edad en el momento del diagnóstico es de 32 años. Es uno de los cánceres más frecuentes de los adultos jóvenes y adolescentes, pero también aparece en ancianos. Fue el primer cáncer humano que fue tratado con éxito con radioterapia y quimioterapia, y es curable en la mayoría de los casos.

Clasificación. En la clasificación de la OMS se reconocen cinco subtipos de LH:

1. Esclerosis nodular.
2. Celularidad mixta.
3. Rico en linfocitos.
4. Con depleción linfocítica.
5. De predominio linfocítico.

En los primeros cuatro subtipos –esclerosis nodular, celularidad mixta, rico en linfocitos y con depleción linfocítica–, las células de Reed-Sternberg tienen un inmunofenotipo similar. Esos subtipos se agrupan como formas *clásicas* de LH. En el subtipo restante, de predominio linfocítico, las células de Reed-Sternberg tienen un inmunofenotipo diferenciado de linfocitos B que difiere del encontrado en los tipos «clásicos».

Tabla 13-7 Diferencias entre el linfoma de Hodgkin y el linfoma no hodgkiniano

Linfoma de Hodgkin	Linfoma no hodgkiniano
Generalmente localizado en un solo grupo ganglionar axial (cervical, mediastínico, paraaórtico)	Afectación más frecuente de múltiples ganglios periféricos
Dispersión ordenada por contigüidad	Se disemina, pero no por contigüidad
Ganglios mesentéricos y anillo de Waldeyer raramente afectados	Afectación frecuente del anillo de Waldeyer y ganglios mesentéricos
Presentación extraganglionar infrecuente	Presentación extraganglionar habitual

Patogenia. El origen de las células neoplásicas de Reed-Sternberg del LH clásico se ha explicado mediante elegantes estudios que se basan en el análisis molecular de las células de Reed-Sternberg y variantes aisladas. En la inmensa mayoría de los casos, los genes Ig de las células de Reed-Sternberg han sufrido tanto la recombinación V(D)J como la hipermutación somática que establecen su origen desde un linfocito B del centro germinal o poscentro germinal. A pesar de tener el mapa genético de un linfocito B, las células Reed-Sternberg del LH clásico no expresan la mayoría de los genes específicos del linfocito B, incluidos los genes de Ig. Se desconoce la causa de esta reprogramación masiva de la expresión génica, pero presumiblemente es el resultado de amplias modificaciones epigenéticas de causa indeterminada.

La activación del factor de transcripción NF-κB es un episodio habitual en el LH clásico. Esto puede producirse a través de varios mecanismos:

- El NF-κB se activa por la infección por el VEB o por algún otro mecanismo, y activa genes que favorecen la supervivencia y proliferación del linfocito.
- Las células tumorales VEB$^+$ expresan la proteína 1 latente de membrana (LMP-1), una proteína codificada por el genoma del VEB que transmite señales que estimulan el NF-κB.
- En los tumores VEB$^+$ la activación de NF-κB podría producirse como resultado de mutaciones adquiridas con pérdida de función en IκB o A20 (también conocida como *proteína 3 inducida por TNF-α o TNFAIP3*); ambas son reguladores negativos de NF-κB.
- Se ha propuesto que la activación del NF-κB por el VEB u otros mecanismos permite el rescate de los linfocitos B del centro germinal «tullidos» que no pueden expresar las Ig por apoptosis, creando el escenario para la adquisición de otras mutaciones desconocidas que colaboran para producir las células de Reed-Sternberg.

Sabemos poco sobre las bases de la morfología de las células de Reed-Sternberg y sus variantes, pero es interesante encontrar linfocitos B infectados por el VEB parecidos a las células de Reed-Sternberg en los ganglios linfáticos de sujetos con mononucleosis infecciosa, lo que indicaría que las proteínas codificadas por el VEB participan en la excepcional metamorfosis de los linfocitos B en células de Reed-Sternberg.

La acumulación exuberante de células reactivas en los tejidos afectados por el LH clásico se produce en respuesta a una gran variedad de citocinas (p. ej., IL-5, IL-10 y M-CSF), quimiocinas (p. ej., eotaxina) y otros factores (p. ej., factor inmunomodulador galectina 1) secretados por las células de Reed-Sternberg. Una vez atraídas, las células reactivas producen factores que apoyan el crecimiento y la supervivencia de las células tumorales y modifican aún más la respuesta de la célula reactiva. Por ejemplo, los eosinófilos y linfocitos T expresan ligandos que activan los receptores CD30 y CD40 de las células de Reed-Sternberg, produciendo señales que estimulan el NF-κB. En la figura 13-28 pueden verse otros ejemplos de «interacción» entre las células de Reed-Sternberg y las células reactivas circundantes. Algunos de los factores producidos por las células RS originan un estado de inmunodeficiencia al alterar los linfocitos T colaboradores y citotóxicos, y promover la producción de linfocitos T reguladores (como explicaremos más adelante).

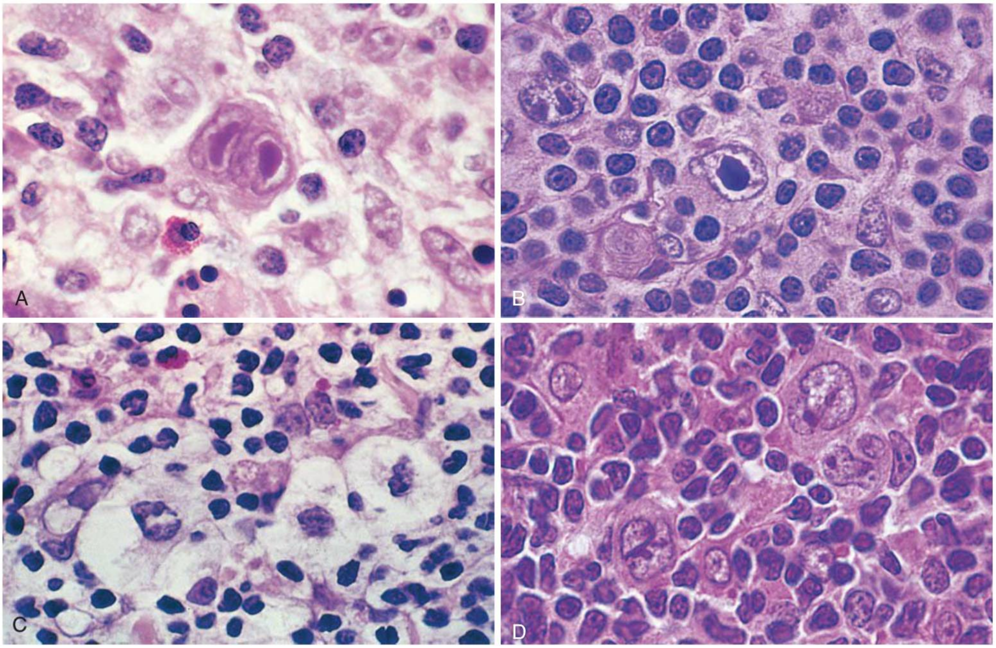


Figura 13-24 Células de Reed-Sternberg y sus variantes. **A.** Célula de Reed-Sternberg diagnóstica con dos lóbulos nucleares, grandes nucléolos a modo de inclusiones y abundante citoplasma que se rodea de linfocitos, macrófagos y un eosinófilo. **B.** Célula de Reed-Sternberg, variante mononuclear. **C.** Célula de Reed-Sternberg, variante lacunar. En esta variante la célula tiene un núcleo plegado o multilobulado y se localiza dentro de un espacio abierto, que corresponde a un artefacto generado por la rotura del citoplasma al cortar el tejido. **D.** Célula de Reed-Sternberg, variante linfohistiocítica. Se reconocen varias células de este tipo con membranas nucleares muy plegadas, pequeños nucléolos, cromatina fina y un citoplasma pálido abundante. (**A,** por cortesía del Dr. Robert W. McKenna, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, Tex.)

Las células de Reed-Sternberg son aneuploides y poseen diversas aberraciones cromosómicas clonales. Es particularmente frecuente encontrar un mayor número de copias acumuladas en el protooncogén *REL* en el cromosoma 2p, lo que también podría contribuir al aumento de la actividad NF-κB.

MORFOLOGÍA

La identificación de células de Reed-Sternberg y sus variantes es esencial para el diagnóstico. **Las células diagnósticas de Reed-Sternberg son células grandes (45 μm de diámetro) con múltiples núcleos o un solo núcleo con múltiples lóbulos nucleares, cada uno con un gran nucléolo a modo de inclusión con el tamaño aproximado de un linfocito pequeño (5-7 μm de diámetro)** (fig. 13-24*A*). El citoplasma es abundante. Asimismo, se reconocen algunas variantes de las células de Reed-Sternberg. Las **variantes mononucleares** contienen un único núcleo con un gran nucléolo a modo de inclusión (fig. 13-24*B*). Las **células lacunares** (que se ven en el subtipo de esclerosis nodular) tienen núcleos más delicados, plegados o multilobulares y un citoplasma pálido abundante que se ve a menudo alterado al seccionar los cortes, dejando el núcleo asentado en un agujero vacío (una laguna) (fig. 13-24*C*). En las formas clásicas de LH, las células de Reed-Sternberg sufren una forma peculiar de muerte celular en la cual las células pierden volumen y se tornan picnóticas, un proceso que se describe como «momificación». Las **variantes linfohistiocíticas** (células L-H) con núcleos polipoideos, nucléolos poco notorios y un citoplasma moderadamente abundante son características del subtipo de predominio linfocítico (fig. 13-24*D*).

El LH debe distinguirse de otras afecciones en las que se pueden ver células parecidas a las células de Reed-Sternberg, como la mononucleosis infecciosa, cánceres de tejidos sólidos y el LNH de células grandes. El diagnóstico de LH depende de la identificación de las células de Reed-Sternberg en un fondo de células inflamatorias no neoplásicas. Las células de Reed-Sternberg del LH también tienen un perfil inmunohistoquímico característico.

Con estas bases, pasamos a comentar las subclases del LH, señalando algunas de las características morfológicas e inmunofenotípicas más sobresalientes de cada una de ellas (tabla 13-8). Las manifestaciones clínicas comunes se presentarán más adelante.

Tipo de esclerosis nodular. Es la forma más frecuente de LH, que supone el 65-70% de los casos. Se caracteriza por la presencia de células de Reed-Sternberg de la variante lacunar y por el **depósito de colágeno en bandas que dividen los ganglios linfáticos afectados en nódulos circunscritos** (fig. 13-25). La fibrosis puede ser escasa o abundante. Las células de Reed-Sternberg se encuentran sobre un fondo polimorfo de linfocitos T, eosinófilos, células plasmáticas y macrófagos. Es frecuente encontrar células diagnósticas de Reed-Sternberg. Las células de Reed-Sternberg en este y otros subtipos «clásicos» del LH poseen un inmunofenotipo característico. Son positivas para los factores PAX5 (un factor de transcripción de los linfocitos B), CD15 y CD30, y negativas para otros marcadores de los linfocitos B y de los linfocitos T y CD45 (antígeno leucocítico común). Al igual que en otras formas de LH, la afectación del bazo, hígado, médula ósea y otros órganos y tejidos puede aparecer a su debido tiempo en forma de nódulos tumorales irregulares que se parecen a los que se ven en los ganglios linfáticos. Este subtipo se asocia en raras ocasiones al VEB.

Tabla 13-8 Subtipos de linfoma de Hodgkin

Subtipo	Morfología e inmunofenotipo	Características clínicas típicas
Esclerosis nodular	Células lacunares frecuentes y células RS ocasionales, diagnósticas; el infiltrado de fondo está compuesto por linfocitos T, eosinófilos, macrófagos y células plasmáticas; bandas fibrosas dividen las áreas celulares en nódulos. Células RS CD15+, CD30+; normalmente VEB–	Subtipo más frecuente; normalmente enfermedad en estadio I o II; afectación mediastínica frecuente; presentación por igual en ambos sexos (M = H); en la mayoría de los casos los pacientes son adultos jóvenes
Celularidad mixta	Células mononucleares y células RS diagnósticas frecuentes; infiltrado de fondo rico en linfocitos T, eosinófilos, macrófagos, células plasmáticas; células RS CD15+, CD30+; 70% VEB+	Más del 50% de los casos se presentan como enfermedad en estadio III o IV; en H más que en M; incidencia bifásica, picos en adultos jóvenes y de nuevo en adultos mayores de 55 años
Rico en linfocitos	Células mononucleares y células RS diagnósticas frecuentes; infiltrado de fondo rico en linfocitos T; células RS CD15+, CD30+; 40% VEB+	Infrecuente; más en H más que en M; tiende a verse en adultos más mayores
Con depleción linfocítica	Variante reticular: células RS diagnósticas y variantes frecuentes y escasez de células de fondo reactivas; células RS CD15+, CD30+; la mayoría de ellas son VEB+	Infrecuente; más frecuente en hombres mayores, sujetos infectados por el VIH y en países en vías de desarrollo; a menudo se presenta con enfermedad avanzada
De predominio linfocítico	Variantes L-H (células en palomitas de maíz) frecuentes en un fondo de células dendríticas foliculares y linfocitos B reactivos; células RS CD20+, CD15–, C30–; VEB–	Infrecuente; hombres jóvenes con linfadenopatía cervical o axilar; mediastínico

Células RS, células de Reed-Sternberg; L-H, célula linfohistiocítica; VEB, virus de Epstein-Barr.

El tipo de esclerosis nodular se presenta con igual frecuencia en hombres y mujeres, con una cierta tendencia a afectar los ganglios linfáticos cervicales bajos, supraclaviculares y mediastínicos de adolescentes o adultos jóvenes. El pronóstico es excelente.

Tipo de celularidad mixta. Esta forma de LH constituye el 20-25% de los casos. Los ganglios linfáticos afectados se ven borrados difusamente por un infiltrado celular heterogéneo que contiene linfocitos T, eosinófilos, células plasmáticas y macrófagos benignos, mezclados con células de Reed-Sternberg (fig. 13-26). **Las células diagnósticas de Reed-Sternberg y las variantes mononucleares son abundantes. Las células de Reed-Sternberg están infectadas por el VEB en el 70% de los casos.** El inmunofenotipo es idéntico al observado en el tipo de esclerosis nodular.

El LH de celularidad mixta es más frecuente en los hombres. Comparado con los subtipos de predominio linfocítico y esclerosis nodular, es más probable que se asocie a una mayor edad, a síntomas sistémicos, como sudoración nocturna y pérdida de peso, y a un estadio tumoral avanzado. No obstante, el pronóstico global es muy bueno.

Tipo rico en linfocitos. Se trata de una forma infrecuente de LH clásico en el que los **linfocitos reactivos suponen la inmensa mayoría del infiltrado celular.** En la mayoría de los casos, los ganglios linfáticos afectados están borrados difusamente, pero con una nodularidad vaga, porque a veces pueden verse folículos residuales de linfocitos B. Esta entidad se distingue del tipo de predominio linfocítico por la presencia de variantes mononucleares frecuentes y de células diagnósticas de Reed-Sternberg con un perfil inmunofenotípico «clásico». Se asocia al VEB en el 40% de los casos, y su pronóstico es muy bueno o excelente.

Tipo con depleción linfocítica. Se trata del tipo menos frecuente de LH, suponiendo menos del 5% de los casos. Se caracteriza por la escasez de linfocitos y la abundancia relativa de células de Reed-Sternberg o de sus variantes pleomorfas. El inmunofenotipo de las células de Reed-Sternberg es idéntico al observado en otros tipos clásicos de LH. El inmunofenotipado es esencial, ya que la mayoría de los tumores sospechosos de pertenecer al tipo de depleción linfocítica demuestra ser en realidad un LNH de células grandes. **Las células de Reed-Sternberg están infectadas por el VEB en más del 90% de los casos.**

El LH con depleción linfocítica se presenta predominantemente en los ancianos, en sujetos VIH+ de cualquier edad y en países no industrializados. Es frecuente encontrar casos en estadio avanzado y con síntomas sistémicos, y la evolución general es algo menos favorable que en los demás subtipos.

Tipo de predominio linfocítico. Esta variante «no clásica» frecuente de LH es responsable del 5% de los casos. Los ganglios afectados están difuminados por un infiltrado nodular de linfocitos pequeños mezclados con un número variable de macrófagos (fig. 13-27). Las células de Reed-Sternberg «clásicas» son normalmente difíciles de encontrar; por el contrario, este tumor contiene las variantes denominadas

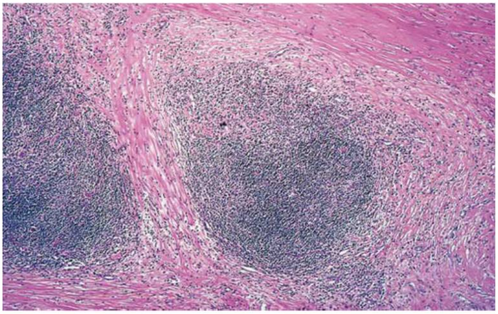


Figura 13-25 Linfoma de Hodgkin de tipo esclerosis nodular. La imagen de bajo aumento muestra bandas bien definidas de colágeno acelular rosa que subdividen el tumor en nódulos. (Por cortesía del Dr. Robert W. McKenna, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, Tex.)

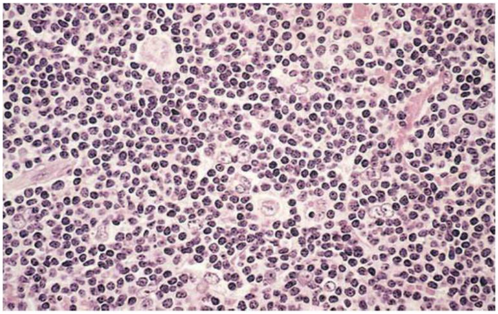


Figura 13-26 Linfoma de Hodgkin de tipo celularidad mixta. Se ve una célula de Reed-Sternberg binucleada diagnóstica rodeada por células reactivas, entre las que hay eosinófilos (citoplasma de color rojo brillante), linfocitos e histiocitos. (Por cortesía del Dr. Robert W. McKenna, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, Tex.)

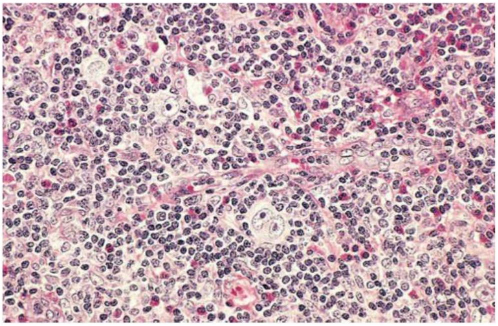


Figura 13-27 Linfoma de Hodgkin de tipo predominio linfocítico. Se ven numerosos linfocitos de aspecto maduro que rodean variantes linfohistiocíticas dispersas, grandes, de tinción más clara (células en «palomitas de maíz»). (Por cortesía del Dr. Robert W. McKenna, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, Tex.)

L-H (linfocítica e histiocítica), que tienen un núcleo multilobulado que se parece a una palomita de maíz («célula en palomita de maíz»). Los eosinófilos y células plasmáticas son normalmente escasos o ausentes.

Al contrario que las células de Reed-Sternberg que se encuentran en las formas clásicas del LH, **las variantes L-H expresan marcadores típicos de los linfocitos B del centro germinal,** como CD20 y BCL6, y son normalmente negativas para CD15 y CD30. El patrón nodular de crecimiento se debe a la presencia de folículos expandidos de linfocitos B, que están llenos de variantes L-H, y numerosos linfocitos B y células dendríticas foliculares reactivas. Los genes IgH de las variantes L-H muestran indicios de hipermutación somática continuada, una modificación que se presenta solo en los linfocitos B del centro germinal. En el 3-5% de los casos, este tipo se transforma en un tumor que se parece al linfoma difuso de linfocitos B grandes. El VEB no se asocia a este subtipo.

La mayoría de los pacientes son hombres, normalmente menores de 35 años de edad, que acuden típicamente con linfadenopatías cervicales o axilares. La afectación del mediastino y la médula ósea es rara. En algunas series, las probabilidades de recurrencia de esta forma de LH son mayores que las de los subtipos clásicos, pero el pronóstico es excelente.

Características clínicas. El LH se presenta con mayor frecuencia como una linfadenopatía indolora. Los pacientes con los tipos de esclerosis nodular o predominio linfocítico se presentan con enfermedad en estadio I-II, normalmente sin manifestaciones sistémicas. Los pacientes con enfermedad diseminada (estadios III-IV) o con los subtipos de celularidad mixta o depleción linfocítica se presentan más a menudo con síntomas constitucionales, como fiebre, sudores nocturnos y pérdida de peso. En la mayoría de los casos se observa ausencia de respuesta inmunitaria cutánea (también llamada anergia), resultante de la depresión de la inmunidad celular. La mezcla de factores liberados de las células de Reed-Sternberg (v. fig. 13-28) suprime la respuesta inmunitaria T_H1 y contribuye a la alteración inmunitaria.

La diseminación del LH sigue un patrón claro: primero la enfermedad ganglionar, luego la enfermedad esplénica, la enfermedad hepática y, por último, la afectación de la médula y otros tejidos. La estadificación consiste en exploración física, estudio radiológico del abdomen, pelvis y tórax, y biopsia de médula ósea (tabla 13-9). Con los protocolos actuales

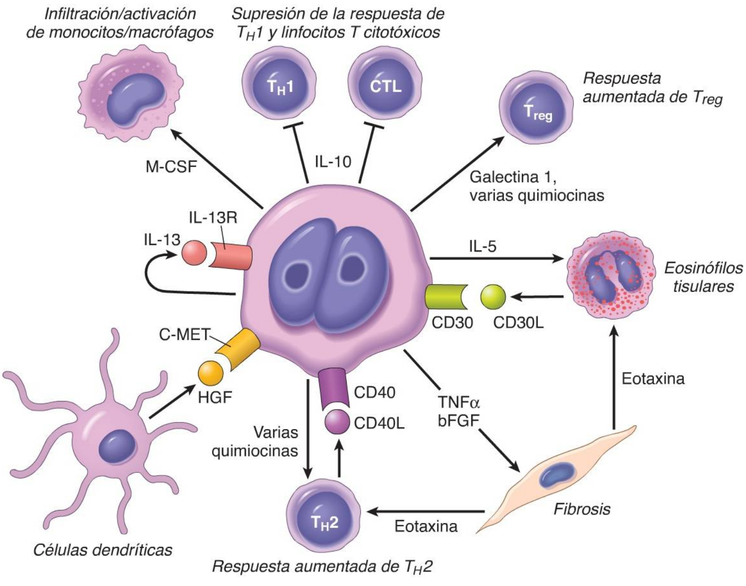


Figura 13-28 Señales propuestas que median en la interacción entre las células de Reed-Sternberg y las células normales circundantes en las formas clásicas del linfoma de Hodgkin. bFGF, factor de crecimiento de fibroblastos básico; CD30L, ligando de CD30; CTL, linfocito T citotóxico $CD8^+$; HGF, factor de crecimiento de hepatocitos (se une al receptor c-MET); M-CSF, factor estimulante de colonias de monocitos; TGF-β, factor de crecimiento transformante β; TNF-α, factor de necrosis tumoral α; T_H1 y T_H2, subgrupos de linfocitos T colaboradores $CD4^+$; T_{reg}, linfocito T regulador.

Tabla 13-9 Estadificación clínica del linfoma de Hodgkin y del linfoma no hodgkiniano (clasificación de Ann Arbor)

Estadio	Distribución de la enfermedad
I	Afectación de una única región de ganglios linfáticos (I) o un único órgano o región extralinfática (IE)
II	Afectación de dos o más regiones de ganglios linfáticos al mismo lado del diafragma, solamente (II), o afectación localizada de un órgano o región extralinfática (IIE)
III	Afectación de regiones del ganglio linfático a ambos lados del diafragma sin (III) o con (IIIE) afectación localizada de un órgano o región extralinfática
IV	Afectación difusa de uno o más órganos o regiones extralinfáticas con o sin afectación linfática
A su vez, todos los estadios se dividen según la ausencia (A) o presencia (B) de los siguientes síntomas: fiebre no explicada, sudores nocturnos profusos y/o pérdida de peso no explicada mayor del 10% del peso normal del cuerpo.	

Datos tomados de Carbone PT, et al.: Symposium (Ann Arbor): Staging in Hodgkin's disease. *Cancer Res* 31:1707, 1971.

de tratamiento, la variable pronóstica más importante es el estadio tumoral más que el tipo histológico. La tasa de curación en los estadios I y IIA se acerca al 90%. Incluso en la enfermedad avanzada (estadios IVA y IVB), la supervivencia sin enfermedad a 5 años es del 60-70%.

El LH localizado en estadios precoces puede curarse con radioterapia del campo afectado y, ciertamente, la curación de esos pacientes fue una de las primeras historias de éxito en oncología. No obstante, posteriormente se detectó que los supervivientes tratados a largo plazo con radioterapia tenían una incidencia muy superior de ciertas neoplasias malignas, como cáncer de pulmón, mama y melanoma. Los pacientes tratados con los regímenes quimioterapéuticos iniciales, que contenían fármacos alquilantes, también presentaban una incidencia elevada de tumores secundarios, especialmente leucemia mieloide aguda. Estos instructivos resultados promovieron el desarrollo de los regímenes terapéuticos actuales, que minimizan el uso de radioterapia y emplean fármacos quimioterapéuticos menos genotóxicos; como resultado, la incidencia de tumores secundarios parece haberse reducido notablemente, sin pérdida de la eficacia terapéutica. Los anticuerpos anti-CD30 han logrado respuestas excelentes en pacientes con enfermedad resistente a los tratamientos convencionales, y representan un tratamiento dirigido prometedor.

CONCEPTOS CLAVE

Linfoma de Hodgkin

- Tumor infrecuente compuesto en su mayor parte por linfocitos reactivos, macrófagos, eosinófilos, células plasmáticas y células del estroma, mezclados con células tumorales gigantes muy escasas llamadas células de Reed-Sternberg, y variantes.
- Dos grandes tipos, clásico (con varios subtipos) y de predominio linfocítico, que se diferencian por la morfología y el inmunofenotipo.
- Las células de Reed-Sternberg de los tipos clásicos producen múltiples citocinas y quimiocinas que afectan a la respuesta del anfitrión, y esta, a su vez, fabrica factores que sostienen el crecimiento de las células tumorales.
- Las formas clásicas se asocian a menudo a mutaciones adquiridas que activan el factor de transcripción NF-κB y a infección por el VEB.
- El tipo de predominio linfocítico expresa marcadores de linfocitos B y no se asocia al VEB.

Neoplasias mieloides

La característica común a este grupo heterogéneo de neoplasias es el origen en las células progenitoras hematopoyéticas. Estas enfermedades afectan principalmente a la médula y, en menor grado, a los órganos hematopoyéticos secundarios (bazo, hígado y ganglios linfáticos), y normalmente se presentan con síntomas relacionados con la alteración de la hematopoyesis. Existen tres categorías generales de neoplasias mieloides:

- *Leucemias mieloides agudas,* en las cuales la acumulación de las formas mieloides inmaduras (blastos) en la médula ósea suprime la hematopoyesis normal.
- *Síndromes mielodisplásicos,* en los que la maduración defectuosa de los progenitores linfoides conduce a una hematopoyesis ineficaz, que provoca citopenias.
- *Trastornos mieloproliferativos,* en los cuales aumenta la producción de uno o más tipos de células sanguíneas.

La patogenia de las neoplasias mieloides se entiende mejor en el contexto de la hematopoyesis normal, que implica una jerarquía de células germinativas hematopoyéticas, progenitores comprometidos y otros elementos más diferenciados (v. fig. 13-1). La hematopoyesis normal se sincroniza exactamente por mecanismos homeostáticos de retroalimentación relacionados con citocinas y factores de crecimiento que modulan la producción de eritrocitos, leucocitos y plaquetas en la médula. Esos mecanismos sufren alteraciones por la afectación medular en las neoplasias mieloides, que se «escapan» de los controles homeostáticos normales, y suprimen la función de las células germinativas residuales normales. Las manifestaciones particulares de las diferentes neoplasias mieloides dependen de:

- *La posición de la célula transformada en la jerarquía de los progenitores* (p. ej., una célula germinativa hematopoyética pluripotente frente a un progenitor más comprometido).
- *El efecto de los episodios transformadores en la diferenciación,* que pueden inhibirse, desviarse o alterarse como consecuencia de mutaciones oncógenas particulares.

Dado que todas las neoplasias mieloides se originan en progenitores hematopoyéticos transformados, no resulta sorprendente que las divisiones entre esas neoplasias sean borrosas en ocasiones. Las neoplasias mieloides, como otros procesos malignos, tienden a evolucionar en el tiempo hasta formas más agresivas de enfermedad. En particular, los síndromes mielodisplásicos y los trastornos mieloproliferativos se «transforman» en LMA. En uno de los trastornos mieloproliferativos más importantes, la leucemia mieloide crónica (LMC), también se observa la transformación a leucemia linfoblástica aguda, lo que indicaría que se origina en una célula germinativa hematopoyética pluripotente transformada.

Leucemia mieloide aguda

La leucemia mieloide aguda (LMA) es un tumor de progenitores hematopoyéticos causado por mutaciones oncógenas adquiridas que impiden la diferenciación y provocan la acumulación de blastos mieloides inmaduros en la médula. La sustitución de la médula por blastos produce insuficiencia medular y complicaciones asociadas a anemia, trombocitopenia y neutropenia. La LMA se presenta en todas las edades, pero la incidencia aumenta a lo largo de la vida, alcanzando su máximo a partir de los 60 años de edad. Cada año se presentan 13.000 casos nuevos en EE. UU.

Tabla 13-10 Principales subtipos de LMA según la clasificación de la OMS

Clase	Pronóstico	Morfología/comentarios
I. LMA con aberraciones genéticas		
LMA con t(8;21)(q22;q22); gen de fusión *RUNX1/ETO*	Favorable	Todo el intervalo de maduración mielocítica; los cuerpos de Auer se ven con facilidad; gránulos citoplásmicos anómalos
LMA con inv(16)(p13;q22); gen de fusión *CBFB/MYH11*	Favorable	Diferenciación mielocítica y monocítica; precursores eosinófilos anómalos con gránulos basófilos anómalos
LMA con t(15;17)(q22;11-12); gen de fusión *RARA/PML*	Intermedio	Numerosos cuerpos de Auer, a menudo en haces dentro de los progranulocitos aislados; gránulos primarios normalmente muy prominentes (subtipo M3), pero poco notorios en la variante microgranular; alta incidencia de CID
LMA con t(11q23;v); diversos genes de fusión *MLL*	Malo	Normalmente, cierto grado de diferenciación monocítica
LMA con citogenética normal y *NPM* mutado	Favorable	Detectado por tinción inmunohistoquímica para NPM
II. LMA con características de tipo SMD		
Con SMD previo	Malo	Diagnóstico basado en la historia clínica
LMA con displasia multiestirpe	Malo	Células en maduración con características displásicas típicas de SMD
LMA con aberraciones citogenéticas de tipo SMD	Malo	Se asocia a aberraciones 5q-, 7q-, 20q-
III. LMA, relacionada con el tratamiento	Muy malo	Si después del tratamiento alquilante o radioterapia, período de latencia de 2-8 años, aberraciones citogenéticas de tipo SMD (es decir, 5q-, 7q-); si después de un inhibidor de la topoisomerasa II (como etopósido), latencia de 1-3 años, translocaciones que afectan al *MLL* (11q23)
IV. LMA, sin otra especificación		
LMA, mínimamente diferenciada	Intermedio	Negativo para mieloperoxidasa; antígenos mieloides detectados en los blastos mediante citometría de flujo
LMA sin maduración	Intermedio	$>$ 3% de blastos positivos para mieloperoxidasa
LMA con maduración mielocítica	Intermedio	Intervalo completo de maduración mielocítica
LMA con maduración mielomonocítica	Intermedio	Diferenciación mielocítica y monocítica
LMA con maduración monocítica	Intermedio	Monoblastos y promonocitos inespecíficos esterasa positivos predominan en la médula; se pueden encontrar monoblastos o monocitos maduros en la sangre
LMA con maduración eritroide	Intermedio	Subtipo eritroide/mieloide definido por $>$ 50% de precursores eritroides displásicos en maduración y $>$ 20% de mieloblastos; subtipo eritroide puro definido por $>$ 80% de precursores eritroides sin mieloblastos
LMA con maduración megacariocítica	Intermedio	Predominio de blastos de estirpe megacariocítica; detectados con anticuerpos frente a marcadores específicos de megacariocitos (GPIIb/IIIa o vWF); a menudo se asocia a fibrosis medular; LMA más frecuente en el síndrome de Down

CID, coagulación intravascular diseminada; LMA, leucemia mieloide aguda; NPM, nucleofosmina; SMD, mielodisplasia; vWF, factor de von Willebrand.

Clasificación. La LMA es una entidad heterogénea, lo que reflejaría la complejidad de la diferenciación de la célula mieloide. En la clasificación actual de la OMS, la LMA se subdivide en cuatro categorías (tabla 13-10). En la primera se incluyen las formas de LMA que se asocian a aberraciones genéticas concretas; estas son importantes porque se correlacionan con el pronóstico y orientan el tratamiento. También se incluyen las categorías de la LMA que surgen después de un trastorno mielodisplásico (SMD) o con características similares, y la LMA relacionada con el tratamiento. Las LMA de esas dos categorías presentan características genéticas diferentes y responden mal al tratamiento. En una cuarta categoría «cajón de sastre» se incluyen las LMA que carecen de cualquiera de esas características. La LMA se divide en subtipos basados en el grado de diferenciación y en la estirpe de los blastos leucémicos. Dado el papel cada vez mayor de las características citogenéticas y moleculares para orientar el tratamiento, un nuevo cambio hacia la clasificación genética de la LMA es tanto inevitable como deseable.

Patogenia. **Muchas de las aberraciones genéticas observadas con mucha frecuencia en la LMA alteran genes que codifican factores de transcripción necesarios para la diferenciación mieloide normal.** Por ejemplo, los dos reordenamientos cromosómicos más frecuentes, t(8;21) e inv(16), alteran los genes *RUNX1* y *CBFB*, respectivamente. Estos dos genes codifican polipéptidos que se unen entre sí para formar el factor de transcripción RUNX1/CBF1β, necesario para la hematopoyesis normal. La t(8;21) y la inv(16) crean genes quiméricos codificantes de proteínas de fusión que interfieren en la función de RUNX1/CBF1β y bloquean la maduración de las células mieloides. Sin embargo, los experimentos en modelos de ratones indican que las lesiones genéticas que se limitan a bloquear la maduración de los progenitores mieloides no son suficientes para causar LMA. Por tanto, otras modificaciones genéticas (descritas a continuación) también serían esenciales.

Cada vez hay más indicios de que las mutaciones que conducen a la activación de vías de señalización de factores de crecimiento colaboran con las aberraciones de factores de transcripción para producir LMA. Un ejemplo se encuentra en la LMA con la t(15;17), la leucemia promielocítica aguda. La t(15;17) crea otro gen de fusión distinto que codifica una proteína quimérica compuesta por el receptor α del ácido retinoico (RARα) fusionado con una porción de una proteína denominada PML (por el tumor). Como se describió en el capítulo 7, esta proteína de fusión interfiere en la diferenciación terminal de los granulocitos, efecto que es posible contrarrestar mediante el tratamiento con ácido transretinoico y trióxido de arsénico. Sin embargo, la expresión de la proteína de fusión PML-RARα en las células de médula ósea de rato-

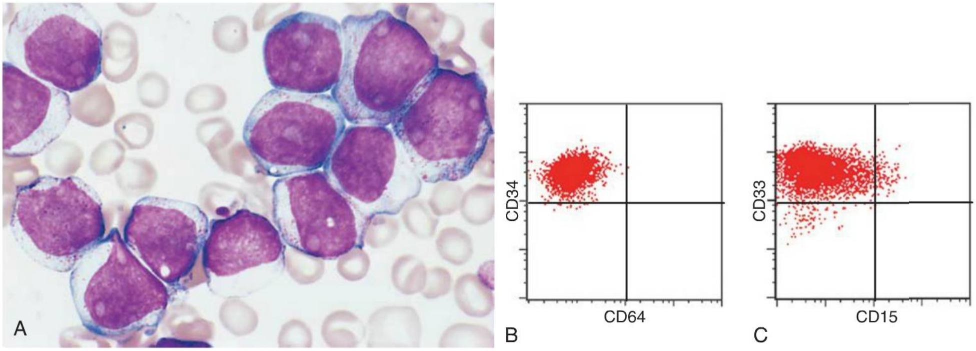


Figura 13-29 **A.** Leucemia mieloide aguda sin maduración (subtipo FAB M1). Los mieloblastos tienen una cromatina nuclear delicada, nucléolos prominentes y gránulos azurófilos finos en el citoplasma. **B.** En la citometría de flujo, los blastos mieloides, representados por los puntos rojos, expresan CD34, un marcador de células pluripotentes germinativas, pero no expresan CD64, un marcador de células mieloides maduras. **C.** Los mismos blastos mieloides expresan CD33, un marcador de células mieloides inmaduras, y una subpoblación expresa CD15, un marcador de células mieloides más maduras. Por tanto, esos blastos son células mieloides que muestran una maduración limitada. (**A,** por cortesía del Dr. Robert W. McKenna Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, Tex; **B** y **C,** por cortesía del Dr. Louis Picker, Oregon Health Science Center, Portland, Ore.)

nes produce la enfermedad solo en ratones de bastante edad, lo que sugiere que la PML-RARα no es suficiente. Ciertamente, las LMA con la t(15;17) (subtipo conocido como leucemia promielocítica aguda) también tienen con frecuencia mutaciones activadoras de FLT3, un receptor tirosina cinasa que transmite señales que remedan la señalización normal de los factores de crecimiento, aumentando así la proliferación y supervivencia celular. Como cabría esperar, la combinación de PML-RARα y FLT3 activada es un potente inductor de LMA en ratones. Otras observaciones similares en LMA humana y en modelos de ratones indican que la activación aberrante de las vías de señalización de los factores de crecimiento es una característica frecuente de la LMA.

La secuenciación profunda de genomas de LMA también ha revelado mutaciones inesperadamente frecuentes de factores que afectan al estado del «epigenoma», indicando que las alteraciones epigenéticas son muy importantes en la LMA. La expresión génica está regulada por dos tipos de modificaciones epigenéticas, metilación del ADN y modificaciones postraducción de histonas (p. ej., acetilación, metilación, fosforilación). Algunos de los genes mutados con más frecuencia en la LMA codifican factores que influyen en la metilación del ADN o las modificaciones de histonas. Otro 15% más de tumores tiene mutaciones de genes que codifican componentes del complejo de la cohesina, proteínas que regulan la estructura tridimensional de la cromatina. Aún no se ha determinado el mecanismo exacto por el que esas mutaciones contribuyen al desarrollo de LMA, y actualmente esta es un área de investigación «caliente».

MORFOLOGÍA

El diagnóstico de LMA se basa en la presencia de al menos un 20% de blastos mieloides en la médula ósea. Se reconocen varios tipos de blastos mieloides, y en algunos tumores puede detectarse más de un tipo de blastos, o blastos con características híbridas. Los **mieloblastos** tienen una cromatina nuclear delicada, entre dos y cuatro nucléolos y un citoplasma más voluminoso que los linfoblastos (fig. 13-29*A*). El citoplasma contiene gránulos azurófilos finos peroxidasa-positivos. Los **cuerpos de Auer,** gránulos azurófilos aciculares distintivos, están presentes en muchos casos y son particularmente

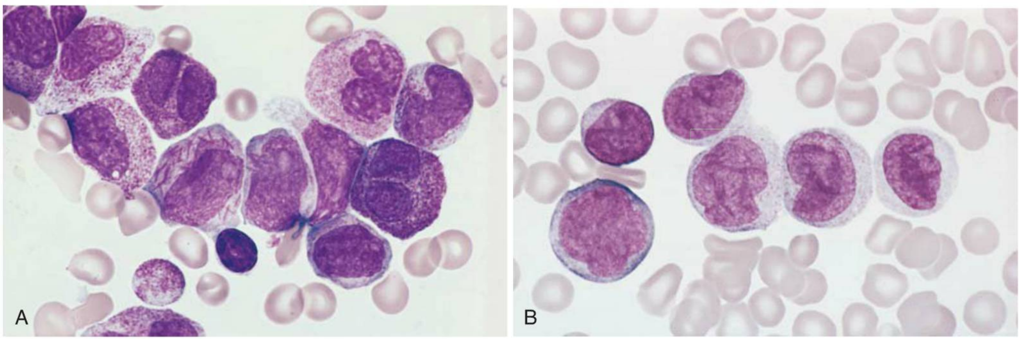


Figura 13-30 Subtipos de leucemia mieloide aguda. **A.** Leucemia promielocítica aguda con t(15;17) (subtipo FAB M3). El aspirado de médula ósea muestra promielocitos neoplásicos con gránulos azurófilos anormalmente groseros y numerosos. Otros signos característicos son la presencia de varias células con núcleos bilobulados y una célula en el centro del campo que contiene múltiples cuerpos de Auer aciculares. **B.** Leucemia mieloide aguda con diferenciación monocítica (subtipo FAB M5b). En el frotis periférico se observan un monoblasto y cinco promonocitos con membranas nucleares plegadas. (Por cortesía del Dr. Robert W. McKenna, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, Tex.)

numerosos en la LMA con t(15;17) (leucemia promielocítica aguda) (fig. 13-30*A*). Los **monoblastos** (fig. 13-30*B*) tienen núcleos plegados o lobulados, carecen de cuerpos de Auer y su reacción esterasa-positiva es inespecífica. En algunas LMA, los blastos muestran diferenciación megacariocítica, que se acompaña a menudo por fibrosis medular causada por la liberación de citocinas fibrogénicas. Más raramente, los blastos de la LMA muestran diferenciación eritroide.

El número de células leucémicas en sangre es muy variable. Los blastos pueden ser mayores de 100.000/mm^3, pero son menores de 10.000/mm^3 en el 50% de los casos. **En ocasiones, los blastos están totalmente ausentes de la sangre (leucemia aleucémica),** motivo por el cual el estudio de la médula ósea es esencial para excluir la leucemia aguda en pacientes pancitopénicos.

Inmunofenotipo. Puede ser difícil distinguir morfológicamente los mieloblastos y los linfoblastos, por lo que el diagnóstico de LMA se confirma realizando tinciones específicas para los antígenos mieloides correspondientes (v. fig. 13-29*B, C*).

Citogenética. El análisis citogenético tiene un papel central en la clasificación de las LMA. Se detectan aberraciones cariotípicas en el 50-70% de los casos con las técnicas estándar, y en el 90% utilizando bandas especiales de alta resolución. En concreto, algunas anomalías cromosómicas se correlacionan con un cuadro clínico determinado. Las LMA que surgen *de novo* en adultos más jóvenes se asocian a translocaciones cromosómicas equilibradas, en particular t(8;21), inv(16) y t(15;17). Por el contrario, las que aparecen después de un trastorno mielodisplásico o de la exposición a agentes que dañan el ADN (como la quimioterapia o la radioterapia) presentan deleciones o monosomías que afectan a los cromosomas 5 y 7, y normalmente carecen de translocaciones cromosómicas. La excepción a esta regla es la LMA que aparece después del tratamiento inhibidores de la topoisomerasa II, que se asocia sobre todo a translocaciones que implican el gen *MLL* en el cromosoma 11q23. La LMA de la tercera edad también se asocia más a aberraciones «malas», como deleciones de los cromosomas 5q y 7q.

Características clínicas. La mayoría de los pacientes acude en semanas o pocos meses tras el inicio de síntomas relacionados con la *anemia,* la *neutropenia* y la *trombocitopenia,* principalmente cansancio, fiebre y hemorragias mucosas y cutáneas espontáneas. Recordará que esos resultados son muy similares a los producidos por la LLA. La trombocitopenia da lugar a una diátesis hemorrágica, que a menudo es prominente. Son comunes las petequias y equimosis cutáneas, las hemorragias serosas en los recubrimientos de las cavidades corporales y las hemorragias viscerales y mucosas en las encías y aparato urinario. Los factores procoagulantes y fibrinolíticos liberados por las células leucémicas, en especial en la LMA con t(15;17), exacerban la tendencia hemorrágica. Las infecciones son frecuentes, en particular en la cavidad oral, piel, pulmones, riñones, vejiga de la orina y colon, y se deben a menudo a gérmenes oportunistas, como hongos, *Pseudomonas* y comensales.

Los signos y síntomas relacionados con la afectación de tejidos ajenos a la médula son menos llamativos en la LMA que en la LLA, pero los tumores con diferenciación monocítica infiltran la piel (piel leucémica) y las encías, lo que parece reflejar la tendencia normal de los monocitos a extravasar los tejidos. La diseminación en el sistema nervioso central es menos frecuente que en la LLA. La LMA se presenta en ocasiones como una masa localizada en partes blandas que ha recibido nombres como mieloblastoma, sarcoma granulocítico o cloroma. Sin el tratamiento sistémico, esos tumores progresarán inevitablemente a una LMA florida.

Pronóstico. La LMA es por lo general una enfermedad de tratamiento difícil; cerca del 60% de los pacientes consigue la remisión completa con quimioterapia, pero solo el 15-30% permanece libre de enfermedad durante 5 años. No obstante, el pronóstico es muy variable según el subtipo molecular. Con el tratamiento dirigido mediante ácido transretinoico y sales de arsénico (descrito en el capítulo 7), las LMA con t(15;17) tienen actualmente el mejor pronóstico de todos los tipos, ya que se curan en más del 80% de los pacientes. Las LMA con t(8;21) o inv(16) presentan un pronóstico relativamente bueno con quimioterapia convencional, especialmente en ausencia de mutaciones de *KIT*. Por el contrario, el pronóstico es sombrío para las LMA posteriores a SMD o tratamiento genotóxico, y las que aparecen en adultos de mayor edad, posiblemente porque en estos casos la enfermedad aparece sobre una base de daño o depleción de células madre hematopoyéticas. Estas formas «de alto riesgo» de LMA (así como las recaídas de LMA de cualquier tipo) se tratan con trasplante de células madre hematopoyéticas siempre que sea posible.

La secuenciación de los genomas de LMA ha revelado recientemente nuevos factores moleculares predictivos del pronóstico. Está claro que la información adquirida gracias a la secuenciación del ADN será cada vez más importante a la hora de seleccionar el tratamiento y estratificar a los pacientes en los estudios clínicos de nuevas armas terapéuticas, como fármacos dirigidos al epigenoma tumoral.

Síndromes mielodisplásicos

El término «síndrome mielodisplásico» (SMD) se refiere a un grupo de trastornos de la célula germinativa clonal que se caracteriza por defectos de la maduración que se asocian a hematopoyesis ineficaz y a un riesgo alto de transformación a LMA. En el SMD, la médula ósea es reemplazada total o parcialmente por la progenie clonal de una célula pluripotente germinativa neoplásica que retiene la capacidad de diferenciarse, pero de forma ineficaz y desorganizada. Esas células anormales quedan dentro de la médula ósea y, por tanto, los pacientes tienen citopenias en sangre periférica.

Los SMD pueden ser primarios (idiopáticos) o secundarios a un fármaco genotóxico o radioterapia (SMD-t) previos. Los SMD-t aparecen entre 2 y 8 años después de la exposición genotóxica. Todas las formas de SMD pueden transformar la LMA, pero la transformación se produce con una mayor frecuencia y más rápidamente en el SMD-t. Aunque se ven cambios morfológicos característicos en la médula y sangre periférica, el diagnóstico requiere establecer la correlación con otras pruebas de laboratorio. El análisis citogenético es particularmente útil, ya que a menudo se observan algunas aberraciones cromosómicas (como se comenta más adelante).

Patogenia. Apenas se conoce la patogenia de los SMD, pero la reciente secuenciación profunda de genomas de SMD ha aportado nuevos conocimientos importantes, al identificar varios genes mutados con frecuencia. Estos genes pueden agruparse en tres categorías funcionales principales:

- *Factores epigenéticos.* A menudo se observan mutaciones que afectan a muchos de los mismos factores epigenéticos mutados en la LMA, incluidos factores que regulan la metilación del ADN y la modificación de las histonas; así pues, al igual que en la LMA, la desregulación del epigenoma parece ser importante en la génesis de los SMD.

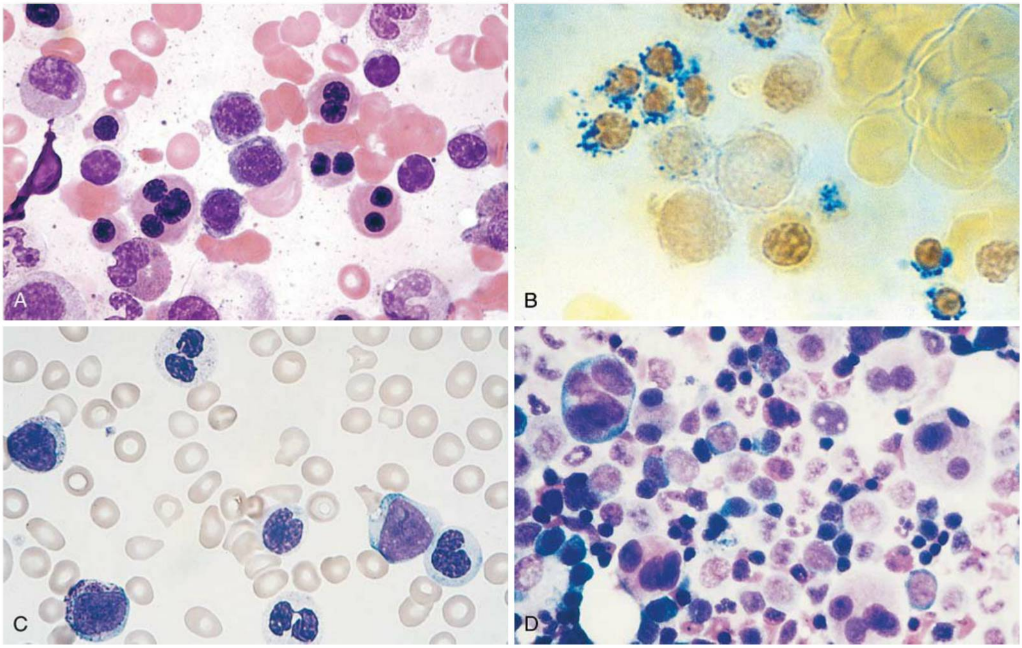


Figura 13-31 Mielodisplasia. Se muestran las formas características de la displasia. **A.** Progenitores eritrocíticos nucleados, con núcleos multilobulados o múltiples. **B.** Sideroblastos en anillo, progenitores eritroides con mitocondrias cargadas de hierro que se ven como gránulos perinucleares azules (tinción con azul de Prusia). **C.** En la parte superior e inferior de este campo se observan seudocélulas Pelger-Hüet, neutrófilos con solo dos lóbulos nucleares en lugar de los tres o cuatro normales. **D.** Megacariocitos con múltiples núcleos en lugar del núcleo único multilobulado normal. (**A, B** y **D,** aspirados medulares; **C,** frotis de sangre periférica.)

- *Factores de procesamiento del ARN.* Un subgrupo de tumores tiene mutaciones que afectan a los componentes del extremo 3′ de la maquinaria de procesamiento del ARN. Aún no conocemos el impacto de estas mutaciones sobre el procesamiento del ARN y otras funciones nucleares.
- *Factores de transcripción.* Estas mutaciones afectan a factores de transcripción necesarios para la mielopoyesis normal, y quizá contribuyan a la diferenciación alterada que caracteriza a los SMD.

Además, cerca del 10% de los casos de SMD tienen mutaciones con pérdida de función en el gen supresor de tumores *TP53,* que se correlacionan con la presencia de un cariotipo complejo y una evolución clínica especialmente mala. El SMD primario y el SMD-t se asocian a anomalías cromosómicas recurrentes similares, como monosomías 5 y 7, deleciones de 5q, 7q y 20q, y trisomía 8.

Al igual que sucede con la aneuploidía en otros cánceres, no sabemos cómo estas aberraciones contribuyen a los SMD. Una idea con cierto respaldo experimental es que la ganancia o pérdida de copias únicas de genes clave es suficiente para dar a las células una ventaja en el crecimiento, y que la aneuploidía es una forma de llegar a ese resultado. Por ejemplo, un aumento discreto de la terrible oncoproteína MYC basta para estimular el crecimiento celular. Hay que destacar que el gen *MYC* está situado en el cromosoma 8, y la trisomía 8 es una de las formas más frecuentes de aneuploidía en un gran grupo de tumores mieloides. Del mismo modo, la región que se pierde con frecuencia en el cromosoma 5q contiene un gen codificante de la proteína ribosómica RPS14. En modelos experimentales, la pérdida de una copia de la RPS14 produce eritropoyesis ineficaz, una de las características distintivas de los SMD.

MORFOLOGÍA

Aunque la médula es hipercelular en el momento del diagnóstico, a veces es normocelular o, más raramente, hipocelular. El signo más característico es la alteración (displásica) de la diferenciación de las estirpes eritroides, granulocíticas, monocíticas y megacariocíticas en grados variables (fig. 13-31). En la serie eritroide, las anomalías más frecuentes son los **sideroblastos en anillo,** eritroblastos con mitocondrias cargadas de hierro, que se observa en forma de gránulos perinucleares teñidos con azul de Prusia en aspirados o biopsias, **maduración megaloblastoide,** que se parece a la que se observa en la deficiencia de vitamina B_{12} y folatos (v. capítulo 14), y **anomalías de la gemación nuclear,** que se reconoce como núcleos de perfiles anormales, a menudo poliploides. Los neutrófilos contienen un menor número de gránulos secundarios, granulaciones tóxicas o cuerpos de Döhle. Asimismo, es frecuente observar **seudocélulas Pelger-Hüet,** neutrófilos que tienen solamente dos lóbulos nucleares, y en ocasiones se ven neutrófilos que carecen completamente de la segmentación nuclear. Los megacariocitos con lóbulos nucleares simples o núcleos múltiples independientes **(megacariocitos *pawn ball*)** también son característicos. Los **blastos mieloides** pueden estar elevados, pero suponen menos del 20% de la celularidad medular global. La sangre contiene seudocélulas Pelger-Hüet, plaquetas gigantes, macrocitos y poiquilocitos, acompañados por una monocitosis relativa o absoluta. Los blastos mieloides suponen menos del 10% de los leucocitos en sangre.

Tabla 13-11 Mutaciones de la tirosina cinasa en los trastornos mieloproliferativos

Trastorno	Mutación	Frecuencia*	Consecuencias†
Leucemia mieloide crónica	Gen de fusión *BCR-ABL*	100%	Activación de la cinasa constitutiva ABL‡
Policitemia vera	Mutaciones puntuales *JAK2*	> 95%	Activación de la cinasa constitutiva JAK2
Trombocitemia esencial	Mutaciones puntuales *JAK2* Mutaciones puntuales *MPL*	50-60% 5-10%	Activación de la cinasa constitutiva JAK2 Activación de la cinasa constitutiva MPL
Mielofibrosis primaria	Mutaciones puntuales *JAK2* Mutaciones puntuales *MPL*	50-60% 5-10%	Activación de la cinasa constitutiva JAK2 Activación de la cinasa constitutiva MPL
Mastocitosis sistémica	Mutaciones puntuales *KIT*	> 90%	Activación de la cinasa constitutiva KIT
Leucemia eosinófila crónica§	Gen de fusión *FIP1L1-PDGFRA* Gen de fusión *PDE4DIP-PDGFRB*	Frecuente Raro	Activación de la cinasa constitutiva PDGFRα Activación de la cinasa constitutiva PDGFRβ‡
Leucemia de células germinativas‖	Varios genes de fusión *FGFR1*	100%	Activación de la cinasa constitutiva FGFR1¶

*Se refiere a la frecuencia dentro de una categoría diagnóstica.
†Todos estimulan señales de procrecimiento y supervivencia independientes del ligando.
‡Responde al tratamiento con imatinib.
§Se asocia a endocarditis de Löffler (v. capítulo 12).
‖Raro trastorno que se origina en células pluripotentes germinativas hematopoyéticas; se presenta con un trastorno mieloproliferativo concomitante y leucemia/linfoma linfoblástico.
¶Responde al tratamiento con PKC412.

Características clínicas. El SMD primario es predominantemente una enfermedad de la tercera edad. La edad media de inicio es de 70 años. Hasta en la mitad de los casos se descubre accidentalmente en un análisis de sangre rutinario. Cuando es sintomático, se presenta con debilidad, infecciones y hemorragias, todas ellas debidas a pancitopenia.

En la clasificación de la OMS, los SMD primarios se dividen en 8 grupos según sus características morfológicas y citogenéticas; su descripción detallada queda fuera del objetivo de este capítulo. Se ha desarrollado un sistema de puntuaciones pronósticas que clasifica a los pacientes en 5 grandes grupos con implicación pronóstica. En síntesis, recuentos mayores de blastos y citopenias más graves predicen (lógicamente) un peor pronóstico, además de la presencia de múltiples anomalías cromosómicas clonales.

La mediana de supervivencia de la SMD primaria va de 9 a 29 meses, pero algunos sujetos del grupo de buen pronóstico pueden vivir 5 años o más. En conjunto, la progresión a LMA se produce en el 10-40% de los sujetos y normalmente se acompaña de la aparición de otras anomalías citogenéticas. Los pacientes sucumben a las complicaciones de la trombocitopenia (hemorragia) y la neutropenia (infección). El desenlace es aún más sombrío en el SMD-t, que tiene una mediana de supervivencia de solo 4-8 meses. En el SMD-t, las citopenias tienden a ser más intensas y la progresión a LMA es rápida.

Las opciones terapéuticas son bastante limitadas. En los pacientes más jóvenes, el trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas conlleva la esperanza de reconstitución de la hematopoyesis normal y posible curación. Los pacientes ancianos con SMD reciben un tratamiento de soporte con antibióticos y transfusiones de hemoderivados. Los fármacos del grupo de la talidomida (v. anteriormente en el apartado sobre el mieloma) y los inhibidores de la metilación del ADN mejoran la eficacia de la hematopoyesis y los recuentos en sangre periférica en un subgrupo de pacientes. La presencia de 5q- aislado se correlaciona con respuesta hematológica a los fármacos del grupo de la talidomida, pero la respuesta a los inhibidores de la metilación del ADN aún no es predecible.

Trastornos mieloproliferativos

La característica patogénica común de los trastornos mieloproliferativos es la presencia de tirosina cinasas mutadas constitutivamente activadas y otras aberraciones adquiridas en vías de señalización que conducen a la independencia de los factores de crecimiento. Los factores de crecimiento hematopoyéticos actúan como progenitores normales, uniéndose a los receptores de superficie y activando las tirosina cinasas que a su vez activan las vías que favorecen el crecimiento y la supervivencia (v. capítulo 7). Las tirosina cinasas mutadas que se encuentran en los trastornos mieloproliferativos evitan los controles normales y conducen a la proliferación y supervivencia de los progenitores medulares con independencia de los factores de crecimiento. Como las mutaciones de la tirosina cinasa que subyacen en varios trastornos mieloproliferativos no deterioran la diferenciación, la consecuencia más frecuente es el incremento de la producción de uno o más elementos sanguíneos maduros. La mayoría de los trastornos mieloproliferativos se origina en progenitores mieloides multipotentes, mientras que otros surgen de células pluripotentes germinativas que dan lugar a células linfoides y mieloides.

Existe un grado considerable de superposición clínica y morfológica entre los trastornos mieloproliferativos. Las características comunes son:

- *Aumento del estímulo proliferativo* en la médula ósea.
- Alojamiento de las células neoplásicas germinativas en los órganos hematopoyéticos secundarios, produciendo *hematopoyesis extramedular*.
- Transformación variable a la fase de gasto, caracterizada por *fibrosis medular* y *citopenias* en sangre periférica.
- Transformación variable a *leucemia aguda.*

Algunos síndromes mieloproliferativos se asocian especialmente a mutaciones activadoras de tirosina cinasas específicas. Este dato y la disponibilidad de inhibidores de cinasa han aumentado la importancia de los estudios moleculares de las mutaciones tirosina cinasa, tanto para fines diagnósticos como para la selección del tratamiento. Nuestro comentario se limitará a los trastornos mieloproliferativos más frecuentes, que se clasifican según criterios clínicos, analíticos y moleculares. La mastocitosis sistémica, un trastorno mieloproliferativo bien conocido que se asocia a mutaciones de la tirosina cinasa c-KIT, se comenta al hablar de los trastornos de la piel (v. capítulo 25). La asociación de varios trastornos mieloproliferativos con mutaciones tirosina cinasa específicas (incluidos trastornos raros que no se comentan aquí) se resume en la tabla 13-11.

Leucemia mieloide crónica

La leucemia mieloide crónica (LMC) se distingue de otros trastornos mieloproliferativos por la presencia de un gen

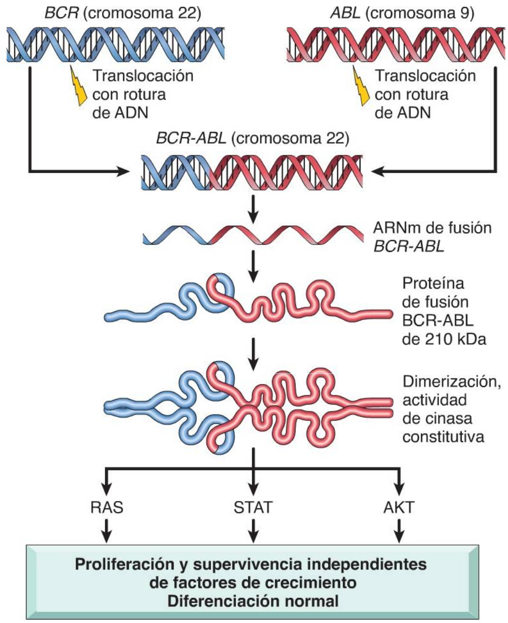


Figura 13-32 Patogenia de la leucemia mieloide crónica. La rotura y la unión de *BCR* y *ABL* crean un gen de fusión *BCR-ABL* quimérico que codifica una tirosina cinasa BCR-ABL constitutivamente activa, que activa múltiples vías descendentes que dirigen la proliferación y la supervivencia de los progenitores de la médula ósea independientemente de los factores de crecimiento. Como la proteína BCR-ABL no interfiere en la diferenciación, el resultado neto es un incremento de los elementos maduros en sangre periférica, en particular de los granulocitos y de las plaquetas.

quimérico *BCR-ABL* derivado de porciones del gen *BCR* en el cromosoma 22 y el gen *ABL* en el cromosoma 9. El gen *BCR-ABL* dirige la síntesis de una tirosina cinasa BCR-ABL constitutivamente activa (fig. 13-32), que en la LMC tiene un tamaño de 210 kDa. En más del 90% de los casos, el gen *BCR-ABL* se crea por una translocación recíproca (9;22)(q34;q11) (lo que se conoce como *cromosoma Philadelphia* [Ph]). En los casos restantes, el gen de fusión *BCR-ABL* se forma por reordenamientos citogenéticamente complejos o crípticos y debe detectarse por otros métodos, como hibridación *in situ* con fluorescencia o reacción en cadena de la polimerasa (PCR). La célula de origen es una célula germinativa hematopoyética pluripotente.

Patogenia. Las tirosina cinasas se regulan normalmente por dimerización y autofosforilación mediadas por ligandos, dando lugar a una cinasa activa capaz de fosforilar otros sustratos proteicos (v. capítulos 3 y 7). El componente BCR de la proteína BCR-ABL contiene un dominio de dimerización que se asocia consigo mismo, activando la estructura ABL de la tirosina cinasa. La cinasa ABL fosforila a su vez las proteínas que inducen la señalización a través de las mismas vías favorecedoras del crecimiento y la supervivencia que activan los factores de crecimiento hematopoyéticos, incluidas las vías RAS y JAK/STAT. Por motivos que se desconocen, el complejo BCR-ABL dirige preferentemente la proliferación de progenitores granulocíticos y megacariocíticos, y también causa la liberación anormal de formas granulocíticas inmaduras procedentes de la médula en la sangre.

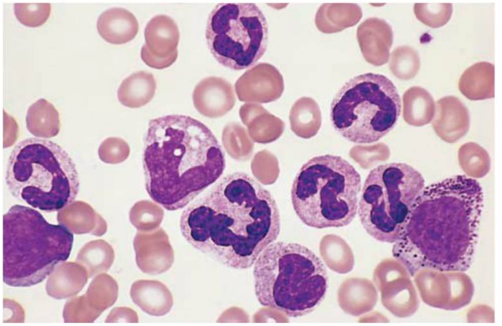


Figura 13-33 Leucemia mieloide crónica. Frotis de sangre periférica que muestra numerosos neutrófilos maduros, algunos metamielocitos y un mielocito. (Por cortesía del Dr. Robert W. McKenna, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, Tex.)

MORFOLOGÍA

La médula es intensamente **hipercelular,** debido al incremento masivo de precursores granulocíticos en fase de maduración, entre los que se incluye una elevada proporción de eosinófilos y basófilos. Los megacariocitos también están aumentados e incluyen pequeñas formas displásicas. Los progenitores eritroides están presentes en cifras normales o levemente disminuidas. Un resultado característico es la presencia de macrófagos dispersos con abundante citoplasma verde o azul con volumen reducido, que se conocen como «histiocitos mar azul». Es típico encontrar un depósito aumentado de reticulina, pero la fibrosis medular franca es rara al comienzo de la evolución. En sangre se demuestra **leucocitosis, a menudo mayor de 100.000 células/mm^3** (fig. 13-33), predominantemente a base de neutrófilos, cayados, metamielocitos, mielocitos, eosinófilos y basófilos. Los blastos suponen menos del 10% de las células circulantes. Las plaquetas también están aumentadas, mucho en ocasiones. El bazo está muy aumentado de tamaño como consecuencia de la extensa hematopoyesis extramedular (fig. 13-34) y a menudo contiene infartos en distintas etapas de evolución. La hematopoyesis extramedular también produce hepatomegalia leve y linfadenopatías.

Características clínicas. La LMC es una enfermedad principalmente de adultos, pero también se presenta en niños y adolescentes. La incidencia máxima se presenta en la quinta o sexta década de la vida. Hay 4.500 casos nuevos cada año en EE. UU.



Figura 13-34 Leucemia mieloide crónica (bazo). Bazo aumentado de tamaño (2.630 g; normal: 150-200 g) con una pulpa roja muy extendida como consecuencia de una hematopoyesis neoplásica. (Por cortesía del Dr. Daniel Jones, Department of Pathology, M.D. Anderson Cancer Center, Houston, Tex.)

El inicio es insidioso. La anemia leve o moderada y el hipermetabolismo debido al aumento del metabolismo celular provocan fatigabilidad, debilidad, pérdida de peso y anorexia. En ocasiones, el primer síntoma es una sensación de estorbo en el abdomen causada por la esplenomegalia o el inicio de un dolor agudo en el cuadrante superior izquierdo debido a un infarto esplénico. La LMC se distingue mejor de otros trastornos mieloproliferativos por la detección del gen de fusión *BCR-ABL* mediante el análisis cromosómico o PCR.

La historia natural es la progresión lenta. Incluso sin tratamiento, la mediana de supervivencia es de 3 años. Después de un período variable de 3 años como media, el 50% de los pacientes entran en una «fase acelerada» marcada por el aumento de la anemia y la trombocitopenia, acompañado por un incremento del número de basófilos en sangre. A menudo aparecen anomalías citogenéticas clonales, como trisomía 8, isocromosoma 17q o duplicación del cromosoma Ph. En un plazo de 6-12 meses, la fase acelerada termina en un cuadro que se parece a la leucemia aguda *(crisis blástica).* En el otro 50% de los pacientes, las crisis blásticas aparecen bruscamente, sin una fase acelerada. En el 70% de las crisis, los blastos son de origen mieloide (crisis blástica mieloide), mientras que en la mayoría de los casos restantes los blastos son de origen prelinfocito B (crisis blástica linfoide). Esta diferencia se toma como indicio de que la LMC se origina en la célula germinativa pluripotente con potencial tanto mieloide como linfoide.

Como hemos visto, las leucemias agudas surgen a menudo de mutaciones complementarias que afectan a un factor de transcripción y una tirosina cinasa, por lo que cabría esperar que las crisis blásticas estuvieran causadas por mutaciones adquiridas en un regulador clave de la transcripción. Esta aseveración se ha confirmado en las crisis blásticas linfoides, que en el 85% de los casos se asocian a mutaciones que interfieren en la actividad de Ikaros, un factor de transcripción que regula la diferenciación de los progenitores hematopoyéticos. En la LLA-B BCR-ABL positiva se observan los mismos tipos de mutaciones de Ikaros, lo que indica que estas dos variedades de leucemias agresivas tienen una base patogénica similar.

El conocimiento de la patogenia de la LMC ha llevado al uso de fármacos dirigidos frente a BCR-ABL. El tratamiento con inhibidores de BCR-ABL consigue remisiones hematológicas mantenidas en más del 90% de los pacientes, con efectos secundarios tolerables por lo general. Estos inhibidores reducen sustancialmente el número de células BCR-ABL positivas en la médula ósea y otras localizaciones, pero no acaban con la «célula madre» de la LMC, que persiste en un nivel bajo. Como resultado, no está claro si los inhibidores de BCR-ABL son realmente curativos. No obstante, este tipo de tratamiento dirigido controla los recuentos sanguíneos y reduce notablemente el riesgo de transformación a la fase acelerada y crisis blástica, que suponen el mayor peligro para el paciente. Podría ser que, al reducir el impulso proliferativo de los progenitores BCR-ABL positivos, estos inhibidores disminuyan la velocidad a la que estas células adquieren mutaciones que provocan la progresión de la enfermedad.

La otra gran amenaza para el paciente es la aparición de resistencia a los inhibidores de BCR-ABL de primera generación, que en cerca del 50% de los casos se debe a mutaciones en BCR-ABL y, en el resto, a mutaciones en otras cinasas. Este problema se ha superado en parte con el desarrollo de la segunda y tercera generación de inhibidores de cinasas, activos contra formas mutadas de BCR-ABL. En pacientes relativamente jóvenes, el trasplante de células hematopoyéticas realizado en la fase estable logra la curación en aproximadamente el 75% de los casos. El pronóstico es menos favorable si se ha llegado a la fase acelerada o crisis blástica, ya que el trasplante y la administración de inhibidores de BCR-ABL son menos eficaces en estos casos.

Policitemia vera

La policitemia vera se asocia a mutaciones puntuales activadoras de la tirosina cinasa JAK2. La policitemia vera (PCV) se caracteriza por el incremento de la producción medular de eritrocitos, granulocitos y plaquetas (panmielosis), pero el incremento de los eritrocitos (policitemia) es el responsable de la mayoría de los síntomas clínicos. La PCV debe distinguirse de la policitemia relativa, que es consecuencia de la hemoconcentración y de otras causas de policitemia absoluta (v. capítulo 14).

Patogenia. **La proteína JAK2 participa en la vía JAK/STAT, que se encuentra después de varios receptores de factores de crecimiento hematopoyético, incluido el receptor de eritropoyetina.** En la PCV, las células progenitoras transformadas han disminuido mucho los requisitos de eritropoyetina y de otros factores de crecimiento hematopoyéticos debido a la señalización constitutiva JAK2. En consecuencia, las concentraciones séricas de eritropoyetina de la PCV son bajas, mientras que las formas secundarias de policitemia tienen concentraciones altas de eritropoyetina. La elevación del hematocrito aumenta la viscosidad y aglutinación de la sangre. Esos factores hemodinámicos, junto con la trombocitosis y la función plaquetaria anormal, hacen que los pacientes con PCV sean propensos a presentar trombosis y hemorragias.

Más del 97% de los casos se asocian a una mutación del gen *JAK2* que da lugar a la sustitución de fenilalanina por valina en el residuo 617. En los demás casos (quizás en todos) se encuentran otras mutaciones *JAK2.* Las formas mutadas de JAK2 que se encuentran en la PCV hacen que las líneas celulares hematopoyéticas sean independientes del factor de crecimiento y, cuando se expresan en los progenitores de la médula ósea en roedores, causan un síndrome similar a la PCV que se asocia a fibrosis medular. En el 25-30% de los casos, las células tumorales contienen dos copias mutadas de *JAK2*, un genotipo que se asocia a un mayor recuento de leucocitos, una esplenomegalia más significativa, prurito sintomático y una mayor tasa de progresión hacia la fase de gasto.

El estímulo para la proliferación en la PCV (y otros trastornos mieloproliferativos asociados a mutaciones JAK2) es menor que en la LMC, que se asocia a una hipercelularidad medular, leucocitosis y esplenomegalia más pronunciadas. Presumiblemente, las señales JAK2 son cuantitativamente más débiles o cualitativamente diferentes de las producidas por BCR-ABL (v. fig. 13-32).

MORFOLOGÍA

La médula es hipercelular, pero normalmente tiene algo de grasa residual. **El incremento de los progenitores eritrocíticos es sutil y se acompaña por el incremento de precursores granulocíticos y megacariocitos.** En el diagnóstico se ve un incremento moderado o importante de las fibras de reticulina en el 10% de las médulas. La organomegalia leve es frecuente, apareciendo al comienzo de la evolución principalmente por la congestión; en esta etapa, la hematopoyesis extramedular es mínima. La sangre periférica contiene a menudo un aumento del número de basófilos y plaquetas anormalmente grandes.

Más adelante, la PCV a menudo evoluciona a una **fase de gasto,** que se caracteriza por fibrosis medular extensa que desplaza las células hematopoyéticas y se acompaña por el aumento de la hematopoyesis extramedular en el bazo e hígado, a menudo con organomegalia prominente (fig. 13-35). La transformación a LMA, con sus características típicas, se presenta en el 1% de los pacientes.

Características clínicas. La PCV es poco frecuente, con una incidencia de 1-3 casos por 100.000 habitantes y año. Su inicio es insidioso, normalmente en adultos de edad entre mediana y avanzada. La mayoría de los síntomas están relacionados con el incremento de la masa de los eritrocitos y del hematocrito. Normalmente, también se observa un aumento del volumen sanguíneo total. En conjunto, esos factores causan anomalías del flujo sanguíneo, en particular en el lado venoso de baja presión de la circulación, que se halla distendido. Los pacientes muestran plétora y cianosis por el estancamiento y desoxigenación de la sangre en los vasos periféricos. Es frecuente encontrar cefalea, mareos, hipertensión y síntomas gastrointestinales. Puede haber prurito intenso y úlcera péptica, ambos posiblemente como consecuencia de la liberación de histamina de los basófilos. El elevado ciclo celular da lugar a hiperuricemia, con gota sintomática en el 5-10% de los casos.

Las alteraciones del flujo sanguíneo y la función plaquetaria aumentan el riesgo de hemorragias mayores y episodios trombóticos, de peor pronóstico. El 25% de los casos acude a la consulta por una trombosis venosa profunda, un infarto de miocardio o un ictus. También se producen trombosis en las venas hepáticas (dando lugar al síndrome de Budd-Chiari) y en las venas porta y mesentéricas (con infarto intestinal). Hay que recordar que las complicaciones trombóticas preceden en ocasiones a la aparición de los signos hematológicos típicos. Las hemorragias leves (epistaxis, encías sangrantes) son frecuentes. Se presentan hemorragias que ponen en peligro la vida del sujeto en el 5-10% de los casos.

La concentración de hemoglobina varía entre 14 y 28 g/dl, y el hematocrito es del 60% o mayor. En ocasiones, las hemorragias crónicas provocan deficiencia de hierro, que puede suprimir la eritropoyesis suficientemente para reducir el hematocrito hasta el intervalo normal, un ejemplo de dos defectos que se contrarrestan entre sí para «corregir» la alteración analítica. El recuento de leucocitos varía de 12.000 a 50.000 células/mm^3 y el recuento de plaquetas es a menudo mayor de 500.000 plaquetas/mm^3. Las plaquetas muestran normalmente anomalías morfológicas, como formas gigantes, y a menudo muestran defectos en los estudios de agregación funcional.



Figura 13-35 Policitemia vera, fase de gasto. Esplenomegalia masiva (3.020 g; normal: 150-200 g) debida, principalmente, a la hematopoyesis extramedular que se produce en el entorno de una mielofibrosis medular avanzada. (Por cortesía del Dr. Mark Fleming, Department of Pathology, Children's Hospital, Boston, Mass.)

Sin tratamiento, la muerte por hemorragias o trombosis se produce en meses tras el diagnóstico, pero basta con mantener la masa eritrocítica en niveles casi normales mediante flebotomías para prolongar la mediana de supervivencia hasta los 10 años. Los inhibidores JAK2 se encuentran en fase de desarrollo preclínico y ofrecen una vía prometedora de tratamiento dirigido.

La prolongación de la supervivencia con tratamiento ha puesto de manifiesto que la PCV tiende a evolucionar a una «fase de gasto» durante la cual se desarrollan características clínicas y anatómicas de mielofibrosis primaria. La enfermedad sufre esta transición en el 15-20% de los casos después de una media de 10 años. Está marcada por la aparición de fibrosis obliterante de la médula ósea (mielofibrosis) y por una hematopoyesis extramedular extensa, principalmente en el bazo, que aumenta mucho de tamaño. Se desconocen los mecanismos que explican la progresión a la fase de gasto.

En cerca del 2% de los pacientes, la PCV se transforma en una LMA. Sorprendentemente, el clon de LMA no suele presentar mutaciones de *JAK2,* lo que indica que las mutaciones de *JAK2* causales se producen en una célula madre anómala que ya contiene mutaciones potencialmente oncógenas y está, por tanto, «en riesgo» de dar origen a varios tumores mieloides diferentes. A diferencia de la LMC, la transformación a LLA es rara, lo que concuerda con el origen en un progenitor comprometido a la diferenciación mieloide.

Trombocitosis esencial

La trombocitosis esencial (TE) se asocia con frecuencia a mutaciones puntuales activadoras JAK2 (50% de los casos) o MPL (5-10% de los casos), un receptor tirosina cinasa que normalmente es activado por la trombopoyetina. Además, estudios recientes de secuenciación del ADN han puesto de manifiesto que la mayoría de los casos restantes tienen mutaciones en la calreticulina, una proteína con varias funciones conocidas en el retículo endoplásmico y citoplasma. Como las mutaciones de JAK2 y calreticulina son mutuamente excluyentes, se ha propuesto la hipótesis de que las mutaciones de calreticulina también aumentan las señales JAK-STAT a través de mecanismos actualmente desconocidos.

La TE se manifiesta clínicamente por la elevación del recuento de plaquetas y se diferencia de la PCV y la mielofibrosis primaria por la ausencia de policitemia y fibrosis medular, respectivamente. Antes de establecer el diagnóstico, en los casos sin mutaciones tirosina cinasa deben descartarse otras causas de trombocitosis reactiva, como los trastornos inflamatorios y la deficiencia de hierro.

La señalización constitutiva JAK2 o MPL hace que los progenitores sean independientes de la trombopoyetina y provoca la hiperproliferación celular. La mutación *JAK2* es la misma que la que se encuentra en casi todos los casos de PCV. Se desconoce por qué algunos pacientes con mutaciones *JAK2* se presentan con PCV y otros con TE. De hecho, algunos casos de «TE» pueden distinguirse de la PCV por la deficiencia de hierro (que es más frecuente en los casos diagnosticados de TE), una situación que, probablemente, solo sea cierta en una pequeña fracción de pacientes. Como ya mencionamos, la mayoría de los casos sin mutaciones de JAK2 o MPL presenta mutaciones de la calreticulina.

La celularidad de la médula ósea solo muestra un incremento leve, pero el número de megacariocitos puede estar

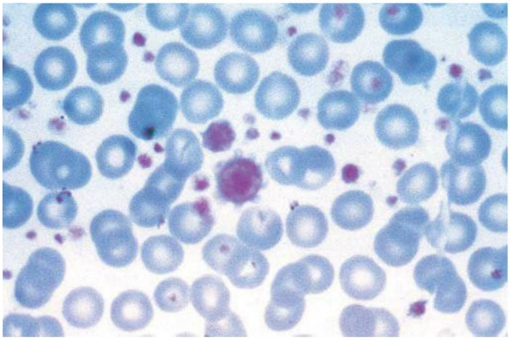


Figura 13-36 Trombocitosis esencial. Frotis de sangre periférica que muestra una trombocitosis importante, con plaquetas gigantes que tienen aproximadamente el tamaño de los eritrocitos circundantes.

muy elevado y pueden verse formas anormalmente grandes. Es frecuente ver delicadas fibrillas de reticulina, pero la fibrosis evidente de la mielofibrosis primaria (véase más adelante) está ausente. Los frotis periféricos demuestran plaquetas anormalmente grandes (fig. 13-36) acompañadas por una definida leucocitosis. También pueden detectarse grados leves de hematopoyesis extramedular, produciendo organomegalia leve en el 50% de los casos. Con muy poca frecuencia se acaba desarrollando una fase de gasto con fibrosis medular o transformación a LMA.

La incidencia de TE es de 1-3 casos por 100.000 habitantes y año. Se presenta después de los 60 años de edad, pero también puede verse en adultos jóvenes. Las disfunciones de las plaquetas derivadas del clon neoplásico provocan trombosis y hemorragia, las principales manifestaciones clínicas. Las plaquetas no solo están aumentadas en número, también muestran anomalías cualitativas en las pruebas funcionales. Los tipos de episodios trombóticos recuerdan a los observados en la PCV, con trombosis venosa profunda y de venas porta y hepática e infarto de miocardio. Un síntoma característico es la *eritromelalgia,* una sensación pulsátil y quemante en manos y pies causada por la oclusión de pequeñas arteriolas por los agregados plaquetarios, que también puede verse en la PCV.

La TE es un trastorno indolente con períodos asintomáticos prolongados salpicados por crisis trombóticas o hemorrágicas ocasionales. La mediana de supervivencia es de 12-15 años. Las complicaciones trombóticas son más probables en pacientes con recuentos de plaquetas muy altos y mutaciones *JAK2* homocigóticas. El tratamiento consiste en fármacos quimioterápicos «suaves» que supriman la trombopoyesis.

Mielofibrosis primaria

La característica distintiva de la mielofibrosis primaria es el desarrollo de fibrosis medular obliterante. La infiltración de la médula ósea por tejido fibroso reduce la hematopoyesis medular, lo que provoca citopenias y hematopoyesis extramedular extensa. Histológicamente, la imagen es idéntica a la fase de consunción que aparece en ocasiones en etapas tardías de la evolución de otros síndromes mieloproliferativos. Esta similitud se extiende además a la patogenia subyacente.

Las mutaciones activadoras de JAK2 están presentes en el 50-60% de los casos de mielofibrosis primaria, y otro 1-5% presentan mutaciones activadoras de MPL. Al igual que en la TE, recientemente se ha observado que la mayoría de los demás casos tienen mutaciones de la calreticulina que, se presupone, aumentan la señalización JAK-STAT.

La principal característica patológica es el extenso depósito de colágeno en la médula de fibroblastos no neoplásicos. La fibrosis desplaza inexorablemente los elementos hematopoyéticos, incluidas las células germinativas, desde la médula y finalmente conduce al fracaso medular. Probablemente, se debe a la liberación inapropiada de factores fibrogénicos procedentes de los megacariocitos neoplásicos. Se ha implicado la participación de dos factores sintetizados por los megacariocitos: el *factor de crecimiento derivado de plaquetas* y el *TGF-β*. Como recordará, el factor de crecimiento derivado de plaquetas y el TGF-β son mitógenos de los fibroblastos. Además, el TGF-β favorece el depósito de colágeno y causa angiogenia, factores ambos que se observan en la mielofibrosis.

A medida que avanza la fibrosis medular, las células circulantes germinativas hematopoyéticas van fijando su residencia en nichos de órganos hematopoyéticos secundarios, como bazo, hígado y ganglios linfáticos, con la aparición de hematopoyesis extramedular. Por razones que no se comprenden, la producción de eritrocitos en los lugares extramedulares está alterada. Este factor y la supresión concomitante de la función medular dan lugar a anemias moderadas o graves. Se desconoce si la mielofibrosis primaria es realmente distinta de la PCV y la ET o si, simplemente, refleja una progresión anormalmente rápida hacia la fase de gasto.

MORFOLOGÍA

Al inicio de su evolución, la médula es hipercelular por el incremento de las células que maduran en todas las estirpes, una característica que recuerda a la PCV. Morfológicamente, los precursores eritroides y granulocíticos parecen normales, pero los megacariocitos son grandes, displásicos y agrupados anormalmente. En este estadio, la fibrosis es mínima y pueden verse leucocitosis y trombocitosis en sangre. **Al progresar, la médula es más hipocelular y con fibrosis difusa.** Se observan cúmulos de megacariocitos atípicos con formas nucleares inhabituales (descritos como «tipo nube»), y a menudo se reconocen elementos hematopoyéticos en sinusoides dilatados, que es una manifestación de la gran distorsión de la arquitectura causada por la fibrosis. En fases muy avanzadas de la evolución, el espacio medular fibrótico puede convertirse en hueso, un cambio que se denomina «osteoesclerosis». Esas características son idénticas a las observadas en la fase de gasto de otros trastornos mieloproliferativos.

La obliteración fibrótica del espacio medular provoca una extensa hematopoyesis extramedular, principalmente en el bazo, que normalmente está muy aumentado de tamaño, en ocasiones hasta los 4.000 g. Macroscópicamente, estos bazos son firmes y de un color rojo o gris difuso. Al igual que en la LMC, los infartos subcapsulares son frecuentes (v. fig. 13-40). Inicialmente, la hematopoyesis extramedular está confinada a los sinusoides, pero más tarde se expande hacia los cordones. El tamaño del hígado puede aumentar moderadamente como consecuencia de los focos sinusoidales de hematopoyesis extramedular. La hematopoyesis también se produce en los ganglios linfáticos, pero las linfadenopatías significativas son infrecuentes.

La fibrosis medular se refleja en varias características en el análisis sanguíneo (fig. 13-37). La distorsión medular provoca la liberación prematura de eritroides nucleados y progenitores de granulocitos en sus primeras fases **(leucoeritroblastosis),** además de que las células inmaduras entran en la circulación desde los lugares de hematopoyesis extramedular. Asimismo, son frecuentes los **eritrocitos en lágrima** (dacriocitos), células que sufrieron daños durante su proceso de nacimiento en la médula fibrótica. Aunque es característica de la mielofibrosis primaria, la leucoeritroblastosis y los eritrocitos en

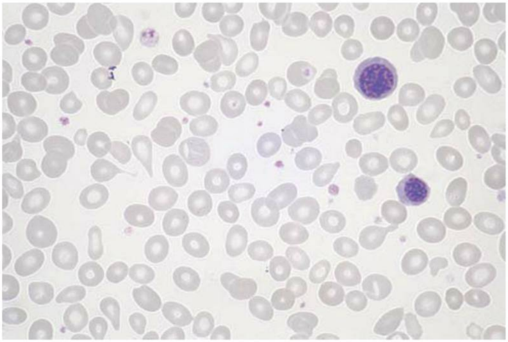


Figura 13-37 Mielofibrosis primaria (frotis de sangre periférica). Son evidentes dos precursores eritroides nucleados y varios eritrocitos en lágrima (dacriocitos). En otros campos se ven células mieloides inmaduras. Puede verse un cuadro idéntico en otras enfermedades que produce distorsión medular y fibrosis.

lágrima aparecen en muchos trastornos infiltrantes de la médula, incluidas las enfermedades granulomatosas y los tumores metastásicos. Otros signos hematológicos frecuentes, aunque inespecíficos, son plaquetas anormalmente grandes y basofilia.

Características clínicas. La mielofibrosis primaria es menos frecuente que la PCV y la TE, y normalmente se presenta en sujetos mayores de 60 años de edad. Excepto cuando precede a otro trastorno mieloproliferativo, llama la atención por la anemia progresiva y la esplenomegalia, que produce una sensación de plenitud en el cuadrante superior izquierdo. Los síntomas inespecíficos, como cansancio, pérdida de peso y sudores nocturnos, son consecuencia del aumento del metabolismo asociado a la expansión de la masa de células hematopoyéticas. La hiperuricemia y la gota secundaria debidas a la elevada tasa del metabolismo celular complican el cuadro.

Los estudios analíticos muestran anemia normocrómica y normocítica moderada o intensa acompañada por leucoeritroblastosis. El recuento de leucocitos es normal o ligeramente reducido, pero puede ser muy elevado (80.000-100.000 células/mm^3) al comienzo de la evolución. El recuento de plaquetas es normal o elevado en el momento del diagnóstico, pero la trombocitopenia puede aparecer a medida que avanza la enfermedad. Esta analítica es inespecífica, y la biopsia de la médula ósea es esencial para el diagnóstico.

La mielofibrosis primaria es una enfermedad mucho más difícil de tratar que la PCV o la TE. La evolución es variable, pero la mediana de supervivencia se sitúa en el intervalo de 3-5 años. Los efectos que suponen amenazas para la vida consisten en infecciones intercurrentes, episodios de trombosis, hemorragias relacionadas con las anomalías plaquetarias y transformación a LMA, que se produce en el 5-20% de los casos. Cuando la mielofibrosis es extensa, la LMA surge a veces en localizaciones extramedulares, incluidos los ganglios linfáticos y las partes blandas. Recientemente se han aprobado los inhibidores de JAK2 para el tratamiento de esta enfermedad, y resultan eficaces para reducir la esplenomegalia y los síntomas constitucionales. El trasplante de células madre hematopoyéticas ofrece cierta esperanza de curación a aquellos que sean suficientemente jóvenes y tengan el estado general necesario para tolerar esta intervención.

CONCEPTOS CLAVE

Neoplasias mieloides

Los tumores mieloides aparecen fundamentalmente en adultos y se dividen en tres grandes grupos:

Leucemias mieloides agudas (LMA)

- Tumores agresivos compuestos por blastos inmaduros de estirpe mieloide, que ocupan la médula ósea y suprimen la hematopoyesis normal.
- Asociadas a diversas mutaciones adquiridas que condicionan la expresión de factores de transcripción anómalos, que interfieren en la diferenciación mieloide.
- Con frecuencia también se asocian a mutaciones en genes codificantes de componentes de las vías de señalización de los receptores de factores de crecimiento o reguladores del epigenoma.

Síndromes mieloproliferativos

- Tumores mieloides en los que inicialmente aumenta la producción de elementos formes mieloides, provocando altos recuentos sanguíneos y hematopoyesis extramedular.
- Asociados frecuentemente con mutaciones adquiridas conducentes a una activación constitutiva de tirosina cinasas, que remedan señales procedentes de factores de crecimiento normales. Las cinasas patogénicas más frecuentes son BCR-ABL (asociada con LMC) y JAK2 mutada (asociada con policitemia vera y mielofibrosis primaria).
- Todos pueden transformarse en leucemia aguda y una fase de consunción con fibrosis medular asociada a anemia, trombocitopenia y esplenomegalia.

Síndromes mielodisplásicos

- Tumores mieloides mal conocidos caracterizados por hematopoyesis ineficaz y alterada, y maduración errónea.
- Recientemente se ha demostrado que albergan mutaciones en factores de procesamiento y reguladores epigenéticos.
- Se manifiestan por una o más citopenias y progresan a LMA en el 10-40% de los casos.

Histiocitosis de células de Langerhans

El término *histiocitosis* es un «cajón de sastre» que engloba varios trastornos proliferativos de las células dendríticas o macrófagos. Algunos casos, como los linfomas «histiocíticos» raros, son claramente malignos, mientras que otros, como las proliferaciones reactivas de macrófagos en los ganglios linfáticos, son claramente benignos. Entre esos dos extremos se encuentran las histiocitosis de células de Langerhans, un espectro de proliferaciones de un tipo especial de célula dendrítica inmadura denominada célula de Langerhans (v. capítulo 6).

El origen y la naturaleza de las células proliferantes en la histiocitosis de células de Langerhans han suscitado controversia y motivado el debate sobre si es mejor considerarla una neoplasia o un proceso reactivo. La secuenciación reciente ha zanjado este tema, ya que la mayoría de los casos presenta mutaciones que sabemos que son oncógenas en otros casos. La mutación más frecuente es una sustitución activadora de valina por glutamato en el residuo 600 de BRAF, ya descrita por su implicación en la tricoleucemia, cuadro donde está presente en el 55-60% de los casos. También se han detectado con menos frecuencia mutaciones en TP53, RAS y la tirosina cinasa MET. Así pues, no parece haber dudas de que muchas de estas proliferaciones tienen un origen neoplásico.

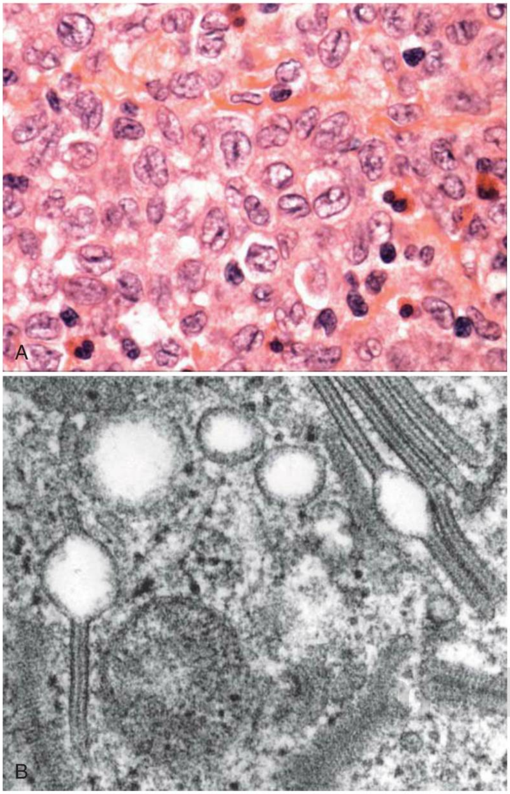


Figura 13-38 Histiocitosis de células de Langerhans. **A.** Células de Langerhans con núcleos plegados o con surcos y citoplasma moderadamente abundante y pálido, mezcladas con algunos eosinófilos. **B.** Micrografía de electrones que muestra gránulos de Birbeck a modo de bastones con periodicidad característica y extremo terminal dilatado. (**B,** por cortesía del Dr. George Murphy, Department of Pathology, Brigham and Women's Hospital, Boston, Mass.)

Con independencia del cuadro clínico, las células de Langerhans tienen un citoplasma abundante, a menudo con vacuolas y núcleos vesiculares que contienen surcos o pliegues lineales (fig. 13-38*A*). La presencia de *gránulos de Birbeck* en el citoplasma es característica. Los gránulos de Birbeck son túbulos pentalaminares, a menudo con un extremo terminal dilatado que les confiere un aspecto «en raqueta de tenis» (fig. 13-38*B*), que contienen la proteína langerina. Además, las células tumorales también expresan típicamente HLA-DR, S-100 y CD1a.

La histiocitosis de células de Langerhans puede adoptar la forma de varias entidades clínico-patológicas:

- *La histiocitosis de Langerhans multifocal multisistémica (enfermedad de Letterer-Siwe)* es más frecuente antes de los 2 años de edad, pero en ocasiones afecta a los adultos. Una característica clínica dominante es el desarrollo de lesiones cutáneas que simulan una erupción seborreica, que se debe a infiltrados de células de Langerhans sobre las caras anterior y posterior del tronco y en el cuero cabelludo. En la mayoría de los casos se asocia a hepatoesplenomegalia, linfadenopatía, lesiones pulmonares y (con el tiempo) lesiones óseas osteolíticas destructivas. El infiltrado extenso de la médula a menudo provoca anemia, trombocitopenia y predisposición a infecciones recurrentes, como otitis media y mastoiditis. En algunos casos, las células tumorales son de aspecto anaplásico. En ese caso, los tumores se denominan sarcomas de células de Langerhans. La evolución de la enfermedad no tratada es rápidamente mortal. Con quimioterapia intensiva, el 50% de los casos sobrevive 5 años.
- *La histiocitosis de Langerhans unifocal y multifocal unisistémica (granuloma eosinófilo)* se caracteriza por proliferaciones de células de Langerhans mezcladas con números variables de eosinófilos, linfocitos, células plasmáticas y neutrófilos. Los eosinófilos son normalmente, pero no siempre, un componente prominente del infiltrado. Normalmente, surge dentro de las cavidades medulares del hueso, principalmente en la bóveda craneal, costillas y fémur. Con menor frecuencia surgen lesiones unisistémicas con una histología idéntica en la piel, pulmones o estómago. Las *lesiones unifocales* afectan al sistema óseo en niños mayores o adultos. Las lesiones óseas pueden ser asintomáticas o causan dolor, sensibilidad al tacto y, en algunos casos, fracturas patológicas. La enfermedad unifocal es indolente y puede curar espontáneamente o mediante escisión local o irradiación. La *enfermedad multifocal unisistémica* afecta a niños pequeños, que acuden con múltiples masas óseas erosivas que, en ocasiones, se expanden hacia las partes blandas adyacentes. La afectación del tallo de la hipófisis posterior hacia el hipotálamo provoca diabetes insípida en el 50% de los casos. La combinación de defectos en la bóveda craneal, diabetes insípida y exoftalmos se conoce como tríada de *Hand-Schüller-Christian*. En muchos casos se observa la regresión espontánea; otros pueden recibir un tratamiento satisfactorio con quimioterapia.
- *La histiocitosis de células de Langerhans pulmonar* representa un grupo especial de la enfermedad, observado con más frecuencia en adultos fumadores, que puede resolverse espontáneamente al dejar de fumar. Estas lesiones se han descrito como proliferaciones reactivas de células de Langerhans, pero un 40% se asocia a mutaciones de BRAF, lo que indica que en muchos casos su origen también es neoplásico.

Un factor que contribuye al alojamiento de las células de Langerhans neoplásicas es la expresión aberrante de receptores de quimiocina. Por ejemplo, aunque las células epidérmicas de Langerhans normales expresan CCR6, sus homólogos neoplásicos expresan CCR6 y CCR7, lo que permite a las células neoplásicas migrar hacia tejidos que expresan las quimiocinas relevantes: CCL20 (un ligando de CCR6) en la piel y el hueso, y CCL19 y 21 (ligandos para CCR7) en órganos linfoides.

BAZO

El bazo es un filtro de diseño muy ingenioso para la sangre y un lugar de respuesta inmunitaria ante los antígenos hematógenos. En el adulto, pesa en torno 150 g y está encerrado en una cápsula de tejido conjuntivo fina y brillante de color gris pizarra. Al corte, su superficie muestra una pulpa roja extensa con punteado grisáceo que representa los folículos de pulpa blanca, formados por una arteria con un collarín excéntrico de linfocitos T, lo que se conoce como vaina linfática periarteriolar. A intervalos, esta vaina se expande para formar los nódulos linfoides, compuestos principalmente por linfocitos B que son capaces de evolucionar a centros germinales idénticos a los observados en los ganglios linfáticos en respuesta a la estimulación antigénica (fig. 13-39).

La pulpa roja del bazo está atravesada por numerosos sinusoides vasculares de pared fina, separados por cordones esplénicos o «cordones de Billroth». El recubrimiento endotelial del sinusoide es discontinuo, lo que permite el paso de las células sanguíneas entre los sinusoides y los cordones. Los cordones contienen un laberinto de macrófagos laxamente conectados entre sí mediante prolongaciones dendríticas para crear un filtro tanto físico como funcional. Cuando atraviesa la pulpa roja, la sangre toma dos caminos para llegar a las venas esplénicas. Una parte fluye a través de los capilares hacia los cordones, desde los cuales las células sanguíneas se exprimen atravesando los huecos de la membrana basal discontinua del recubrimiento endotelial, para alcanzar los sinusoides, formando la llamada circulación abierta o compartimento lento. En el otro «circuito cerrado», la sangre pasa con rapidez y directamente desde los capilares hacia las venas esplénicas. Si bien solo una pequeña fracción de la sangre utiliza la vía «abierta», a lo largo del día toda la volemia atraviesa los cordones, donde es estrictamente revisada por los macrófagos.

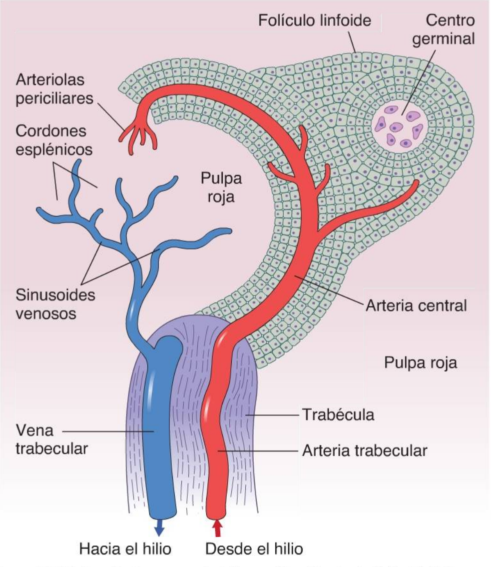


Figura 13-39 Arquitectura normal del bazo. (Modificado de Faller DV: Diseases of the spleen. In Wyngaarden JB, Smith LH (eds): Cecil Textbook of Medicine, 18th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1988, p. 1036.)

El bazo tiene cuatro funciones que afectan a los estados patológicos:

1. *Fagocitosis de células sanguíneas y macropartículas.* Como se comenta al hablar de las anemias hemolíticas (v. capítulo 14), los eritrocitos sufren una deformación extrema durante su paso por los cordones hacia los sinusoides. En condiciones en las que la deformabilidad del eritrocito esté disminuida, quedará atrapado en los cordones y será fagocitado con mayor facilidad por los macrófagos. Los macrófagos esplénicos también son responsables del «punteado» de los eritrocitos, proceso por el cual se escinden inclusiones como los *cuerpos de Heinz* y los *cuerpos de Howell-Jolly,* y se extraen de la sangre partículas como bacterias.
2. *Producción de anticuerpos.* Las células dendríticas de la vaina linfática periarterial atrapan los antígenos y los presentan a los linfocitos T. Los linfocitos T y B interaccionan en los bordes de los folículos de pulpa blanca, dando lugar a la aparición de células plasmáticas que segregan anticuerpos, que se encuentran principalmente en los senos de la pulpa roja. El bazo parece ser un lugar importante de producción de anticuerpos contra polisacáridos microbianos, así como autoanticuerpos dirigidos a distintos antígenos propios.
3. *Hematopoyesis.* Durante el desarrollo fetal, el bazo puede ser una localización poco importante de hematopoyesis, pero normalmente esto desaparece al nacimiento. No obstante, el bazo se convierte en un lugar principal de hematopoyesis extramedular compensadora en caso de anemia crónica grave (p. ej., pacientes con talasemia, descrita en el capítulo 14) y pacientes con síndromes mieloproliferativos, como leucemia mieloide crónica y mielofibrosis primaria.
4. *Secuestro de elementos sanguíneos formes.* El bazo normal contiene solo 30-40 ml de eritrocitos, pero este volumen aumenta enormemente en caso de esplenomegalia. El bazo normal también alberga un 30-40% de la masa total de plaquetas del cuerpo. En caso de esplenomegalia, hasta el 80-90% del total de plaquetas puede quedar secuestrado en los intersticios de pulpa roja, produciendo trombocitopenia. De igual modo, el aumento de tamaño del bazo puede atrapar a los leucocitos y, por tanto, induce leucopenia.

Como la unidad de mayor tamaño del sistema mononuclear fagocítico, el bazo se ve afectado en todas las inflamaciones sistémicas, trastornos hematopoyéticos generalizados y muchos trastornos metabólicos. En cada caso, el bazo aumenta de tamaño *(esplenomegalia),* que es la principal manifestación de los trastornos de este órgano. Raramente es la localización primaria de la enfermedad. La insuficiencia esplénica por esplenectomía o autoinfartos (como en la enfermedad falciforme) tiene una manifestación clínica principal: el aumento de la susceptibilidad a sepsis por bacterias encapsuladas, como neumococos, meningococos y *Haemophilus influenzae.* La disminución de la capacidad fagocítica y la producción de anticuerpos secundaria a la ausencia de bazo contribuyen al mayor riesgo de sepsis, potencialmente mortal. Todos los sujetos asplénicos deben vacunarse contra esos microorganismos para reducir el riesgo de esta trágica complicación.

Esplenomegalia

Cuando el aumento de tamaño es suficiente, se percibe una sensación de estorbo en el cuadrante superior izquierdo y, al presionar el estómago, produce molestias después de comer. Además, el aumento de tamaño causa un síndrome conocido como *hiperesplenismo,* que se caracteriza por anemia, leucopenia y trombocitopenia, solas o en combinación. La causa más probable de las citopenias es el aumento del secuestro de los elementos formes y el consecuente aumento de la fagocitosis por los macrófagos esplénicos.

En la tabla 13-12 se incluye una relación de los principales trastornos asociados a la esplenomegalia. Prácticamente todas las afecciones que cursan con esplenomegalia se han comentado en otros apartados. Quedan solo algunas, que se consideran a continuación.

Esplenitis aguda inespecífica

El aumento de tamaño del bazo se produce con cualquier infección hematógena. La reacción esplénica inespecífica en esas infecciones se debe a los propios agentes microbiológicos y a las citocinas que se liberan dentro de la respuesta inmunitaria.

Tabla 13-12 Trastornos asociados a esplenomegalia

I. Infecciones
Esplenitis inespecífica de varias infecciones hematógenas (en particular, endocarditis infecciosa)
Mononucleosis infecciosa
Tuberculosis
Fiebre tifoidea
Brucelosis
Citomegalovirus
Sífilis
Paludismo
Histoplasmosis
Toxoplasmosis
Kala-azar
Tripanosomiasis
Esquistosomiasis
Leishmaniosis
Equinococosis
II. Estados congestivos relacionados con la hipertensión portal
Cirrosis hepática
Trombosis de la vena porta o esplénica
Insuficiencia cardíaca
III. Trastornos linfohematógenos
Linfoma de Hodgkin
Linfomas no hodgkinianos y leucemias linfocíticas
Mieloma múltiple
Síndromes mieloproliferativos
Anemias hemolíticas
IV. Afecciones inmunológicas-inflamatorias
Artritis reumatoide
Lupus eritematoso sistémico
V. Enfermedades por depósito
Enfermedad de Gaucher
Enfermedad de Niemann-Pick
Mucopolisacaridosis
VI. Otros trastornos
Amiloidosis
Neoplasias y quistes primarios
Neoplasias secundarias

MORFOLOGÍA

El bazo está aumentado de tamaño (200-400 g) y es blando. Microscópicamente, la principal característica es la congestión aguda de la pulpa roja, que puede invadir y borrar prácticamente los folículos linfoides. A lo largo de la pulpa, tanto blanca como roja, se pueden ver normalmente neutrófilos, células plasmáticas y, en ocasiones, eosinófilos. A veces, los folículos de pulpa blanca pueden sufrir necrosis, en particular cuando el agente causal es un estreptococo hemolítico. Más raramente, se produce un absceso.

Esplenomegalia congestiva

La obstrucción crónica al flujo eferente venoso causa una forma de aumento de tamaño del bazo que se denomina *esplenomegalia congestiva.* La obstrucción venosa puede deberse a trastornos intrahepáticos que retrasan el drenaje venoso portal o que surgen de trastornos extrahepáticos que presionan directamente las venas porta o esplénica. Todos esos trastornos provocarán, finalmente, hipertensión portal o en la vena esplénica. En la descompensación cardíaca que afecta al lado derecho del corazón se puede ver una *congestión venosa sistémica o central,* como podría ocurrir en la enfermedad valvular tricúspide o pulmonar, *cor pulmonale* crónico o después de una insuficiencia cardíaca izquierda. La congestión sistémica se asocia a un aumento de tamaño del bazo solo moderado, que raramente supera los 500 g de peso.

La *cirrosis hepática* es la principal causa de esplenomegalia congestiva masiva. La fibrosis hepática en «chimenea» de la esquistosomiasis causa una esplenomegalia congestiva particularmente grave, mientras que la cicatrización fibrosa difusa de la cirrosis alcohólica y de la cirrosis pigmentada también provoca aumentos de tamaño importantes. Otras formas de cirrosis causan esplenomegalia con menor frecuencia.

La esplenomegalia congestiva también se debe a la obstrucción de la vena porta o la vena esplénica extrahepáticas, que puede deberse a la *trombosis espontánea de la vena porta,* que normalmente se asocia a alguna enfermedad obstructiva intrahepática o inflamación de la vena porta *(pileflebitis),* por ejemplo, después de las infecciones intraperitoneales. La trombosis de la vena esplénica se puede deber a tumores infiltrantes que surgen en los órganos cercanos, como los carcinomas de estómago o páncreas.

MORFOLOGÍA

La congestión esplénica de larga evolución produce un aumento de tamaño importante (1.000-5.000 g). El órgano se ve firme y la cápsula está engrosada y fibrosa. Microscópicamente, la pulpa roja está congestionada al inicio del cuadro, pero con el tiempo se vuelve fibrótica y celular. La presión venosa portal elevada estimula el depósito de colágeno en la membrana basal de los sinusoides, que aparecen dilatados por la rigidez de sus paredes. La disminución resultante de la velocidad del flujo sanguíneo desde los cordones hacia los sinusoides prolonga la exposición de las células sanguíneas a los macrófagos, dando lugar a su destrucción excesiva (hiperesplenismo).

Infartos esplénicos

Los infartos esplénicos son lesiones frecuentes causadas por la oclusión de la arteria esplénica mayor o cualquiera de sus ramas. La ausencia de una irrigación sanguínea colateral extensa predispone al infarto en caso de oclusión vascular. El bazo, junto con los riñones y el cerebro, se clasifica como una de las localizaciones más frecuentes en las que se alojan los trombos. En los bazos de tamaño normal, los infartos se deben especialmente a embolias que surgen del corazón. Los infartos pueden ser pequeños o grandes, únicos o múltiples, o incluso pueden afectar a todo el órgano. Normalmente son blandos, excepto en sujetos con endocarditis infecciosa de las válvulas mitral o aórtica, en cuyo caso es frecuente encontrar infartos sépticos. Los infartos también son frecuentes en los bazos muy grandes, con independencia de su causa, presumiblemente porque el aporte de sangre es tenue y se compromete con facilidad.

MORFOLOGÍA

Los infartos blandos son típicamente pálidos, con forma de cuña y de localización subcapsular. La cápsula que los recubre está cubierta con fibrina (fig. 13-40). En los infartos sépticos, este aspecto se modifica por el desarrollo de una necrosis supurada. En el proceso de curación, a menudo se desarrollan grandes cicatrices deprimidas.



Figura 13-40 Infartos esplénicos. Se aprecian múltiples infartos bien delimitados en este bazo, cuyo tamaño ha aumentado masivamente (2.820 g; normal: 150-200 g) por la hematopoyesis extramedular secundaria a un trastorno mieloproliferativo (mielofibrosis). Los infartos recientes son hemorrágicos, mientras que los más antiguos y más fibróticos muestran un color amarillo claro o gris claro.

Neoplasias

La afectación neoplásica del bazo es rara, excepto en los tumores mieloides y linfoides que (como ya hemos comentado) a menudo causan esplenomegalia. En el bazo pueden surgir tumores benignos, como fibromas, osteomas, condromas, linfangiomas y hemangiomas. De ellos, los linfangiomas y hemangiomas son los más frecuentes, a menudo de tipo cavernoso.

Anomalías congénitas

La *ausencia completa* de bazo es rara y normalmente se asocia a otras anomalías congénitas, como *situs inversus* y malformaciones cardíacas. La *hipoplasia* es un hallazgo más común.

Los *bazos accesorios* (esplenismo) son frecuentes. Se encuentran bazos accesorios únicos o múltiples en el 20-35% de los estudios *post mortem*. Son pequeñas estructuras esféricas, histológica y funcionalmente idénticas al bazo normal. Se pueden encontrar en cualquier lugar dentro de la cavidad abdominal. Los bazos accesorios tienen una mayor importancia clínica en algunos trastornos hematológicos, como la esferocitosis hereditaria y la púrpura trombocitopénica inmune, en los que la esplenectomía es el tratamiento. Si se pasa por alto un bazo accesorio, se reduce o pierde completamente el beneficio terapéutico de la extracción del bazo definitivo.

Rotura

La rotura se precipita normalmente por un traumatismo cerrado. Con mucha menor frecuencia, se produce en ausencia aparente de un golpe. Estas «roturas espontáneas» nunca afectan a los bazos verdaderamente normales, sino que se producen por un daño físico menor en un bazo frágil por alguna afección subyacente. Las afecciones predisponentes más frecuentes son la mononucleosis infecciosa, paludismo, fiebre tifoidea y neoplasias linfoides, que pueden provocar un aumento de tamaño del bazo con rapidez, produciendo una cápsula fina y tensa que es susceptible de rotura. Este episodio es muy espectacular y, a menudo, precipita la hemorragia intraperitoneal, que debe tratarse urgentemente con esplenectomía para prevenir la muerte por la pérdida de sangre. La rotura es improbable en los bazos que aumentan de tamaño crónicamente, debido al efecto endurecedor de la fibrosis reactiva extensa.

TIMO

Este órgano, antes relativamente ignorado, tiene en la actualidad un papel estelar en la inmunidad celular (v. capítulo 6). En este momento nos centraremos en los trastornos que presenta la propia glándula.

El timo deriva embriológicamente del tercer arco faríngeo, inconstantemente también del cuarto. Al nacer, pesa entre 10 y 35 g. Su crecimiento continúa hasta la pubertad, cuando alcanza su peso máximo de 20-50 g, y posteriormente sufre una involución progresiva a poco más de 5-15 g en la tercera edad. El timo también puede involucionar en niños y adultos jóvenes en respuesta a una enfermedad grave y a la infección por el VIH.

El timo completamente desarrollado está formado por dos lóbulos fusionados bien encapsulados. Las extensiones fibrosas que nacen desde la cápsula dividen cada lóbulo en numerosos lobulillos, cada uno de ellos con una capa cortical exterior que encierra la médula central. Hay distintos tipos de células que pueblan el timo, pero predominan las células epiteliales y los linfocitos T inmaduros, también denominados timocitos. Las células epiteliales corticales periféricas son poligonales y tienen un citoplasma abundante con extensiones dendríticas que entran en contacto con las células adyacentes. Por el contrario, la zona de las células epiteliales de la médula está densamente poblada, a menudo confiriendo una

forma fusiforme y con un citoplasma escaso que carece de prolongaciones interconectoras. Los remolinos de las células epiteliales medulares crean los *corpúsculos de Hassall,* con sus núcleos queratinizados característicos.

Como ya sabrá por lo que hemos comentado con anterioridad sobre el timo en relación con la inmunidad, las células progenitoras originarias de la médula migran hacia el timo y maduran a linfocitos T, que se exportan hacia la periferia, pero solo cuando han sido educados en la «universidad del timo» para distinguir entre los antígenos propios y no propios. Durante la edad adulta, la producción de linfocitos T en el timo va disminuyendo lentamente a medida que el órgano se va atrofiando.

En el timo también se pueden encontrar macrófagos, células dendríticas, una población menor de B linfocitos, pocos neutrófilos y eosinófilos, y alguna célula mioide dispersa (de tipo muscular). Las células mioides son particularmente interesantes, porque se sospecha que participan en el desarrollo de la miastenia grave, un trastorno musculoesquelético de origen inmunitario.

Los cambios patológicos que se producen dentro del timo son escasos y se describen a continuación, mientras que los relacionados con la miastenia grave se comentan en el capítulo 27.

Trastornos del desarrollo

La *hipoplasia* o *aplasia del timo* se ve en el síndrome de DiGeorge, que se caracteriza por defectos importantes de la inmunidad celular y anomalías variables del desarrollo de la paratiroides que se asocian a hipoparatiroidismo. Como se comenta en el capítulo 5, el síndrome de DiGeorge se asocia a menudo a otros defectos del desarrollo dentro del síndrome de deleción 22q11.

Los *quistes tímicos* aislados son lesiones poco frecuentes que normalmente se descubren accidentalmente en el estudio *post mortem* o durante la cirugía. Raramente exceden los 4 cm de diámetro, pueden ser esféricos o arborizantes, y están recubiertos por un epitelio estratificado o cilíndrico. El contenido del líquido puede ser seroso o mucinoso, y a menudo se puede volver hemorrágico.

Aunque los quistes aislados no son clínicamente significativos, las masas neoplásicas del timo (de cualquier origen) comprimen y distorsionan el timo normal adyacente y causan la formación de quistes. Por tanto, ante la presencia de una lesión quística en el timo en un paciente sintomático, se debe iniciar una búsqueda minuciosa de una neoplasia, en particular un linfoma o un timoma.

Hiperplasia tímica

El término *hiperplasia tímica* es algo confuso, ya que normalmente se aplica a la aparición de centros germinales de linfocitos B en el timo, un signo que se denomina *hiperplasia folicular del timo.* Estos folículos de linfocitos B están presentes solo en un pequeño número de timos normales. Aunque la hiperplasia folicular puede presentarse en una serie de afecciones inflamatorias e inmunitarias crónicas, es más frecuente en la miastenia grave, en la que se encuentra en el 65-75% de los casos (v. capítulo 27). En ocasiones se aprecian cambios similares en el timo en la enfermedad de Graves, lupus eritematoso sistémico, esclerodermia, artritis reumatoide y otros trastornos autoinmunitarios.

En otros casos, un timo morfológicamente normal simplemente es grande para la edad del paciente. Como hemos mencionado, el tamaño del timo es muy variable, y se desconoce si este aumento representa una verdadera hiperplasia o es solamente una variante de la normalidad. El principal interés de esta forma de «hiperplasia» del timo es que puede confundirse radiológicamente con un timoma, causando procedimientos quirúrgicos innecesarios.

Timomas

En el timo pueden surgir varias neoplasias –tumores de células germinales del timo, linfomas, carcinoides y otros–, pero **la denominación «timoma» se limita a los tumores de las células epiteliales del timo.** Estos tumores también contienen linfocitos T inmaduros benignos (timocitos).

La OMS ha creado un sistema de clasificación basado en la histología de los timomas, pero su utilidad clínica sigue siendo incierta. Por el contrario, usamos una clasificación que se basa en las características pronósticas más importantes, el estadio quirúrgico y la presencia o ausencia de características

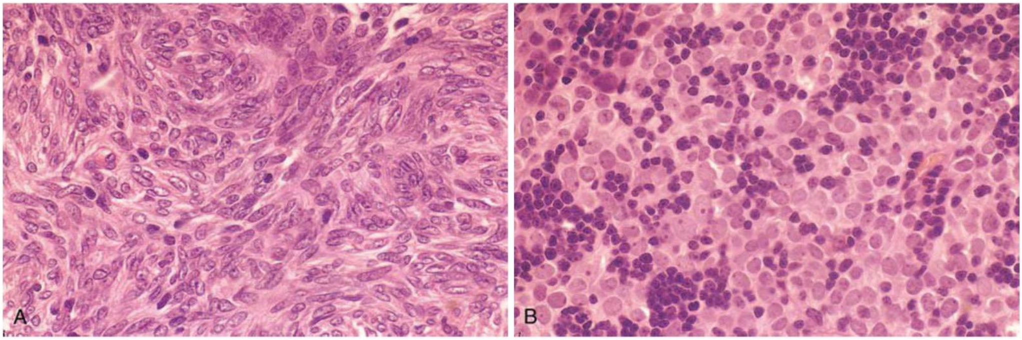


Figura 13-41 Timoma. **A.** Timoma benigno (de tipo medular). Las células epiteliales neoplásicas se organizan en un patrón en remolinos y tienen núcleos blandos, ovalados o alargados, con nucléolos poco notorios. Solo se aprecian algunas células linfoides pequeñas reactivas dispersas. **B.** Timoma maligno de tipo I. Las células epiteliales neoplásicas son poligonales y tienen núcleos ovalados blandos con nucléolos poco notorios. Se aprecian numerosas células linfoides pequeñas reactivas dispersas. El aspecto morfológico de este tumor es idéntico al de los timomas benignos de tipo cortical. No obstante, en este caso el tumor era localmente agresivo e invadía el pulmón y el pericardio adyacentes.

citológicas claras de malignidad. En este sistema simple solo hay tres subtipos histológicos:

- Tumores citológicamente benignos y no invasivos.
- Tumores citológicamente benignos, pero invasivos o metastásicos.
- Tumores citológicamente malignos (carcinoma del timo).

En todas las categorías, los tumores se presentan normalmente en adultos mayores de 40 años de edad. Los timomas son raros en los niños. Ambos sexos se ven afectados por igual. La mayoría de ellos surgen en la zona anterosuperior del mediastino, pero en ocasiones se presentan en el cuello, la tiroides, el hilio pulmonar u otros lugares. Son infrecuentes en el mediastino posterior. Los timomas causan el 20-30% de los tumores del mediastino anterosuperior, que también es la localización de algunos linfomas.

MORFOLOGÍA

Macroscópicamente, los timomas son masas lobuladas, firmes, grises o blancas, que pueden medir hasta 15-20 cm. A veces muestran áreas de necrosis quística y calcificación. La mayoría de ellos son encapsulados, pero el 20-25% de los tumores penetra en la cápsula e infiltra en los tejidos y estructuras peritímicos.

Los **timomas no invasivos** están formados con mayor frecuencia por células epiteliales de tipo medular o una mezcla de células epiteliales medulares y corticales. Las células epiteliales medulares son alargadas o fusiformes (fig. 13-41*A*). Es normal ver un infiltrado escaso de timocitos que, a menudo, recuperan el fenotipo de los timocitos medulares. En los timomas mixtos se observa una mezcla de células epiteliales poligonales corticales y un infiltrado más denso de timocitos. Los patrones medular y mixto son responsables de aproximadamente el 50% de todos los timomas. Los tumores que tienen una proporción sustancial de células epiteliales de tipo medular son normalmente no invasivos.

El **timoma invasivo** se refiere a un tumor que citológicamente es benigno, pero que es localmente invasivo. Esos tumores tienen muchas más probabilidades de metastatizar. Las células epiteliales son con mayor frecuencia de la variedad cortical, con abundante citoplasma y núcleos vesiculares redondeados (fig. 13-41*B*), normalmente mezcladas con numerosos timocitos. En algunos casos, las células neoplásicas muestran atipias, una característica que se correlaciona con la propensión a un comportamiento más agresivo. Esos tumores explican el 20-25% de todos los timomas. **Por definición, los timomas invasivos penetran a través de la cápsula en las estructuras circundantes.** La extensión de la invasión se divide en varias etapas, que quedan fuera del ámbito de la presente obra. Cuando la invasión es mínima, la escisión logra una tasa de supervivencia a 5 años mayor del 90%, mientras que se reduce a menos del 50% si la invasión es extensa.

El **carcinoma del timo** representa el 5% de todos los timomas. Macroscópicamente, son masas carnosas, evidentemente invasivas, que a veces se acompañan por metástasis hacia otros lugares, como los pulmones. Microscópicamente, la mayoría son **carcinomas epidermoides.** La siguiente variante en frecuencia es el **carcinoma de tipo linfoepitelioma,** un tumor compuesto por láminas de células con bordes indiferenciados que histológicamente son muy parecidos al carcinoma nasofaríngeo. El 50% de los carcinomas de tipo linfoepitelioma contienen genomas de VEB monoclonal, lo que concuerda con la función del VEB en su patogenia. Se han descrito otras variantes histológicas menos frecuentes de este carcinoma tímico; todas ellas muestran las atipias que se describen en otros carcinomas.

Características clínicas. Cerca del 40% de los timomas se presentan con síntomas que derivan de la opresión de las estructuras mediastínicas. Otro 30-45% se detectan cuando se evalúa a los pacientes con miastenia grave, y el resto se descubre casualmente durante los estudios radiológicos o la cirugía cardiotorácica. Además de la miastenia grave, otros trastornos autoinmunitarios asociados son la hipogammaglobulinemia, la aplasia eritrocítica pura, la enfermedad de Graves, la anemia perniciosa, la dermatomiositis-polimiositis y el síndrome de Cushing. Aún se desconoce la causa de estas asociaciones, pero los timocitos que surgen en los timomas dan lugar a linfocitos T CD4+ y CD8+ con una vida más prolongada y los timomas corticales ricos en timocitos se asocian con mayor frecuencia a la enfermedad autoinmunitaria. Por tanto, parece probable que las anomalías en la selección o «educación» de los linfocitos T que maduran en el entorno de la neoplasia contribuyan al desarrollo de diversos trastornos autoinmunitarios.

LECTURAS RECOMENDADAS

Células madre hematopoyéticas

Rossi L, Lin KK, Boles NC, et al: Less is more: unveiling the functional core of hematopoietic stem cells through knockout mice. *Cell Stem Cell* 11:302, 2012. *[Resumen del conocimiento alcanzado sobre los genes que regulan la función de las CMH derivado del uso de ratones con genes inactivados.]*

Wang LD, Wagers AJ: Dynamic niches in the origination and differentiation of haematopoietic stem cells. *Nat Rev Mol Cell Biol* 12:643, 2011. *[Exposición de las características y biología del nicho de células madre medulares.]*

Neoplasias leucocíticas

Badalian-Very G, Vergilio J-A, Fleming M, et al: Pathogenesis of Langerhans cell histiocytosis. *Annu Rev Pathol* epublished 8/6/2012. *[Revisión exhaustiva de las controversias y novedades en la patogenia de este tumor infrecuente.]*

Jaffe ES, Harris NL, Stein H, et al: Classification of lymphoid neoplasms: the microscope as a tool for disease discovery. *Blood* 112:4384, 2008. *[Visión de conjunto sobre los orígenes y la utilidad de la clasificación de la OMS más reciente de las neoplasias linfoides.]*

Kridel R, Sehn LH, Gascoyne RD: Pathogenesis of follicular lymphoma. *J Clin Invest* 122:3424, 2012. *[Exposición de las novedades referentes a la patogenia de esta enfermedad que han surgido de los estudios de perfil de expresión y secuenciación profunda.]*

Lenz G, Staudt LM: Aggressive lymphomas. *N Engl J Med* 362:1417, 2010. *[Excelente resumen de los orígenes moleculares de los linfomas agresivos de linfocitos B.]*

Lindsley RC, Ebert BL: Molecular pathophysiology of myelodysplastic syndromes. *Annu Rev Pathol* epublished 9/1/12. *[Actualización del campo, rápidamente cambiante, de la genética molecular en los SMD.]*

Molyneux EM, Rochford R, Griffin B, et al: Burkitt's lymphoma. *Lancet* 379:1234, 2012. *[Revisión de la patogenia y el tratamiento del linfoma de Burkitt.]*

Palumbo A, Anderson KC: Multiple myeloma. *N Engl J Med* 364:1046, 2011. *[Revisión de la patogenia y el tratamiento del mieloma múltiple.]*

Patel JP, Gonen M, Figueroa ME, et al: Prognostic relevance of integrated genetic profiling in acute myeloid leukemia. *N Engl J Med* 366:1079, 2012. *[Artículo cardinal que demuestra que la secuenciación profunda centrada de genomas de LMA puede utilizarse para predecir el pronóstico en pacientes tratados con quimioterapia convencional.]*

Pui CH, Mullighan CG, Evans WE, et al: Pediatric acute lymphoblastic leukemia: where are we going and how do we get there. *Blood* 120:1165, 2012. *[Revisión de la patogenia, el diagnóstico y tratamiento de la LLA.]*

Schmitz R, Stanelle J, Hansmann ML, et al: Pathogenesis of classical and lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma. *Annu Rev Pathol* 4:151, 2009. *[Resumen de la patogenia del linfoma de Hodgkin.]*

Shih AH, Abdel-Wahab O, Patel JP, et al: The role of epigenetic regulators in myeloid malignancies. *Nat Rev Cancer* 12:599, 2012. *[Actualización de los datos, rápidamente nacientes, indicativos de que las aberraciones epigenéticas son muy importantes en las neoplasias mieloides.]*

Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, et al: The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood* 114:937, 2008. *[Informe que aporta el fundamento de la clasificación de las neoplasias mieloides de la OMS.]*

The Cancer Genome Atlas Research Network: Genomic and Epigenomic Landscapes of Adult De Novo Acute Myeloid Leukemia. *N Eng J Med* epublished May 1, 2013. *[Artículo cardinal sobre el uso de la secuenciación de la siguiente generación y otras estrategias genómicas para describir sistemáticamente el alcance de las aberraciones genéticas en la leucemia mieloide aguda.]*

Trastornos del bazo y el timo

Choi SS, Kim KD, Chung KY: Prognostic and clinical relevance of the World Health Organization schema for the classification of thymic epithelial tumors: a clinicopathologic study of 108 patients and literature review. *Chest* 127:755, 2005. *[Gran serie clínicopatológica que demuestra que el estadio es el mejor factor predictivo del pronóstico en el timoma.]*

Véase *TARGETED THERAPY* (TRATAMIENTO DIRIGIDO), disponible *online* en **www.studentconsult.com**

CAPÍTULO 14

Trastornos de los eritrocitos y trastornos hemorrágicos

ÍNDICE DEL CAPÍTULO

En este capítulo, consideraremos en primer lugar los trastornos de los eritrocitos. Los más frecuentes e importantes, con diferencia, son las anemias, estados de carencia de eritrocitos que por lo general carecen de un sustrato neoplásico. A continuación completaremos la revisión de las enfermedades sanguíneas exponiendo los trastornos hemorrágicos principales y las complicaciones de la transfusión de sangre.

Anemias

La anemia se define como una reducción de la masa total de eritrocitos circulantes por debajo de los límites normales. La anemia reduce la capacidad de transporte de oxígeno de la sangre, provocando hipoxia tisular. En la práctica no es fácil medir la masa de los eritrocitos, y la anemia se diagnostica normalmente a partir de la reducción del *hematocrito* (relación entre el volumen celular de los eritrocitos y el volumen total de sangre) y de la *concentración de hemoglobina* de la sangre hasta valores que se encuentran por debajo del intervalo normal. Esos valores se correlacionan con la masa de eritrocitos, excepto cuando se producen cambios en el volumen plasmático causados por la retención de líquidos o deshidratación.

Hay muchas clasificaciones de la anemia. Seguiremos una de ellas, que se basa en el mecanismo causante. Se presenta en la tabla 14-1. Un segundo procedimiento que resulta útil en la clínica clasifica la anemia conforme a las alteraciones en la morfología de los eritrocitos, que a menudo indica unas causas particulares. Las características morfológicas que aportan las claves etiológicas son el tamaño de los eritrocitos (normocítica, microcítica o macrocítica), el grado de hemoglobinización, que se refleja en el color de los eritrocitos (normocrómica o hipocrómica), y su forma. En general, las anemias microcíticas e hipocrómicas se deben a trastornos de la síntesis de hemoglobina (más a menudo, por deficiencia de hierro), mientras que las anemias macrocíticas derivan de anomalías que deterioran la maduración de los precursores eritroides en la médula ósea. Las anemias normocrómicas y normocíticas tienen diversas etiologías. En algunas de esas anemias, algunas anomalías específicas de la forma de los eritrocitos (que se aprecian mejor por la inspección visual de los frotis periféricos) proporcionan una clave importante sobre la causa. Los demás índices también se pueden evaluar cualitativamente en el frotis, pero en los laboratorios clínicos se realizan mediciones precisas con instrumental especializado. Los índices eritrocíticos más útiles son los siguientes:

Tabla 14-1 Clasificación de la anemia según el mecanismo causante

Mecanismo	Ejemplos
Pérdida de sangre	
Pérdida de sangre aguda	Traumatismo
Pérdida de sangre crónica	Lesiones en tubo digestivo, trastornos ginecológicos*
Aumento de la destrucción de los eritrocitos (hemólisis)	
Defectos genéticos hereditarios	
Trastornos de la membrana de los eritrocitos	Esferocitosis hereditaria, eliptocitosis hereditaria
Deficiencias enzimáticas	
Deficiencias enzimáticas en la vía del monofosfato de hexosa	Deficiencia de G6PD, deficiencia de glutatión sintetasa
Deficiencias de enzimas glucolíticas	Deficiencia de piruvato cinasa, deficiencia de hexocinasa
Anomalías de la hemoglobina	
Síntesis de globina deficiente	Síndromes de talasemia
Globinas estructuralmente anómalas (hemoglobinopatías)	Enfermedad de células falciformes, hemoglobinas inestables
Defectos genéticos adquiridos	
Deficiencia de glucoproteínas unidas al fosfatidilinositol	Hemoglobinuria paroxística nocturna
Destrucción mediada por anticuerpo	Enfermedad hemolítica del recién nacido (enfermedad del Rh), reacciones a transfusiones, medicamentosas, trastornos autoinmunitarios
Traumatismo mecánico	
Anemias hemolíticas microangiopáticas	Síndrome hemolítico urémico, coagulación intravascular diseminada, púrpura trombótica trombocitopénica
Hemólisis cardíaca traumática	Válvulas cardíacas defectuosas
Traumatismo físico repetitivo	Tocadores de bongos, corredores de maratón, karatecas
Infecciones de los eritrocitos	Paludismo, babesiosis
Lesión tóxica o química	Sepsis por clostridios, veneno de serpiente, envenenamiento por plomo
Anomalías de los lípidos de la membrana	Abetalipoproteinemia, enfermedad hepatocelular grave
Secuestro	Hiperesplenismo
Descenso de la producción de eritrocitos	
Defectos genéticos hereditarios	
Defectos que provocan depleción de las células germinativas	Anemia de Fanconi, defectos de la telomerasa
Defectos que afectan a la maduración de los eritroblastos	Síndromes de talasemia
Deficiencias nutricionales	
Deficiencias que afectan a la síntesis de ADN	Deficiencias de vitamina B_{12} y folatos
Deficiencias que afectan a la síntesis de hemoglobina	Anemia ferropénica
Deficiencia de eritropoyetina	Insuficiencia renal, anemia de la enfermedad crónica
Lesión de células progenitoras de mecanismo inmunitario	Anemia aplásica, aplasia eritrocítica pura
Secuestro de hierro dependiente de la inflamación	Anemia de la enfermedad crónica
Neoplasias hematopoyéticas primarias	Leucemia aguda, mielodisplasia, trastornos mieloproliferativos (v. capítulo 13)
Lesiones medulares ocupantes de espacio	Neoplasias metastásicas, enfermedad granulomatosa
Infecciones de progenitores eritrocíticos	Infección por parvovirus B19
Mecanismo desconocido	Trastornos endocrinos, enfermedad hepatocelular

G6PD, glucosa-6-fosfato deshidrogenasa.
*Causa de anemia más frecuente debida a la deficiencia de hierro; no son hemorragias *per se*.

- *Volumen corpuscular medio:* volumen medio de un eritrocito expresado en femtolitros (fl).
- *Hemoglobina corpuscular media:* contenido medio (masa) de hemoglobina por eritrocito, expresado en picogramos.
- *Concentración de hemoglobina corpuscular media:* concentración media de hemoglobina en un volumen dado de eritrocitos, expresado en gramos por decilitro.
- *Amplitud de la distribución eritrocítica:* coeficiente de variación del volumen eritrocítico.

Los intervalos de referencia de los índices eritrocíticos para adultos se resumen en la tabla 14-2.

Sea cual sea la causa, una anemia suficientemente intensa provoca determinados hallazgos clínicos. Los pacientes tienen un aspecto pálido. La debilidad, el malestar y una fatigabilidad fácil son quejas habituales. El descenso del contenido de oxígeno de la sangre circulante provoca disnea con el ejercicio leve. La hipoxia puede causar cambios grasos en hígado, miocardio y riñón. Si los cambios grasos del miocardio son suficientemente intensos, se puede desarrollar insuficiencia cardíaca que complica la hipoxia tisular causada por la deficiencia de O_2 en sangre. En ocasiones, la hipoxia miocárdica se manifiesta como angina de pecho, en particular cuando complica una enfermedad arterial coronaria preexistente. Con la pérdida de sangre aguda y shock aparecen oli-

Tabla 14-2 Intervalos de referencia de los eritrocitos en los adultos*

Mediciones (unidades)	Hombres	Mujeres
Hemoglobina (g/dl)	13,6-17,2	12-15
Hematocrito (%)	39-49	33-43
Recuento de eritrocitos ($\times 10^6/\mu l$)	4,3-5,9	3,5-5
Recuento de reticulocitos (%)	0,5-1,5	
Volumen corpuscular medio (fl)	82-96	
Hemoglobina corpuscular media (pg)	27-33	
Concentración de hemoglobina corpuscular media (g/dl)	33-37	
Amplitud de la distribución eritrocítica	11,5-14,5	

*Los intervalos de referencia varían entre laboratorios. Para interpretar los resultados de un análisis deben usarse siempre los intervalos de referencia del laboratorio que efectúa el análisis.

guria y anuria como consecuencia de la hipoperfusión renal. La hipoxia del sistema nervioso central causa cefalea, visión borrosa y debilidad.

Anemias por pérdida de sangre

Pérdida de sangre aguda

Los efectos de la pérdida de sangre aguda se deben principalmente a la pérdida de volumen intravascular, que, si es masiva, provoca colapso cardiovascular, shock y muerte. El cuadro clínico depende de la velocidad de la hemorragia y de si es externa o interna. Si el paciente sobrevive, el volumen de sangre se restaura con rapidez por el desplazamiento intravascular de agua desde el compartimento del líquido intersticial. Este desplazamiento de líquido da lugar a hemodilución y al descenso del hematocrito. La reducción de la oxigenación aumenta la secreción de eritropoyetina desde el riñón, lo que estimula la proliferación de los progenitores eritroides comprometidos (UFC-E) en la médula (v. fig. 13-1). Se tardan unos 5 días para que la progenie de esos UFC-E madure y aparezca como eritrocitos recién liberados (reticulocitos) en sangre periférica. El hierro de la hemoglobina es recapturado si los eritrocitos se extravasan hacia los tejidos, mientras que las hemorragias intestinales o hacia el exterior del cuerpo provocan pérdida y posible deficiencia de hierro, lo que puede impedir que se restaure el recuento normal de eritrocitos.

Una hemorragia significativa da lugar a cambios predecibles en sangre que afectan no solo a los eritrocitos, sino también a los leucocitos y plaquetas. Si la hemorragia es suficientemente masiva para provocar el descenso de la presión arterial, la liberación compensatoria de hormonas adrenérgicas moviliza los granulocitos desde la reserva marginal y da lugar a *leucocitosis* (v. fig. 13-2). Inicialmente, los eritrocitos parecen tener un tamaño y un color normales (normocítica, normocrómica). Sin embargo, a medida que la producción medular aumenta, se produce un incremento llamativo del recuento de reticulocitos *(reticulocitosis),* que alcanza el 10-15% después de 7 días. Los reticulocitos tienen un tamaño mayor que los eritrocitos normales (macrocitos) y un citoplasma policromatófilo azul-rojo. Las primeras fases de la recuperación tras la pérdida de sangre también se acompañan de *trombocitosis,* que es consecuencia del incremento de la producción de plaquetas.

Pérdida de sangre crónica

La pérdida de sangre crónica induce anemia solo cuando la velocidad de la pérdida es mayor que la capacidad regenerativa de la médula o cuando las reservas de hierro están deplecionadas y aparece anemia ferropénica (v. más adelante).

Anemias hemolíticas

Las anemias hemolíticas comparten las siguientes características:

- Acortamiento de la vida de los eritrocitos por debajo de los 120 días normales.
- Elevación de las concentraciones de eritropoyetina e incremento compensador de la eritropoyesis.
- Acumulación de los productos de degradación de la hemoglobina generados como parte del proceso de hemólisis eritrocítica.

La destrucción fisiológica de los eritrocitos senescentes tiene lugar en los macrófagos, que son abundantes en el bazo, el hígado y la médula ósea. Este proceso parece desencadenarse por los cambios dependientes de la edad en las proteínas de superficie de los eritrocitos, lo que provoca su reconocimiento y fagocitosis. En la inmensa mayoría de las anemias hemolíticas, la destrucción prematura de los eritrocitos también se produce dentro de los fagocitos, un fenómeno que se denomina *hemólisis extravascular.* Si es persistente, la hemólisis extravascular provoca hiperplasia de los fagocitos manifestada por grados variables de *esplenomegalia.*

La *hemólisis extravascular* se debe normalmente a alteraciones que hacen que el eritrocito sea menos deformable. Se necesitan cambios de forma muy extremos para que los eritrocitos naveguen con éxito entre los sinusoides esplénicos. La menor capacidad de deformación dificulta este tránsito, provocando que los macrófagos secuestren y fagociten los eritrocitos dentro de los cordones esplénicos. Sea cual sea la causa, el cuadro clínico principal de la hemólisis extravascular consiste en: *anemia, esplenomegalia e ictericia.* Es inevitable que parte de la hemoglobina se escape de los fagocitos, provocando en el plasma descensos variables de haptoglobina, una α_2-globulina que se une a la hemoglobina libre y previene su excreción en orina. Como gran parte de la destrucción patológica de los eritrocitos tiene lugar en el bazo, la esplenectomía tiene resultados favorables en los sujetos con hemólisis extravascular.

Con menor frecuencia, predomina la *hemólisis intravascular.* La hemólisis intravascular de los eritrocitos puede deberse a una lesión mecánica, a la fijación del complemento, parásitos intracelulares (p. ej., paludismo *falciparum;* v. capítulo 8) o factores tóxicos exógenos. Las causas de la lesión mecánica consisten en un traumatismo causado por válvulas cardíacas, estrechamiento trombótico de la microcirculación o un traumatismo físico repetitivo (p. ej., corredores de maratón y músicos que tocan los bongos). La fijación del complemento tiene lugar en varias situaciones en las que los anticuerpos reconocen y se unen a los antígenos eritrocíticos. El ejemplo de la lesión tóxica es la sepsis por clostridios, que es consecuencia de la liberación de enzimas que digieren la membrana de los eritrocitos.

Con independencia del mecanismo, la hemólisis intravascular se manifiesta por: *anemia, hemoglobinemia, hemoglobinuria, hemosiderinuria e ictericia.* Las grandes cantidades de hemoglobina libre liberada de los eritrocitos lisados se unen rápidamente a la haptoglobina, produciendo un complejo que se elimina con rapidez mediante fagocitos mononucleares. La hemoglobina libre se oxida a *metahemoglobina,* que tiene color marrón, a medida que se agota la haptoglobina sérica. Las células del túbulo proximal renal reabsorben y catabolizan gran parte de la hemoglobina y la metahemoglobina filtradas, pero una parte se elimina por la orina confiriendo un color rojo o marrón. El hierro liberado de la hemoglobina puede acumularse dentro de las células del túbulo, provocando *hemosiderosis renal.* Simultáneamente, los grupos hemoderivados

de los complejos hemoglobina-haptoglobina se catabolizan para dar lugar a bilirrubina dentro de los fagocitos mononucleares, provocando ictericia. A diferencia de la hemólisis extravascular, no se ve esplenomegalia.

En todos los tipos de anemias hemolíticas no complicadas, el exceso de bilirrubina sérica no se conjuga. El nivel de hiperbilirrubinemia depende de la capacidad funcional del hígado y de la tasa de hemólisis. Cuando el hígado es normal, la ictericia raramente es intensa. El exceso de bilirrubina excretada por el hígado hacia el tubo digestivo provoca el aumento de formación y la excreción fecal de urobilina (v. capítulo 18) y, a menudo, también la formación de litiasis biliar derivada de los pigmentos hemo.

MORFOLOGÍA

En las anemias hemolíticas se ven ciertos cambios, sea cual sea la causa o el tipo. La anemia y el descenso de la tensión tisular de oxígeno desencadenan la producción de eritropoyetina, lo que estimula la diferenciación eritroide y provoca la aparición de un **mayor número de precursores eritroides (normoblastos)** en la médula (fig. 14-1). El incremento compensador de la eritropoyesis da lugar a una **reticulocitosis prominente** en sangre periférica. La fagocitosis de eritrocitos provoca la acumulación de **hemosiderina,** pigmento compuesto por hierro, especialmente en el bazo, el hígado y la médula ósea. Esta acumulación de hierro se denomina **hemosiderosis.** Si la anemia es importante, puede aparecer **hematopoyesis extramedular** en el hígado, bazo y ganglios linfáticos. Con la hemólisis crónica, la excreción biliar elevada de la bilirrubina favorece la formación de **litiasis biliar pigmentada** (colelitiasis).

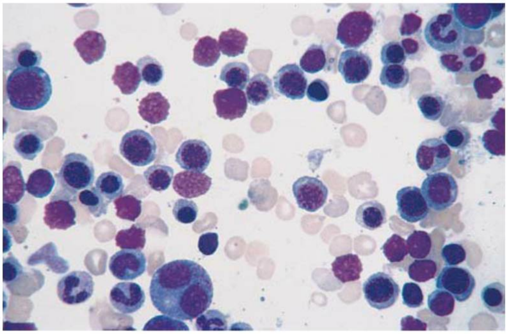


Figura 14-1 Frotis medular de un paciente con anemia hemolítica. La médula muestra un número aumentado de progenitores eritroides en fase de maduración (normoblastos). (Por cortesía del Dr. Steven Kroft, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, Texas.)

Las anemias hemolíticas se pueden clasificar de varias formas, en este caso las clasificaremos según los mecanismos subyacentes (v. tabla 14-1). Comenzaremos con un comentario sobre las principales formas hereditarias de anemia hemolítica, para comentar después las formas adquiridas, que son más frecuentes o de interés fisiopatológico particular.

Esferocitosis hereditaria

La esferocitosis hereditaria (EH) es un trastorno hereditario que se debe a defectos intrínsecos del esqueleto de la membrana de los eritrocitos, lo que les confiere una forma esférica, menos deformable y más vulnerable al secuestro y destrucción en el bazo. La prevalencia de la EH es máxima en el norte de Europa, donde se describen tasas de 1 por 5.000 habitantes. Se detecta un patrón de herencia autosómica dominante en el 75% de los casos. El resto de los pacientes tiene una forma de la enfermedad que depende de la herencia de dos defectos diferentes (un estado conocido como heterocigosidad compuesta).

Patogenia. La notable deformabilidad y durabilidad del eritrocito normal se atribuyen a las propiedades fisicoquímicas del esqueleto especializado de la membrana (fig. 14-2), que se encuentra en estrecha aposición de la superficie interna de la membrana plasmática. Su componente proteico principal, la espectrina, consta de dos cadenas polipeptídicas, α y β, que forman heterodímeros flexibles entrelazados (helicoideos). Las regiones de la «cabeza» de los dímeros de espectrina se asocian a sí mismas para formar tetrámeros, mientras que las «colas» se asocian a oligómeros de actina. Cada oligómero de actina puede unirse a varios tetrámeros de espectrina, creando, por tanto, un esqueleto bidimensional de espectrina-actina que se conecta a la membrana celular mediante dos interacciones distintas. La primera, relacionada con las proteínas anquirina, la banda 4.2, une la espectrina al transportador de iones transmembrana, la banda 3. La segunda, relacionada con la proteína 4.1, une la «cola» de espectrina a otra proteína transmembrana, la glucoforina A.

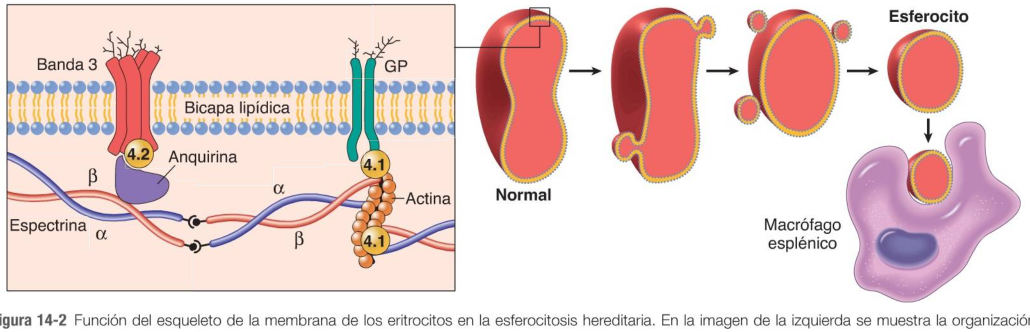


Figura 14-2 Función del esqueleto de la membrana de los eritrocitos en la esferocitosis hereditaria. En la imagen de la izquierda se muestra la organización normal de las principales proteínas del esqueleto de la membrana de los eritrocitos. Varias mutaciones que afectan a la α-espectrina, β-espectrina, anquirina, banda 4.2 o banda 3 que debilitan las interacciones entre esas proteínas hacen que los eritrocitos pierdan fragmentos de la membrana. Para acomodarse en el cambio resultante de la relación entre la superficie y el volumen, esas células adoptan una forma esférica. Las células esferocíticas tienen una menor capacidad de deformación que las normales y, por tanto, quedan atrapadas en los cordones esplénicos, donde son fagocitadas por los macrófagos. GP, glucoforina.

La EH se debe a diversas mutaciones que provocan la falta de algunos componentes del esqueleto de la membrana. Como consecuencia de esas alteraciones, la vida de los eritrocitos afectados disminuye como media entre 10 y 20 días respecto a los 120 días normales. Las mutaciones patogénicas más frecuentes afectan a la anquirina, la banda 3, la espectrina o la banda 4.2, las proteínas implicadas en una de las dos interacciones de anclaje, presumiblemente porque este complejo es particularmente importante estabilizando la bicapa lipídica. La mayoría de las mutaciones causa desplazamientos del marco de lectura o introduce codones de detención prematuros, de modo que el alelo mutado no produce ninguna proteína. La carencia resultante de la proteína afectada reduce el ensamblaje del esqueleto en su conjunto, desestabilizando la membrana plasmática suprayacente. Los eritrocitos jóvenes con EH tienen una forma normal, pero la bicapa lipídica desestabilizada se desprende de fragmentos de membrana a medida que los eritrocitos envejecen en la circulación. La pérdida de membrana respecto al citoplasma «fuerza» a las células a asumir el menor diámetro posible para un volumen determinado, es decir, una forma de esfera. La heterocigosidad mixta para dos alelos defectuosos ocasiona, lógicamente, una deficiencia más grave del esqueleto de la membrana.

Los efectos de la esplenectomía, invariablemente beneficiosos, demuestran que el bazo tiene una función esencial en la pérdida prematura de los esferocitos. Las funciones de los eritrocitos esferocíticos están bastante bien definidas. En la vida de los esferocitos inflexibles y corpulentos, el bazo es el villano. Los eritrocitos normales deben sufrir una deformación extrema para abandonar los cordones de Billroth y entrar en los sinusoides. Debido a su forma esferoidal y a su menor capacidad de deformación, los infelices esferocitos quedan atrapados en los cordones esplénicos, donde son una presa fácil para los macrófagos. El entorno del bazo también exacerba en cierta medida la tendencia de los eritrocitos de la EH a perder la membrana junto con los iones K^+ y H_2O. Como causas que contribuyen a estas anomalías se han propuesto la exposición prolongada del bazo (eritroestasia), la depleción de glucosa de los eritrocitos y el descenso del pH de los eritrocitos (fig. 14-3). Después de la esplenectomía, los esferocitos persisten, pero se corrige la anemia.

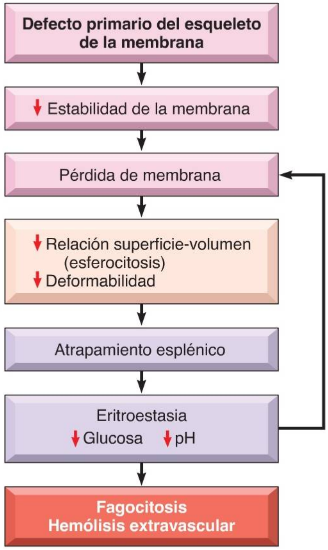


Figura 14-3 Fisiopatología de la esferocitosis hereditaria.

MORFOLOGÍA

El signo morfológico más específico es la **esferocitosis,** evidente en los frotis como eritrocitos anormalmente pequeños de tinción oscura (hipercrómicos) que carecen de una zona más pálida (fig. 14-4). La esferocitosis es distintiva pero no patognomónica, ya que también se observan esferocitos en otros trastornos asociados a pérdida de membrana, como la anemia hemolítica autoinmunitaria. Otras características son comunes a todas las anemias hemolíticas, como son la reticulocitosis, la hiperplasia medular eritroide, la hemosiderosis y la ictericia leve. La **colelitiasis** (litiasis pigmentada) se presenta en el 40-50% de los adultos afectados. La **esplenomegalia** moderada es característico (500-1.000 g). En algunas otras anemias hemolíticas, el bazo está aumentado tanto o más sistemáticamente. La esplenomegalia es consecuencia de la congestión de los cordones de Billroth y del aumento del número de fagocitos que se necesita para eliminar la esferocitos.

Características clínicas. El diagnóstico se basa en la historia familiar, los signos hematológicos y la analítica. En dos tercios de los casos, los eritrocitos son anormalmente sensibles a la *lisis osmótica* cuando se incuban en soluciones salinas hipotónicas, lo que causa la entrada de agua en los esferocitos, que tienen un escaso margen para la expansión. Los eritrocitos de la EH también tienen una *mayor concentración de hemoglobina corpuscular media* debido a la deshidratación causada por la pérdida de K^+ y H_2O.

El cuadro clínico característico consiste en *anemia, esplenomegalia e ictericia.* La intensidad es muy variable. En una pequeña minoría (principalmente, heterocigotos compuestos), la EH se presenta tras el parto con una ictericia importante y requiere transfusiones con intercambio. En el 20-30% de los casos, la enfermedad es tan leve que prácticamente es asintomática, y el descenso de la supervivencia de los eritrocitos se compensa con el aumento de la eritropoyesis. Sin embargo, en la mayoría de los casos, los cambios compensatorios se quedan atrás, produciendo una anemia hemolítica crónica leve o moderada.

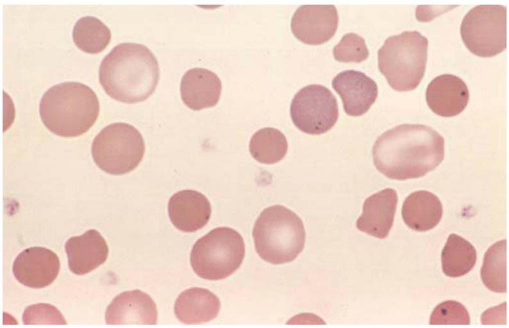


Figura 14-4 Esferocitosis hereditaria (frotis periférico). Obsérvense la anisocitosis y varios esferocitos de aspecto oscuro sin palidez central. También se aprecian cuerpos de Howell-Jolly (pequeños restos oscuros del núcleo) en los eritrocitos de este paciente con asplenia. (Por cortesía del Dr. Robert W. McKenna, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, Texas.)

El curso clínico, estable en general, a veces se ve salpicado de *crisis aplásicas*, desencadenadas normalmente por una infección aguda por parvovirus. El parvovirus infecta y mata los progenitores eritrocíticos, haciendo que cese la producción de eritrocitos hasta que comience una respuesta inmunitaria eficaz, normalmente en 1-2 semanas. Y, debido a la menor vida media de los eritrocitos en la EH, la interrupción de la eritropoyesis, aunque sea durante breves períodos de tiempo, provoca el empeoramiento brusco de la anemia. Las transfusiones se necesitan como soporte del paciente hasta que la respuesta inmunitaria elimine la infección. Las *crisis hemolíticas* se producen como consecuencia de episodios intercurrentes que aumentan la destrucción de los eritrocitos en el bazo (p. ej., mononucleosis infecciosa). Estas crisis son clínicamente menos significativas que las crisis de aplasia. La litiasis biliar, que se detecta en muchos pacientes, también produce síntomas. La esplenectomía corrige la anemia y sus complicaciones, pero conlleva un mayor riesgo de sepsis porque el bazo es un filtro importante para las bacterias transportadas por la sangre.

Enfermedad hemolítica debida a defectos enzimáticos de los eritrocitos: deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa

Las anomalías del cortocircuito en la vía del monofosfato de hexosa o en el metabolismo del glutatión que se producen como consecuencia de la deficiencia o deterioro de la función enzimática reducen la capacidad de los eritrocitos de protegerse a sí mismos frente a las lesiones oxidativas y provocan la hemólisis. La más importante de esas perturbaciones enzimáticas es la deficiencia hereditaria de la actividad de la glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD). La G6PD reduce el fosfato del dinucleótido de nicotinamida adenina (NADP) a NADPH, a la vez que oxida la glucosa-6-fosfato (fig. 14-5). La NADPH proporciona los equivalentes reductores necesarios para la conversión del glutatión oxidado a glutatión reducido, que protege frente al daño oxidativo al servir de cofactor en reacciones que neutralizan compuestos tales como H_2O_2 (v. fig. 14-5).

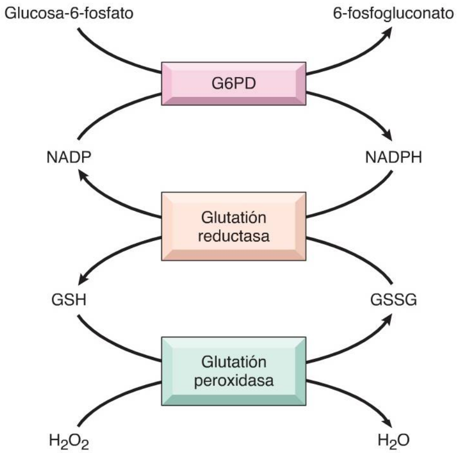


Figura 14-5 Función de la glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD) en la defensa frente a la lesión oxidativa. La eliminación de H_2O_2, un oxidante potencial, depende de que el glutatión reducido (GSH) sea adecuado. Se genera mediante la acción de la forma reducida de la deshidrogenasa del dinucleótido de nicotinamida y adenina (NADPH). La síntesis de NADPH depende de la actividad de la G6PD. GSSG, glutatión oxidado.

La deficiencia de G6PD es un rasgo recesivo ligado al cromosoma X, por lo que el riesgo de enfermedad sintomática es mayor en los hombres. Se conocen varios cientos de variantes genéticas de la G6PD, pero casi todas ellas son inocuas. Dos variantes, designadas G6PD$^-$ y G6PD mediterránea, causan la mayoría de las anemias hemolíticas clínicamente significativas. La G6PD$^-$ está presente en el 10% de los negros americanos y la G6PD mediterránea, como su nombre indica, es prevalente en Oriente Medio. La elevada frecuencia de esas variantes en cada población parece ser consecuencia del efecto protector frente al paludismo por *Plasmodium falciparum* (v. más adelante). Las variantes de G6PD asociadas a hemólisis provocan errores de plegamiento de la proteína, haciendo que sea más susceptible a la degradación proteolítica. Comparado con la variante más frecuente, G6PD B, la semivida de la G6PD$^-$ se reduce moderadamente, mientras que en la G6PD mediterránea es muy raro. Como los eritrocitos maduros no sintetizan proteínas nuevas, la actividad de las enzimas en la G6PD$^-$ o G6PD mediterránea desciende con rapidez hacia niveles que son inadecuados para proteger frente al estrés oxidativo a medida que envejecen los eritrocitos. Por tanto, los eritrocitos mayores son mucho más propensos a la hemólisis que los más jóvenes.

La hemólisis episódica, que es característica de la deficiencia de G6PD, se debe a causas que provocan estrés oxidativo. Los desencadenantes más frecuentes son las *infecciones,* en las que los leucocitos activados producen radicales libres derivados del oxígeno. Muchas infecciones pueden desencadenar la hemólisis; entre las más frecuentes se cuentan la hepatitis vírica, la neumonía y la fiebre tifoidea. Las otras causas desencadenantes importantes son los *fármacos* y algunos *alimentos.* Los fármacos oxidantes implicados son numerosos, incluidos los antipalúdicos (primaquina y cloroquina), sulfonamidas, nitrofurantoínas y otros. Algunos fármacos provocan hemólisis solo en sujetos con una variante mediterránea más grave. El alimento citado con mayor frecuencia es el *haba,* que genera oxidantes cuando se metaboliza. El «fabismo» es endémico en la zona mediterránea, Oriente Medio y algunas partes de África, donde su consumo es prevalente. Con poca frecuencia, la deficiencia de G6PD se presenta como ictericia neonatal o anemia hemolítica crónica de bajo grado en ausencia de infección o desencadenantes ambientales desconocidos.

Los oxidantes provocan *hemólisis tanto intravascular como extravascular* en los sujetos con deficiencia de G6PD. La exposición de los eritrocitos con deficiencia de G6PD a niveles altos de oxidantes causa la formación de enlaces entre los grupos sulfhidrilo reactivos en las cadenas de globina, que se desnaturalizan y forman precipitados unidos a la membrana que se conocen como *cuerpos de Heinz.* Se ven como inclusiones oscuras dentro de los eritrocitos teñidos violeta cristal (fig. 14-6). Los cuerpos de Heinz dañan la membrana lo suficiente para provocar hemólisis intravascular. Cuando el daño de la membrana es menos intenso, se reduce la capacidad de deformación de los eritrocitos. Cuando los eritrocitos cargados con los cuerpos de inclusión atraviesan los cordones esplénicos, los macrófagos arrancan los cuerpos de Heinz. Como consecuencia del daño de la membrana, algunas de esas células devoradas parcialmente conservan su forma anómala y parece que les han dado un mordisco (v. fig. 14-6). Otros eritrocitos menos dañados se convierten en esferocitos debido a la pérdida de superficie de la membrana. Las células mordidas y los esferocitos quedan atrapados en los cordones esplénicos, y los fagocitos los eliminan con rapidez.

La hemólisis intravascular aguda, marcada por la anemia, la hemoglobinemia y la hemoglobinuria, comienza 2 o 3 días después de la exposición de los sujetos con deficiencia de G6PD a los oxidantes. La hemólisis es mayor en sujetos con la

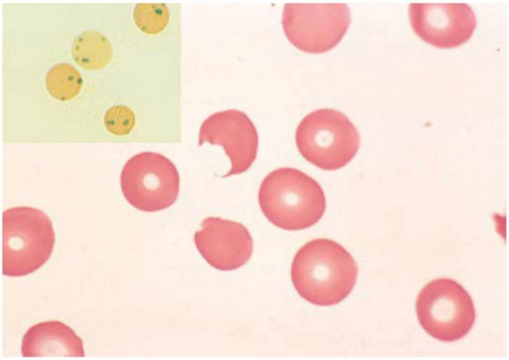


Figura 14-6 Deficiencia de la glucosa-6-fosfato deshidrogenasa: efecto de la exposición a fármacos oxidantes (frotis de sangre periférica). *Detalle*, eritrocitos con precipitados de globina desnaturalizada (cuerpos de Heinz) que se muestran con la tinción supravital. A medida que los macrófagos esplénicos arrancan esas inclusiones, se producen las «células mordidas», como una que se ve en este frotis. (Por cortesía del Dr. Robert W. McKenna, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, Texas.)

variante G6PD mediterránea muy inestable. Como los eritrocitos más antiguos tienen mayor riesgo de lisis, el episodio es autolimitado, ya que la hemólisis cesa cuando solo quedan los eritrocitos más jóvenes llenos de G6PD (incluso cuando continúe la acción de un fármaco). La fase de recuperación se anuncia por la reticulocitosis. Como los episodios hemolíticos relacionados con la deficiencia de G6PD son intermitentes, no están presentes las características relacionadas con la hemólisis crónica (p. ej., esplenomegalia, colelitiasis).

Enfermedad de células falciformes

La drepanocitosis es una hemoglobinopatía hereditaria frecuente causada por una mutación puntual en la β-globina que promueve la polimerización de la hemoglobina desoxigenada, provocando distorsión de los eritrocitos, anemia hemolítica, obstrucción microvascular y lesión tisular isquémica. Se conocen varios cientos de hemoglobinopatías diferentes causadas por las mutaciones de los genes de la globina, pero solo las asociadas a la enfermedad de células falciformes tienen una prevalencia suficiente en EE. UU. para merecerse un comentario. La hemoglobina es una proteína tetramérica compuesta por dos pares de cadenas de globina, cada una de ellas con su propio grupo hemo. Los eritrocitos adultos normales contienen principalmente HbA ($\alpha_2\beta_2$), junto con pequeñas cantidades de HbA_2 ($\alpha_2\delta_2$) y hemoglobina fetal (HbF; $\alpha_2\gamma_2$). La enfermedad de células falciformes se debe a una mutación puntual en el sexto codón de la β-globina que provoca la sustitución del residuo glutamato con un residuo valina. Las propiedades fisioquímicas anómalas de la hemoglobina falciforme resultante (HbS) son las responsables de la enfermedad.

Entre el 8 y el 10% de los afroamericanos, unos dos millones de personas, son heterocigóticos para la HbS, una afección normalmente asintomática que se conoce como rasgo de células falciformes. La descendencia de dos heterocigotos tiene una entre cuatro posibilidades de ser homocigótico para la mutación falciforme, un estado que produce enfermedad sintomática de células falciformes. En estos sujetos, casi toda la hemoglobina de los eritrocitos es HbS ($\alpha_2\beta^s{}_2$). Hay 70.000 sujetos con enfermedad de células falciformes en EE. UU. En algunas poblaciones de África, la prevalencia de la heterocigosidad llega a ser del 30%.

Esta alta frecuencia probablemente deriva de la protección que proporciona la HbS frente al paludismo *falciparum*. Los estudios poblacionales han demostrado que la mutación de la hemoglobina falciforme ha surgido de forma independiente al menos seis veces en áreas donde el paludismo por *P. falciparum* es endémico, obvios indicios de una sólida selección darwiniana para ese rasgo. Las densidades de parásitos son menores en niños AS infectados que en niños AA, y los AS tienen una probabilidad significativamente menor de padecer enfermedad grave o morir por paludismo. Aunque desconocemos los mecanismos, hay dos posibles hipótesis que explican estas observaciones:

- Los parásitos intracelulares metabólicamente activos consumen O_2 y reducen el pH intracelular; estos dos fenómenos promueven la polimerización de la hemoglobina en los eritrocitos AS. Estas células distorsionadas y rígidas podrían ser retiradas más rápidamente por fagocitosis en el hígado y el bazo, ayudando a mantener baja la carga de parásitos.
- Otro efecto de la polimerización de la hemoglobina es que altera la formación de protrusiones en la membrana que contienen una proteína fabricada por el parásito denominada PfEMP-1. Estas protrusiones están implicadas en la adhesión de los eritrocitos infectados al endotelio, que se considera importante en la patogenia de la forma más grave de la enfermedad, el paludismo cerebral.

También se ha planteado que el déficit de G6PD y las talasemias protegen igualmente frente al paludismo al aumentar la eliminación y reducir la adherencia de los eritrocitos infectados, posiblemente por un mayor nivel de estrés oxidante y causando daños a la membrana de las células portadoras de parásitos.

Patogenia. Las principales manifestaciones patológicas –hemólisis crónica, oclusiones microvasculares y lesión tisular– son consecuencia de la tendencia de las moléculas de HbS de apilarse en polímeros cuando están desoxigenadas. Inicialmente, este proceso transforma al citosol de los eritrocitos de un líquido libre a un gel viscoso. Con la desoxigenación continuada, las moléculas de HbS se engranan en largas fibras como agujas dentro de los eritrocitos, produciendo una forma distorsionada, de hoz o de hoja de acebo.

Diversas variables afectan a la velocidad y grado de formación de las células falciformes:

- *Interacción de la HbS con los demás tipos de hemoglobina en la célula.* En los sujetos heterocigóticos con rasgo de células falciformes, el 40% de la hemoglobina es HbS y el resto es HbA, lo que interfiere en la polimerización de la HbS. En consecuencia, los eritrocitos en los sujetos heterocigóticos no tienen células falciformes, excepto en condiciones de hipoxia profunda. La HbF inhibe la polimerización de la HbS incluso más que la HbA; por tanto, los lactantes no muestran síntomas hasta que alcanzan los 5-6 meses de edad, cuando normalmente desciende la concentración de HbF. Sin embargo, en algunos sujetos, la expresión de la HbF se mantiene en niveles relativamente altos, una situación que se conoce como persistencia hereditaria de HbF; en esos casos, la enfermedad de células falciformes es mucho menos intensa. Otra variante de la hemoglobina es la HbC, en la cual la lisina se sustituye por glutamato en el sexto residuo de aminoácido de la β-globina. La HbC también es frecuente en las mismas regiones que la HbS; globalmente, cerca del 2-3% de los negros americanos son heterocigóticos para la HbS, y aproximadamente 1 de cada 1.250

es heterocigótico mixto HbS/HbC. En los eritrocitos HbSC, el porcentaje de HbS es del 50%, comparado con solo el 40% en las células HbAS. Además, las células HbSC tienden a perder sal y agua y se deshidratan, con lo que aumenta la concentración intracelular de HbS. Ambos factores incrementan la tendencia de la HbS a formar polímeros. Como resultado, las personas que son heterocigóticos mixtos para HbS y HbC presentan un trastorno drepanocítico sintomático (denominado *enfermedad por HbSC*), más leve que la drepanocitosis.

- *Concentración de hemoglobina corpuscular media* (CHCM). Las concentraciones más altas de HbS incrementan la probabilidad de que se produzcan la agregación y polimerización durante cualquier período dado de desoxigenación. Por tanto, la deshidratación intracelular, que incrementa la CHCM, facilita la formación de las células falciformes. Por el contrario, las afecciones que disminuyen la CHCM reducen la intensidad de la enfermedad. Esto sucede cuando el sujeto es homocigótico para la HbS, pero también tiene α-talasemia simultáneamente, lo que reduce la síntesis de Hb y provoca una enfermedad más leve.
- *El pH intracelular.* El descenso del pH reduce la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno, con lo que aumenta la fracción de HbS desoxigenada en cualquier tensión dada de oxígeno y aumenta la tendencia de formación de las células falciformes.
- *Tiempo de tránsito de los eritrocitos a través de los lechos microvasculares.* Como comentaremos, gran parte de la patología de la enfermedad de células falciformes está relacionada con la oclusión vascular causada por la formación de las células falciformes dentro de los lechos microvasculares. El tiempo de tránsito en la mayoría de los lechos microvasculares normales es demasiado corto para que se produzca la agregación significativa de la HbS desoxigenada y, por tanto, la formación de las células falciformes queda limitada a los lechos microvasculares con tiempos de tránsito lentos. El flujo sanguíneo es lento en el bazo y la médula ósea normales, que están intensamente afectados en la enfermedad de células falciformes, y también en los lechos vasculares que están inflamados. El movimiento de sangre a través de los tejidos inflamados es más lento debido a la adhesión de los leucocitos y eritrocitos a las células endoteliales activadas y al trasudado de líquido a través de los vasos con fugas. En consecuencia, los lechos vasculares inflamados son propensos a la formación de las células falciformes y oclusión de los vasos.

La formación de las células falciformes causa un daño acumulativo en los eritrocitos, por varios mecanismos. A medida que crecen los polímeros de HbS, se hernian a través del esqueleto de la membrana y se protegen de la célula encerrada en una vaina tan solo por una bicapa lipídica. Esta grave perturbación de la estructura de la membrana provoca la entrada de iones Ca^{2+}, que induce la formación de enlaces entre las proteínas de membrana y activa un canal iónico que permite la salida de K^+ y H_2O. Al repetirse los episodios de formación de las células falciformes, los eritrocitos se deshidratan cada vez más y se tornan densos y rígidos (fig. 14-7). Con el tiempo, las células que han sufrido los daños más graves se convierten en células falciformes terminales, irreversibles y ya no deformables, que retienen su forma falciforme incluso cuando están plenamente oxigenadas. La intensidad de la hemólisis se correlaciona con el porcentaje de células falciformes irreversibles, que son secuestradas con rapidez y eliminadas por los fagocitos mononucleares (hemólisis extravascular). Los eritrocitos falciformes también son frágiles

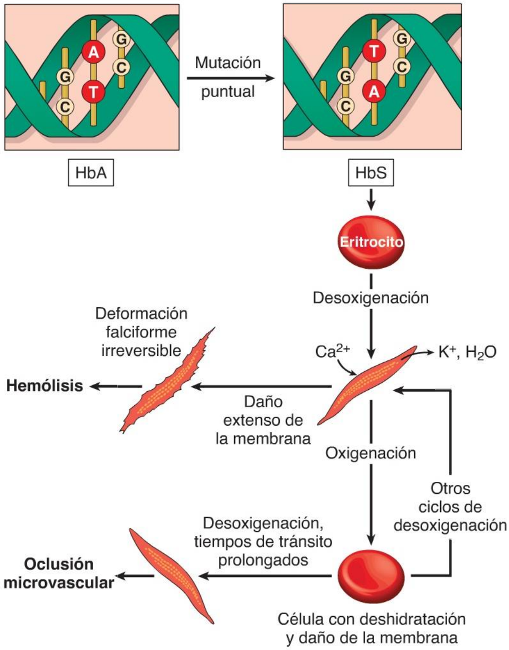


Figura 14-7 Fisiopatología de la enfermedad de células falciformes.

mecánicamente, por lo que también se produce una cierta hemólisis intravascular.

La patogenia de las *oclusiones microvasculares,* que son responsables del cuadro clínico más grave, no se conoce con tanto detalle. Las oclusiones microvasculares no están relacionadas con el número de células falciformes irreversibles en la sangre, aunque podrían depender de un daño más sutil de la membrana de los eritrocitos y de factores locales, como la inflamación o la vasoconstricción, que tiende a frenar o detener el movimiento de los eritrocitos a través de los lechos microvasculares (v. fig. 14-7). Como se ha mencionado anteriormente, los eritrocitos falciformes expresan niveles de moléculas de adhesión mayores de lo normal y son de consistencia pegajosa. Los mediadores liberados de los granulocitos durante las reacciones inflamatorias estimulan la expresión de las moléculas de adhesión en las células endoteliales (v. capítulo 3) y mejoran la tendencia de los eritrocitos falciformes a quedar detenidos durante su recorrido por la microvasculatura. El estancamiento de los eritrocitos dentro de los lechos vasculares inflamados da lugar a un aumento de la exposición a la tensión baja de oxígeno, formación de células falciformes y obstrucción vascular. Una vez comenzado, es fácil concebir cómo se cierra el círculo vicioso de formación de células falciformes, obstrucción, hipoxia y formación de más células falciformes. La depleción de óxido nítrico (NO) también participa en las oclusiones vasculares. La hemoglobina libre liberada de los eritrocitos falciformes lisados se puede unir al NO, un potente vasodilatador e inhibidor de la agregación plaquetaria, inactivándolo. La reducción del NO activo conduce a un aumento del tono vascular (estrechamiento de vasos) y promueve la agregación plaquetaria: ambos mecanismos contribuirían a la estasis de eritrocitos, su conversión en drepanocitos y, en algunos casos, trombosis.

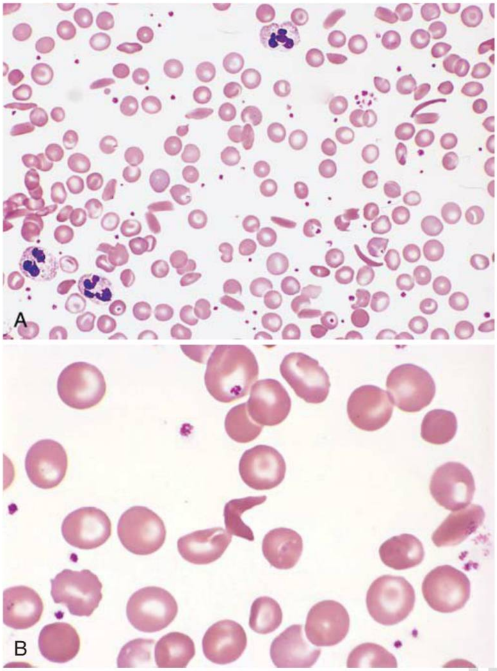


Figura 14-8 Enfermedad de células falciformes (frotis de sangre periférica). **A.** La imagen de bajo aumento muestra células falciformes, anisocitosis y poiquilocitosis. **B.** A mayor aumento, se muestra en el centro una célula con la deformación falciforme irreversible. (Por cortesía del Dr. Robert W. McKenna, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, Texas.)

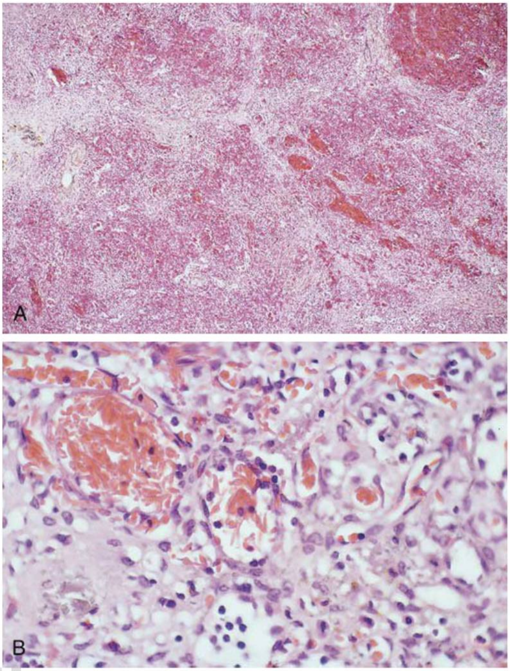


Figura 14-9 **A.** Bazo en la enfermedad de células falciformes (a bajo aumento). Los cordones de la pulpa roja y los sinusoides están intensamente congestionados. Entre las áreas congestionadas son evidentes algunas zonas pálidas de fibrosis que son consecuencia del daño isquémico. **B.** A gran aumento, los sinusoides esplénicos están dilatados y llenos de eritrocitos falciformes. (Por cortesía del Dr. Darren Wirthwein, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, Texas.)

MORFOLOGÍA

En la anemia de células falciformes, la sangre periférica muestra una cantidad variable de **células falciformes irreversibles,** reticulocitosis y dianocitos, que son consecuencia de la deshidratación de los eritrocitos (fig. 14-8). En algunos eritrocitos también se detectan **cuerpos de Howell-Jolly** (pequeños restos nucleares) debido a la asplenia (v. más adelante). La médula ósea es hiperplásica como consecuencia de la hiperplasia eritroide compensatoria. La expansión de la médula provoca la reabsorción ósea y la formación secundaria de hueso nuevo, lo que da lugar a pómulos prominentes y cambios en el cráneo que simulan un «corte de pelo militar» en las radiografías. También puede tener lugar hematopoyesis extramedular. El aumento de la degradación de la hemoglobina puede causar litiasis biliar pigmentada e hiperbilirrubinemia.

En la primera infancia, el bazo está aumentado hasta los 500 g por la congestión de la pulpa roja debido al atrapamiento de los eritrocitos falciformes en los cordones y senos (fig. 14-9). No obstante, con el tiempo, la eritroestasia crónica provoca un infarto esplénico, fibrosis y disminución progresiva de volumen, de manera que en la adolescencia o inicio de la edad adulta solo queda una pequeña masa atrófica de tejido esplénico fibroso. Este proceso se denomina **autoesplenectomía** (fig. 14-10). Los infartos causados por las oclusiones vasculares pueden tener lugar en muchos otros tejidos, como huesos, cerebro, riñón, hígado, retina y vasos pulmonares, produciéndose en este último caso un *cor pulmonale.* En los pacientes adultos, el estancamiento vascular de los tejidos subcutáneos provoca úlceras en las piernas, una complicación que es rara en niños.

Características clínicas

La enfermedad de células falciformes causa una anemia hemolítica de intensidad moderada (hematocrito del 18-30%) que se asocia a reticulocitosis, hiperbilirrubinemia y aparición de células falciformes irreversibles. Su evolución está salpicada por varias «crisis». Las *crisis vasooclusivas,* también denominadas *crisis de dolor,* son episodios de lesión hipóxica e infartos que causan un dolor intenso de la región afectada. Aunque la infección, la deshidratación y la acidosis (factores



Figura 14-10 Fragmento de bazo «autoinfartado» en la enfermedad de células falciformes. (Por cortesía de los Dres. Dennis Burns y Darren Wirthwein, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, Texas.)

todos ellos que favorecen la formación de las células falciformes) pueden actuar como desencadenantes, en la mayoría de los casos no se identifica una causa predisponente. Las localizaciones afectadas con mayor frecuencia son huesos, pulmones, hígado, cerebro, bazo y pene. En los niños, las crisis óseas dolorosas son muy frecuentes y, a menudo, difíciles de distinguir de la osteomielitis aguda. Con frecuencia, se manifiestan como un *síndrome de mano-pie* o dactilitis de los huesos de las manos o pies, o ambos. El *síndrome torácico agudo* es un tipo particularmente peligroso de crisis vasooclusiva que afecta a los pulmones y que se presenta con fiebre, tos, dolor torácico e infiltrados pulmonares. La inflamación pulmonar (como puede ser la inducida por una simple infección) puede hacer que el flujo sanguíneo sea más lento y «parecido al del bazo», provocando la formación de las células falciformes y la oclusión vascular. El *priapismo* afecta hasta al 45% de los hombres después de la pubertad y puede dar lugar a daño hipóxico y disfunción eréctil. Otros trastornos asociados a la obstrucción vascular, especialmente el *accidente cerebrovascular* y la retinopatía causante de *pérdida de agudeza visual* o incluso ceguera, resultan devastadores. Como factores que contribuyen al ictus, se han propuesto la adhesión de los eritrocitos falciformes al endotelio vascular arterial y la vasoconstricción causada por la depleción de NO debido a la hemoglobina libre.

Si bien las crisis oclusivas son la causa más frecuente de morbimortalidad, hay otros episodios agudos que complican la evolución. Las *crisis de secuestro* se presentan en niños con bazos intactos. El atrapamiento masivo de los eritrocitos falciformes provoca un aumento rápido del tamaño del bazo, hipovolemia y, a veces, shock. Las crisis de secuestro y el síndrome torácico agudo pueden ser mortales, y en ocasiones requieren tratamiento inmediato con transfusiones de intercambio. Las *crisis de aplasia* derivan de la infección de los progenitores eritrocíticos por parvovirus B19, lo que provoca la interrupción transitoria de la eritropoyesis y el empeoramiento brusco de la anemia.

Además de esas crisis tan espectaculares, la hipoxia tisular crónica supone una carga sutil, pero importante. La hipoxia crónica es responsable del deterioro generalizado del crecimiento y desarrollo, así como del daño orgánico que afecta al bazo, corazón, riñones y pulmones. La formación de las células falciformes provocada por la hipertonía de la médula renal provoca daños que, con el tiempo, provocan hipostenuria (incapacidad para concentrar la orina), que aumenta la propensión a la deshidratación y sus riesgos consecuentes.

El aumento la susceptibilidad a la infección por microorganismos encapsulados es otra amenaza. En gran parte, se debe a la alteración de la función esplénica, que está muy deteriorada en niños por la congestión y por el flujo escaso, y completamente ausente en adultos debido al infarto esplénico. Los defectos de etiología incierta que se observan en la vía alternativa del complemento también deterioran la opsonización de las bacterias. La incidencia de septicemia y meningitis por *Pneumococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae*, es frecuente, en particular en niños, puede reducirse mediante la vacunación y el empleo de antibióticos profilácticos.

Habría que resaltar la importante variación en las manifestaciones clínicas de la enfermedad de células falciformes. Algunos sujetos quedan mermados por las crisis vasooclusivas reiteradas, mientras que otros solo presentan síntomas leves. Se desconoce la base de gran variedad en la expresión de la enfermedad; se sospecha que intervienen genes modificantes y factores ambientales.

El diagnóstico se sospecha por los signos clínicos y por la presencia de eritrocitos falciformes irreversibles, y se confirma con varios análisis de la hemoglobina falciforme. En general, consisten en mezclar una muestra de sangre con un reactivo que consume el oxígeno, como metabisulfito, lo que induce la formación de las células falciformes a partir de los eritrocitos en presencia de HbS. Para demostrar la presencia de HbS y excluir otros síndromes falciformes, como la enfermedad por HbSC, también se usa la electroforesis de la hemoglobina. El diagnóstico prenatal es posible por el análisis del ADN fetal obtenido mediante amniocentesis o biopsia coriónica.

Las perspectivas de los pacientes con enfermedad de células falciformes han mejorado considerablemente a lo largo de los últimos 10-20 años. El 90% de los casos sobrevive hasta los 20 años, y cerca del 50% sobrevive hasta después de los 40 años. El pilar del tratamiento es un inhibidor de la síntesis de ADN, la hidroxiurea, que ofrece varios efectos beneficiosos, como son: 1) el incremento de las concentraciones de HbF en el eritrocito, que se produce por mecanismos desconocidos, y 2) un efecto antiinflamatorio que deriva de la inhibición de la producción de leucocitos. Ambas actividades (y posiblemente otras) parecen actuar conjuntamente para disminuir las crisis relacionadas con las oclusiones vasculares, tanto en niños como en adultos. El trasplante de células madre hematopoyéticas ofrece una posibilidad de curación y cada vez se emplea más como opción terapéutica.

Síndromes de talasemia

Los síndromes talasémicos son un grupo heterogéneo de trastornos causados por mutaciones heredadas que reducen la síntesis de las cadenas de α-globina o β-globina componentes de la hemoglobina adulta, HbA ($\alpha_2\beta_2$), provocando anemia, hipoxia tisular y hemólisis de eritrocitos relacionadas con el desequilibrio en la síntesis de cadenas de globinas. Las dos cadenas β de la HbA son codificadas por un par idéntico de genes de β-globina en el cromosoma 16, mientras que las dos cadenas β son codificadas por un único gen de β-globina en el cromosoma 11. La β-talasemia se debe a la síntesis deficiente de las cadenas β, mientras que la α-talasemia se debe a la síntesis deficiente de las cadenas α. Las consecuencias hematológicas del descenso de la síntesis de una cadena de globina se deben no solo a la deficiencia de la hemoglobina, sino también al exceso relativo de la otra cadena de globina, en particular en la β-talasemia (v. más adelante).

Los síndromes de talasemia son endémicos en la cuenca mediterránea (de hecho, en griego *thalassa* significa «mar»), así como en Oriente Medio, África tropical, subcontinente indio y Asia, y, en conjunto, se encuentran entre los trastornos hereditarios más frecuentes en el hombre. Al igual que sucede con la enfermedad de células falciformes y otros trastornos hereditarios frecuentes de los eritrocitos, su prevalencia parece explicarse por la protección que proporcionan a los portadores heterocigóticos frente al paludismo. Aunque nos ocupamos de los síndromes talasémicos junto con otras formas hereditarias de anemia asociada a hemólisis, es importante tener en cuenta que los defectos en la síntesis de globinas subyacentes a estos trastornos causan anemia por dos mecanismos: menor producción de eritrocitos y acortamiento de la vida de estas células.

β-talasemias

Las β-talasemias se deben a mutaciones que disminuyen la síntesis de las cadenas de β-globina. La intensidad del cuadro clínico varía sobre todo debido a la heterogeneidad de las mutaciones causantes. Comenzaremos nuestro comentario con las lesiones moleculares de la β-talasemia y después relacionaremos las variantes clínicas con los defectos moleculares subyacentes.

Patogenia molecular. Las mutaciones causantes se pueden englobar en dos categorías: *mutaciones* β^0, asociadas a la

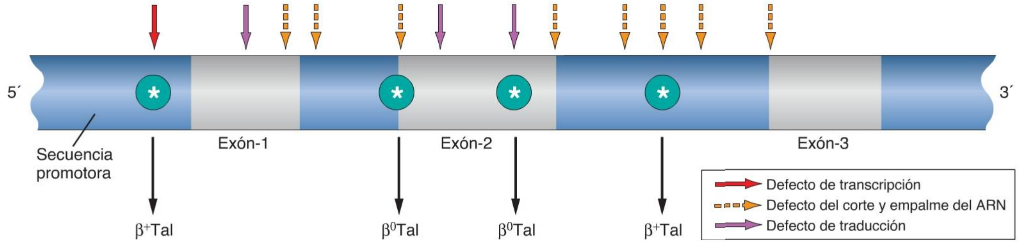


Figura 14-11 Distribución de las mutaciones de los genes de la β-globina asociadas a la β-talasemia. Las flechas indican los lugares en los que se pueden identificar mutaciones puntuales que dan lugar a talasemias β^0 o β^+.

ausencia de la síntesis de la β-globina, y *mutaciones* β^+, que se caracterizan por el descenso de la síntesis de β-globina (pero aún detectable). El secuenciado de los genes de la β-talasemia ha demostrado la existencia de más de 100 mutaciones causantes diferentes, principalmente mutaciones puntuales. Los detalles de esas mutaciones y sus efectos se encuentran en los textos especializados. En la figura 14-11 se indican algunos ejemplos ilustrativos.

- *Mutaciones por corte y empalme.* Son la causa más frecuente de la β^+-talasemia. La mayoría de estas mutaciones se encuentran dentro de los intrones y son pocas las localizadas en los exones. Algunas de esas mutaciones destruyen las uniones de corte normal del ARN e impiden por completo la producción del ARNm normal de la β-globina, dando lugar a la β^0-talasemia. Otras mutaciones crean un punto «ectópico» de corte dentro de un intrón. Al mantenerse las secuencias flanqueantes normales en la zona de corte, se producen cortes y empalmes normales y anómalos, y aparece algo de ARNm de β-globina normal, con lo que se produce una β^+-talasemia.
- *Mutaciones de la región promotora.* Reducen la transcripción en un 75-80%. Se sintetiza algo de β-globina normal, por lo que estas mutaciones se asocian a la β^+-talasemia.
- *Mutaciones en la terminación de la cadena.* Son la causa más frecuente de la β^0-talasemia. En esta categoría se incluyen dos subtipos de mutaciones. El tipo más frecuente da lugar a un nuevo codón de parada dentro de un exón y el segundo introduce pequeñas inserciones o deleciones que desplazan los marcos de lectura del ARNm (mutaciones del marco de lectura; v. capítulo 5). Ambas mutaciones bloquean la traducción y previenen la síntesis de cualquier β-globina funcional.

La alteración de la síntesis de la β-globina da lugar a anemia por dos mecanismos (fig. 14-12). El déficit de la síntesis de HbA produce la «infrahemoglobinización» hipocrómica, eritrocitos microcíticos con capacidad de transporte de oxígeno por debajo de lo normal. Aún más importante es la reducción de la supervivencia de los eritrocitos y sus precursores, que es consecuencia del desequilibrio de la síntesis de las globinas α y β. Las cadenas α sin pareja precipitan dentro de los precursores eritrocíticos, formando inclusiones insolubles. Esas inclusiones causan varios efectos no deseados, pero el daño de la membrana es la causa última de la mayoría de las patologías de los eritrocitos. Muchos precursores de los eritrocitos sucumben al daño de la membrana y sufren apoptosis. En la β-talasemia grave se estima que el 70-85% de los precursores eritrocíticos sufren este destino, lo que desemboca en una *eritropoyesis ineficaz.* Los eritrocitos que se liberan desde la médula también son portadores de inclusiones y tienen daños en la membrana, y lo que les hace propensos a sufrir el secuestro esplénico y *hemólisis extravascular.*

En la β-talasemia grave, la eritropoyesis ineficaz crea otros problemas añadidos. El estímulo eritropoyético en la anemia descompensada grave provoca la hiperplasia eritroide masiva en la médula y una hematopoyesis extramedular extensa. La masa de precursores de los eritrocitos erosiona la corteza ósea al aumentar de tamaño, altera el crecimiento óseo y produce anomalías en el esqueleto (que se describen más adelante). La hematopoyesis extramedular afecta al hígado, bazo y ganglios linfáticos, y en casos extremos produce masas extraóseas en tórax, abdomen y pelvis. Los progenitores eritroides metabólicamente activos roban los nutrientes de otros tejidos que ya sufren la carencia de oxígeno, apareciendo una caquexia grave en los pacientes no tratados.

Otra complicación importante de la eritropoyesis ineficaz es la absorción excesiva del hierro dietético. La eritropoyesis ineficaz suprime la hepcidina, un regulador negativo crítico de la absorción de hierro (v. «Anemia ferropénica»). El aumento de la absorción intestinal de hierro debido a la baja concentración de hepcidina y la sobrecarga de hierro causada por las transfusiones sanguíneas repetidas conducen inevitablemente a la acumulación intensa de hierro, a no ser que se adopten medidas preventivas. A menudo se produce una lesión secundaria de los órganos parenquimatosos, especialmente del hígado, que en ocasiones induce una *hemocromatosis secundaria* (v. capítulo 18).

Síndromes clínicos. La tabla 14-3 resume las relaciones entre fenotipos clínicos y sus genotipos subyacentes. La clasificación clínica de la β-talasemia se basa en la gravedad de la anemia, que a su vez está determinada por el defecto genético (β^+ o β^0) y la cantidad de gen (homocigoto o heterocigoto). Por lo general, las personas con dos alelos de β-talasemia (β^+/β^+, β^+/β^0 o β^0/β^0) presentan una anemia grave, necesitada de transfusiones, llamada *β-talasemia mayor.* Los heterocigotos con un gen de β-talasemia y un gen normal (β^+/β o β^0/β) suelen tener una anemia microcítica asintomática leve. Este trastorno se denomina β-*talasemia menor* o *rasgo* β-*talasémico.* Una tercera variante genéticamente heterogénea y moderadamente grave es la *β-talasemia intermedia.* Este grupo incluye las variantes más leves de la talasemia β^+/β^+ o β^+/β^0 y formas infrecuentes de β-talasemia heterocigótica. Algunos pacientes con β-talasemia intermedia tienen dos genes de β-globina defectuosos y un gen alterado de α-talasemia, lo que mejora la eficacia de la eritropoyesis y la supervivencia de los eritrocitos al disminuir el desequilibrio en la síntesis de cadenas α y β. En otros casos, infrecuentes pero ilustrativos, la persona tiene un solo defecto de la β-globina y una o dos copias extra de genes de α-globina normales (derivados de una duplicación génica), que empeora el desequilibrio entre las cadenas. Estas formas inusuales de la enfermedad sirven para recalcar la implicación esencial de las cadenas de

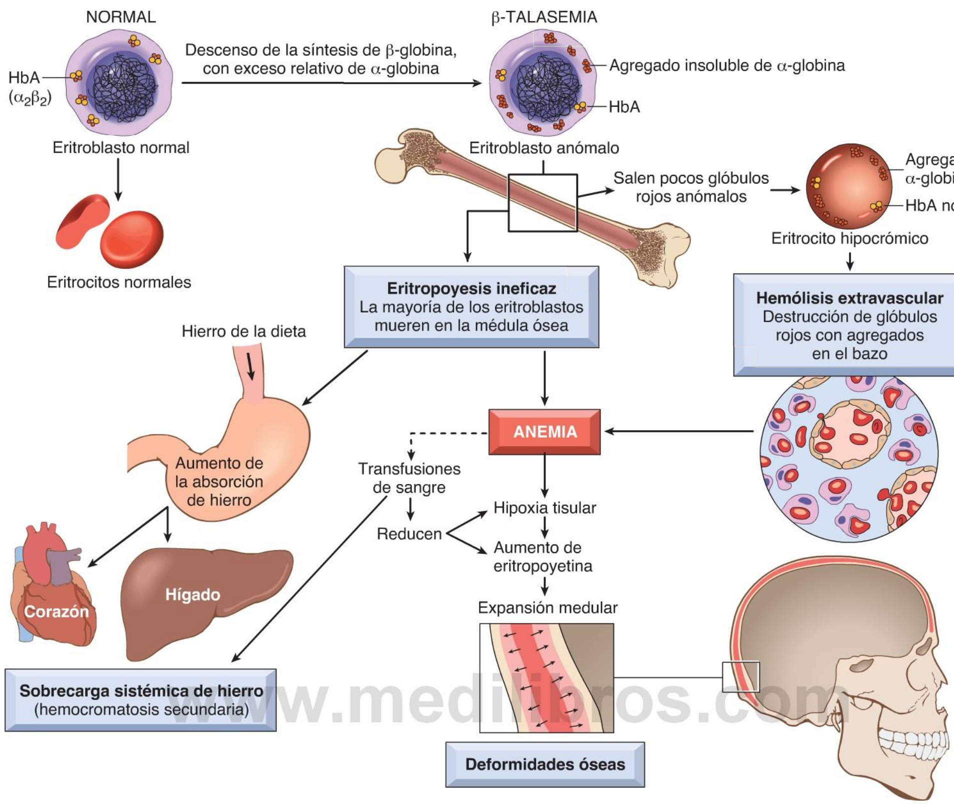


Figura 14-12 Patogenia de la β-talasemia mayor. Obsérvese que los agregados de las cadenas de α-globina sin emparejamiento, una característica distintiva de la enfermedad, no son visibles en los frotis de sangre teñidos de la forma habitual. Las transfusiones de sangre son una espada de doble filo, pues disminuyen la anemia y sus complicaciones, pero también aumentan la sobrecarga sistémica de hierro.

α-globina desemparejadas en el trastorno. No vamos a describir por separado las características clínicas y morfológicas de la β-talasemia intermedia, pero pueden deducirse de los apartados siguientes, dedicados a las β-talasemias mayor y menor.

β-talasemia mayor. La β-talasemia mayor más frecuente en los países mediterráneos, parte de África y Sudeste asiático. En EE. UU., la incidencia es mayor en inmigrantes procedentes de esas áreas. La anemia se manifiesta entre 6 y 9 meses después del parto, cuando la síntesis de hemoglobina cambia de HbF a HbA. En los pacientes no transfundidos, las concentraciones de hemoglobina son de 3-6 g/dl. Los eritrocitos pueden carecer por completo de HbA (genotipo β^0/β^0) o contienen pequeñas cantidades (genotipos β^+/β^+ o β^0/β^+). La principal hemoglobina eritrocítica es HbF, y está muy elevada. Los niveles de HbA_2 son altos en ocasiones, pero más a menudo son normales o bajos.

MORFOLOGÍA

El frotis sanguíneo muestra importantes anomalías eritrocíticas, como una gran variación en el tamaño **(anisocitosis)** y forma **(poiquilocitosis), microcitosis e hipocromía.** También son frecuentes las células diana (llamadas así porque la hemoglobina se recoge en el centro de la célula), el punteado basófilo y los eritrocitos fragmentados. Las inclusiones de las cadenas α agregadas se eliminan eficientemente por el bazo y no se ven con facilidad. El recuento de reticulocitos está elevado, pero es menor de lo esperado para la intensidad de la anemia debido a la eritropoyesis ineficaz. En sangre periférica se ve un número variable de precursores nucleados con hemoglobina deficiente de los eritrocitos (normoblastos) como consecuencia de la eritropoyesis de «estrés» y de su liberación anómala desde los lugares de hematopoyesis extramedular.

Otras alteraciones mayores afectan a la médula ósea y el bazo. En el paciente no transfundido existe una importante expansión de la médula hematopoyéticamente activa. En los huesos de la cara y el cráneo, la médula floreciente erosiona el hueso cortical existente e induce la formación de hueso nuevo, dando lugar a un aspecto en «corte de pelo militar» en la radiografía (fig. 14-13). Tanto la hiperplasia de los fagocitos como la hematopoyesis extramedular contribuyen al aumento de tamaño del bazo, que puede llegar a pesar hasta 1.500 g. El hígado y los ganglios linfáticos también pueden aumentar de tamaño como consecuencia de la hematopoyesis extramedular.

La hemosiderosis y la hemocromatosis secundaria, las dos manifestaciones de la sobrecarga de hierro (v. capítulo 18), se presentan en casi todos los pacientes. El hierro depositado daña varios órganos, principalmente el corazón, el hígado y el páncreas.



Figura 14-13 Talasemia: radiografía de cráneo de una talasemia que muestra la formación de hueso nuevo en la tabla exterior, produciendo radiaciones perpendiculares que se parecen a un corte de pelo rapado. (Por cortesía del Dr. Jack Reynolds, Department of Radiology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, Texas.)

La evolución clínica de la β-talasemia mayor es breve, a menos que se administren transfusiones de sangre. Los niños no tratados presentan retraso del crecimiento y fallecen a una edad temprana debido a los efectos de la anemia. En los casos que sobreviven lo suficiente, los pómulos y otras prominencias óseas están aumentados de tamaño y distorsionados. Normalmente, se detecta hepatoesplenomegalia debida a la hematopoyesis extramedular. Aunque las transfusiones de sangre mejoran la anemia y suprimen las complicaciones relacionadas con el exceso de eritropoyesis, también provocan complicaciones por sí solas. La enfermedad cardíaca, que es consecuencia de la sobrecarga de hierro progresiva y de la hemocromatosis secundaria (v. capítulo 18), es una importante causa de muerte, en particular en los pacientes que reciben muchas transfusiones por lo que deben recibir quelantes de hierro para prevenir o reducir esta complicación. Con las transfusiones y la quelación del hierro es posible alcanzar la supervivencia hasta los 20 años, pero el pronóstico general sigue siendo reservado. El trasplante de células madre hematopoyéticas es el único tratamiento que ofrece la curación, y se utiliza cada vez más. El diagnóstico prenatal es posible mediante el análisis molecular del ADN.

β-talasemia menor. La β-talasemia menor es mucho más frecuente que la β-talasemia mayor y, comprensiblemente, afecta a los mismos grupos étnicos. La mayoría de los pacientes son portadores heterocigóticos de un alelo β^+ o β^0. Normalmente están asintomáticos. La anemia, cuando aparece, es leve. El frotis de sangre periférica muestra típicamente algunas anomalías en los eritrocitos, con hipocromía, microcitosis, punteado basófilo y células diana. En la médula ósea se ve hiperplasia eritroide. La electroforesis de la hemoglobina demuestra el incremento de la HbA_2 ($\alpha_2\delta_2$) hasta el 4-8% de la hemoglobina total (normal, 2,5 ± 0,3%), que refleja la elevada relación entre la síntesis de las cadenas δ y β. Las concentraciones de HbF son normales o ligeramente elevadas en ocasiones.

La detección del rasgo β-talasémico es importante por dos motivos: 1) se parece superficialmente a la anemia microcítica hipocrómica de la ferropenia, y 2) tiene implicaciones para el consejo genético. Por lo general, es posible descartar ferropenia mediante la determinación del hierro sérico, capacidad total de fijación de hierro y ferritina sérica (v. «Anemia ferropénica»). El aumento de la HbA_2 resulta útil para el diagnóstico, especialmente en aquellas personas (como mujeres en edad fértil) que están en riesgo de tener ambos, rasgo β-talasémico y ferropenia.

α-talasemias

Las α-talasemias se deben a deleciones hereditarias que dan lugar a una menor síntesis o ausencia de cadenas de α-globina. Normalmente, hay cuatro genes de α-globina y la intensidad de la α-talasemia depende de cuántos genes de α-globina estén afectados. Al igual que en las β-talasemias, la anemia deriva de la ausencia de una hemoglobina adecuada y de la presencia del exceso de cadenas de globinas emparejadas (β, γ y δ), cuyos tipos varían en las distintas edades. En los recién nacidos con α-talasemia, el exceso de las cadenas de γ-globina forma tetrámeros γ_4 conocidos como *hemoglobina de Bart,* mientras que en niños mayores y adultos el exceso de las cadenas de β-globina forma tetrámeros β_4 conocidos como *HbH.* Como las cadenas β y γ son más solubles que las cadenas libres α y forman homotetrámeros bastante estables, la hemólisis y la eritropoyesis ineficaz son menos importantes que en las β-talasemias. Varias lesiones moleculares dan lugar a la α-talasemia, pero la deleción génica es la causa más frecuente de reducción de la cadena α.

Síndromes clínicos. Los síndromes clínicos están determinados y clasificados por el número de genes de α-globina delecionados. Cada uno de los cuatro genes de α-globina contribuye normalmente al 25% de las cadenas totales de α-globina. Los síndromes de α-talasemia derivan de combinaciones de deleciones que eliminan uno de los cuatro genes de α-globina. No resulta sorprendente que la intensidad del síndrome clínico sea proporcional al número de genes de α-globina que se haya delecionado. Los tipos diferentes de α-talasemia y su cuadro clínico más sobresaliente se recogen en la tabla 14-3.

Estado de portador silente. Se asocia a la deleción de un solo gen de α-globina, que causa una reducción apenas detectable de la síntesis de cadenas de α-globina. Esos sujetos están completamente asintomáticos, pero tienen una ligera microcitosis.

Rasgo de α-talasemia. Se debe a la deleción de dos genes de α-globina de un único cromosoma (α/α –/–) o a la deleción de un gen de α-globina de cada uno de los dos cromosomas (α/– α/–) (v. tabla 14-3). El primer genotipo es más frecuente en poblaciones asiáticas, y el segundo, en regiones de África. Ambos genotipos producen deficiencias cuantitativas similares de α-globina y son clínicamente idénticos, pero tienen implicaciones diferentes para los hijos de los sujetos afectados, que tienen un riesgo de presentar α-talasemia clínicamente significativa (enfermedad HbH o eritroblastosis fetal) solo si al menos un padre tiene el haplotipo –/–. En consecuencia, la α-talasemia sintomática es relativamente frecuente en poblaciones asiáticas y rara en negros africanos. El cuadro clínico del rasgo de α-talasemia es idéntico al descrito para la β-talasemia menor, es decir, eritrocitos pequeños (microcitosis), anemia mínima o ninguna y ausencia de signos físicos anómalos. Las concentraciones de HbA_2 son normales o bajas.

Enfermedad de la hemoglobina H. Se debe a la deleción de tres genes de α-globina. Como ya hemos comentado, la enfermedad por HbH es más frecuente en poblaciones asiáticas. Al disponer de solo un gen de α-globina normal, la síntesis de las cadenas α está muy reducida y se forman los tetrámeros

Tabla 14-3 Clasificación clínica y genética de las talasemias

Síndromes clínicos	Genotipo	Características clínicas	Genética molecular
β-talasemias			
β-talasemia mayor	β-talasemia homocigótica (β^0/β^0, β^+/β^+, β^0/β^+)	Grave; requiere transfusiones de sangre	Muchas mutaciones puntuales que provocan los defectos de la transcripción, del corte y empalme o de la traslación del ARNm de la β-globina
β-talasemia intermedia	Variable (β^0/β^+, β^+/β^+, β^0/β, β^+/β)	Grave, pero no requiere transfusiones periódicas de sangre	
β-talasemia menor	β-talasemia heterocigótica (β^0/β, β^+/β)	Asintomática, con anemia leve o ausente; se observan anomalías de los eritrocitos	
α-talasemias			
Portador silente	–/α α/α	Asintomática; sin anomalías de los eritrocitos	Principalmente, deleciones génicas
Rasgo de α-talasemia	–/– α/α (asiático) –/α –/α (afroamericano, asiático)	Asintomática, como la β-talasemia menor	
Enfermedad HbH	–/– –/α	Grave; similar a la β-talasemia intermedia	
Eritroblastosis fetal	–/– –/–	Letal intrauterina sin transfusiones	

de β-globina, denominada HbH. La HbH tiene una afinidad extremadamente alta por el oxígeno y, en consecuencia, no es útil para el aporte de oxígeno, provocando hipoxia tisular desproporcionada en relación con el nivel de hemoglobina. Además, la HbH tiende a la oxidación, tras lo que precipita y forma inclusiones intracelulares que favorecen el secuestro y fagocitosis de los eritrocitos en el bazo. El resultado es una anemia moderadamente intensa que se parece a la β-talasemia intermedia.

Eritroblastosis fetal. Esta forma más grave de α-talasemia se debe a la deleción de los cuatro genes de α-globina. En el feto, el exceso de las cadenas de γ-globina forma tetrámeros (hemoglobinas de Bart) que tienen una afinidad tan alta por el oxígeno que liberan poco hacia los tejidos. La supervivencia al comienzo del desarrollo se debe a la expresión de las cadenas ζ, una globina embrionaria que se empareja con las cadenas γ para formar un tetrámero $\zeta_2\gamma_2$ de Hb competente. Los signos del sufrimiento fetal son evidentes en el tercer trimestre de la gestación. En el pasado, la anoxia tisular grave provocaba la muerte intraútero o poco después del parto. En la actualidad, muchos de estos lactantes se salvan gracias a las transfusiones intraútero. El feto muestra una palidez intensa, edema generalizado y hepatoesplenomegalia masiva, un cuadro similar al observado en la enfermedad hemolítica del recién nacido (v. capítulo 10). La dependencia de las transfusiones sanguíneas será de por vida, con el riesgo asociado de sobrecarga de hierro. El trasplante de células madre hematopoyéticas puede ser curativo.

Hemoglobinuria paroxística nocturna

La hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN) es una enfermedad que se produce como consecuencia de mutaciones adquiridas en el gen del grupo A de complementación del fosfatidilinositol glucano (PIGA), una enzima que es esencial para la síntesis de ciertas proteínas reguladoras del complemento asociadas a la membrana. La HPN tiene una incidencia de 2-5 casos por millón en EE. UU. A pesar de su rareza, ha fascinado a los hematólogos, porque es la única anemia hemolítica causada por un defecto genético adquirido. Recuérdese que las proteínas están ancladas en la bicapa lipídica de dos formas. La mayoría dispone de una región hidrófoba que abarca el grosor de la membrana celular y se conocen como proteínas transmembrana. Las otras están unidas a la membrana celular a través de un enlace covalente con un fosfolípido especializado denominado glucosilfosfatidilinositol (GPI). En la HPN, esas proteínas unidas al GPI son deficientes, porque han sufrido mutaciones somáticas que inactivan el *PIGA*. El gen *PIGA* está ligado al cromosoma X y está sujeto a lionización (inactivación aleatoria de un cromosoma X en las células de las mujeres; v. capítulo 5). En consecuencia, una sola mutación adquirida en el gen activo *PIGA* de cualquier célula dada es suficiente para producir un estado de deficiencia. Debido a que las mutaciones causantes se presentan en una célula germinativa hematopoyética, toda su progenie clonal (eritrocitos, leucocitos y plaquetas) son deficientes en las proteínas ligadas al GPI. Un clon mutante coexiste con la progenie de las células germinativas normales que no presentan un PIGA deficiente.

Es interesante que la mayoría de los sujetos albergue en su médula ósea pequeñas cantidades de células con mutaciones *PIGA* idénticas a las que causan la HPN. Se ha propuesto que esas células incrementan su número (produciendo, por tanto, una HPN clínicamente evidente) solo en casos aislados en los que se presenta una ventaja selectiva, como en caso de reacciones autoinmunitarias frente a los antígenos ligados al GPI. Esta situación podría explicar la frecuente asociación de HPN y anemia aplásica, un síndrome de fracaso medular (que se comenta más adelante) que tiene una base autoinmunitaria en muchos sujetos.

Las células sanguíneas de la HPN son deficientes en tres proteínas ligadas al GPI que regulan la actividad del complemento: 1) factor acelerador de la descomposición, o CD55; 2) inhibidor de la membrana de la lisis reactiva, o CD59, y 3) proteína de unión al factor C8. De ellos, el más importante es el CD59, un potente inhibidor de la convertasa C3 que previene la activación espontánea de la vía alternativa del complemento.

Los eritrocitos deficientes en esos factores ligados al GPI son anormalmente susceptibles a la lisis o a daños por el complemento. Esta sensibilidad se manifiesta como *hemólisis intravascular,* que se debe al complejo de ataque a la membrana C5b-C9. La hemólisis es paroxística y nocturna solo en el 25% de los casos; es más típica la hemólisis crónica sin una hemoglobinuria llamativa. La tendencia de los eritrocitos a lisarse por la noche se explica por un ligero descenso del pH sanguíneo durante el sueño, lo que incrementa la actividad del complemento. La anemia es variable, pero normalmente de intensidad leve o moderada. La pérdida del hierro hemo en orina (hemosiderinuria) conduce con el tiempo a la deficiencia de hierro, que puede exacerbar la anemia si no se aplica tratamiento.

La *trombosis* es la principal causa de muerte relacionada con la enfermedad en sujetos con HPN. El 40% de los casos presentan trombosis venosas, que a menudo afectan a las venas hepática, porta o cerebrales. El 5-10% de los pacientes desarrollan con el tiempo una leucemia mieloide aguda o un síndrome mielodisplásico, posiblemente debido a que las

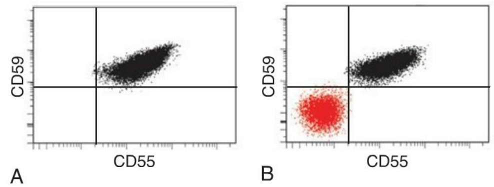


Figura 14-14 Hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN). **A.** Esta citometría de flujo de sangre de un individuo normal muestra que los eritrocitos expresan dos fosfatidilinositol glucanos (PIG) ligados a proteínas de membrana, CD55 y CD59, en sus superficies. **B.** Esta citometría de flujo de sangre de un paciente con HPN muestra una población de eritrocitos que es deficiente tanto en CD55 como en CD59. Como es frecuente en la HPN, está también presente una segunda población de eritrocitos de CD55+/CD59+ que se derivan de células madre hematopoyéticas normales residuales. (Por cortesía del Dr. Scott Rodig, Department of Pathology, Brigham and Women´s Hospital, Boston, Mass.)

células germinativas hematopoyéticas han sufrido algún tipo de daño genético.

La HPN se diagnostica mediante citometría de flujo, sensible para detectar eritrocitos deficientes en proteínas unidas a GPI como CD59 (fig. 14-14). La implicación central de la activación del complemento en la HPN se ha demostrado con el uso terapéutico de un anticuerpo monoclonal llamado eculizumab que impide la conversión de C5 en C5a. Este inhibidor no solo reduce la hemólisis y la consiguiente necesidad de transfusiones, sino que también disminuye el riesgo de trombosis en más del 90%. No está claro cómo la activación del complemento provoca trombosis en pacientes con HPN; la absorción de NO por parte de la hemoglobina libre (descrita en la drepanocitosis) podría ser un factor contribuyente. Los problemas del tratamiento con el inhibidor de C5 son su elevado coste y un mayor riesgo de infecciones meningocócicas graves o mortales (igual que sucede en personas con defectos hereditarios del complemento). Los inmunodepresores son útiles a veces en aquellos con aplasia medular. El único tratamiento curativo es el trasplante de células madre hematopoyéticas.

Anemia hemolítica inmunitaria

Las anemias hemolíticas de esta categoría se deben a anticuerpos que se unen a los eritrocitos, lo que provoca su destrucción prematura. Aunque esos trastornos se conocen habitualmente como *anemias hemolíticas autoinmunitarias,* se prefiere la denominación de anemia hemolítica inmunitaria, porque, en algunos casos, la reacción inmunitaria se inicia por un fármaco ingerido. La anemia hemolítica inmunitaria se puede clasificar según las características del anticuerpo responsable (tabla 14-4).

El diagnóstico de anemia hemolítica inmunitaria requiere la detección de anticuerpos o complemento en los eritrocitos del paciente. Para ello, se utiliza la *prueba de Coombs directa con antiglobulinas,* en la cual los eritrocitos del paciente se mezclan con suero que contiene anticuerpos específicos frente a las inmunoglobulinas o el complemento humanos. Si hay inmunoglobulinas o complemento en la superficie de los eritrocitos, los anticuerpos causan aglutinación, que puede apreciarse visualmente con facilidad como cúmulos. En la *prueba de Coombs indirecta con antiglobulinas* se estudia la capacidad del suero del paciente de aglutinar eritrocitos comercializados cargados de determinados antígenos conocidos. Esta prueba se utiliza para identificar el antígeno diana y la dependencia de la temperatura del anticuerpo responsable. También existen pruebas inmunológicas cuantitativas que miden directamente estos anticuerpos.

Tabla 14-4 Clasificación de las anemias hemolíticas inmunitarias

Tipo con anticuerpos calientes (anticuerpos IgG activos a 37 °C)
Primaria (idiopática)
Secundaria
Trastornos autoinmunitarios (en particular, lupus eritematoso sistémico)
Fármacos
Neoplasias linfoides
Tipo con aglutininas frías (anticuerpos IgM activos a menos de 37 °C)
Aguda (infección por micoplasmas, mononucleosis infecciosa)
Crónica
Idiopática
Neoplasias linfoides
Tipo con hemolisina fría (anticuerpos IgG activos a menos de 37 °C)
Rara; se presenta principalmente en niños después de infecciones víricas

Tipo de anticuerpos calientes. Es la forma más frecuente de anemia hemolítica inmunitaria. El 50% de los casos son idiopáticos (primarios) y los demás están relacionados con una afección predisponente (v. tabla 14-4) o con la exposición a un fármaco. Los anticuerpos principalmente responsables son de la clase IgG y, con menor frecuencia, IgA. La hemólisis de los eritrocitos es extravascular en su mayor parte. Los eritrocitos recubiertos de IgG se unen a los receptores Fc en los fagocitos, que eliminan la membrana de los eritrocitos durante la fagocitosis «parcial». Al igual que en la esferocitosis hereditaria, la pérdida de la membrana convierte a los eritrocitos en esferocitos, que son secuestrados y eliminados en el bazo. Es normal ver esplenomegalia moderada debida a la hiperplasia de los fagocitos esplénicos.

Al igual que sucede con otros trastornos autoinmunitarios, la causa de la anemia hemolítica inmunitaria primaria es desconocida. En muchos casos, los anticuerpos se dirigen contra los antígenos de los grupos sanguíneos Rh. Los mecanismos de la anemia hemolítica inmunitaria medicamentosa se conocen mejor y se han descrito dos diferentes.

- *Fármacos antigénicos.* En este caso, la hemólisis se produce normalmente después de administrar dosis grandes por vía intravenosa de un fármaco agresor y tiene lugar 1-2 semanas después de iniciar el tratamiento. Esos fármacos, cuyos máximos exponentes son la penicilina y las cefalosporinas, se unen a la membrana de los eritrocitos y son reconocidos por los anticuerpos antifármaco. En ocasiones, los anticuerpos se unen solo al fármaco, como en la hemólisis inducida por penicilina. En otros casos, como en la hemólisis inducida por quinidina, los anticuerpos reconocen un complejo formado por el fármaco y una proteína de membrana. En ocasiones, los anticuerpos responsables fijan el complemento y provocan hemólisis intravascular, pero más a menudo actúan como opsoninas que promueven la hemólisis extravascular dentro de los fagocitos.
- *Fármacos que rompen la tolerancia.* Estos fármacos, cuyo prototipo es el fármaco antihipertensivo α-metildopa, inducen de alguna forma desconocida la producción de anticuerpos frente a los antígenos eritrocíticos, en particular los antígenos de los grupos sanguíneos Rh. El 10% de los pacientes que toman α-metildopa desarrollan autoanticuerpos, como se valora por la prueba de Coombs directa, y apenas el 1% desarrollan hemólisis clínicamente significativa.

Tipo de aglutininas frías. Esta forma de anemia hemolítica inmunitaria se debe a anticuerpos IgM que se unen ávidamente a los eritrocitos a bajas temperaturas (0-4 °C). Es menos frecuente que la anemia hemolítica inmunitaria por anticuer-

pos calientes, siendo responsable del 15-30% de los casos. Los anticuerpos aglutininas frías aparecen a veces de forma transitoria después de determinadas infecciones, por ejemplo por *Mycoplasma pneumoniae*, virus de Epstein-Barr, citomegalovirus, virus de la gripe y virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). En esas situaciones, el trastorno es autolimitado y los anticuerpos raramente inducen hemólisis clínicamente importante. La anemia hemolítica inmunitaria crónica por aglutininas frías se presenta asociada a determinadas neoplasias de linfocitos B o como una afección idiopática.

Los síntomas clínicos son consecuencia de la unión de la IgM a los eritrocitos en los lechos vasculares en los que la temperatura puede descender a menos de 30 °C, como en los dedos de manos y pies u orejas expuestos. La unión de la IgM aglutina los eritrocitos y fija el complemento con rapidez. La IgM se libera a medida que la sangre recircula y se calienta, normalmente antes de que se produzca la hemólisis mediada por el complemento. No obstante, la interacción transitoria con la IgM es suficiente para depositar cantidades sublíticas de C3b, una excelente opsonina, que provoca la eliminación de los eritrocitos afectados por los fagocitos en el bazo, hígado y médula ósea. La hemólisis es de una intensidad variable. La obstrucción vascular causada por los eritrocitos aglutinados da lugar a palidez, cianosis y fenómeno de Raynaud (v. capítulo 11) en las partes del cuerpo expuestas a bajas temperaturas.

Tipo de hemolisina fría. Las hemolisinas frías son autoanticuerpos responsables de una entidad poco frecuente conocida como *hemoglobinuria paroxística por frío*. Este raro trastorno provoca una hemólisis intravascular importante, mortal en ocasiones, y hemoglobinuria. Los autoanticuerpos son IgG que se unen al antígeno del grupo sanguíneo P en la superficie del eritrocito en regiones frías periféricas del cuerpo. La lisis mediada por el complemento se produce cuando las células recirculan para calentar las regiones centrales, ya que la cascada del complemento funciona más eficientemente a 37 °C. La mayoría de los casos se ven en niños después de infecciones víricas. En este caso, el trastorno es transitorio y la mayoría de los casos se recuperan en el plazo de 1 mes.

El tratamiento de la anemia hemolítica inmunitaria por anticuerpos calientes se centra en la eliminación de los factores desencadenantes (es decir, fármacos). Cuando no es posible, los fármacos inmunodepresores y la esplenectomía son los pilares del tratamiento. La anemia hemolítica inmunitaria crónica por aglutininas frías causada por anticuerpos IgM es más difícil de tratar.

Anemia hemolítica como consecuencia de un traumatismo en los eritrocitos

La hemólisis más significativa causada por traumatismos en los eritrocitos se ve en sujetos con prótesis valvulares cardíacas y trastornos microangiopáticos. Las válvulas cardíacas artificiales mecánicas son responsables con mayor frecuencia que las válvulas porcinas o bovinas bioprotésicas. La hemólisis se debe a las fuerzas de cizallamiento producidas por el flujo sanguíneo turbulento y por los gradientes de presión que atraviesan las válvulas dañadas. La anemia hemolítica microangiopática es más frecuente en la coagulación intravascular diseminada, pero también se produce en la púrpura trombótica trombocitopénica (PTT), el síndrome hemolítico urémico (SHU), la hipertensión maligna, el lupus eritematoso sistémico y el cáncer diseminado. La característica patogénica más frecuente en esos trastornos es una lesión microvascular que da lugar al estrechamiento de la luz, a menudo por el depósito de fibrina y plaquetas. Esos cambios vasculares producen tensiones de cizallamiento que lesionan mecánicamente los eritrocitos que pasan. Sea cual sea la causa, el daño traumático provoca la aparición de fragmentos de los eritrocitos *(esquistocitos)*, equinocitos, esquistocitos y fragmentos triangulares de eritrocitos en el frotis sanguíneo (fig. 14-15).

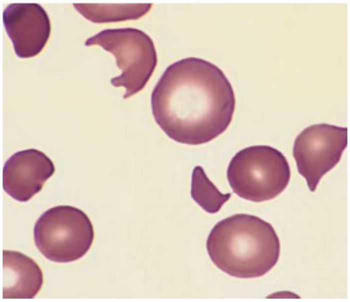


Figura 14-15 Anemia hemolítica microangiopática. Frotis de sangre periférica de una persona con síndrome hemolítico urémico que muestra varios eritrocitos fragmentados. (Por cortesía del Dr. Robert W. McKenna, Department of Pathology, University of Texas South-western Medical School, Dallas, Texas.)

CONCEPTOS CLAVE

Esferocitosis hereditaria

- Trastorno autosómico dominante causado por mutaciones que afectan al esqueleto de la membrana eritrocítica, provocando pérdida de membrana y, finalmente, conversión de los eritrocitos en esferocitos, que son fagocitados y eliminados en el bazo.
- Se manifiesta por anemia y esplenomegalia.

Talasemias

- Trastornos autosómicos codominantes causados por mutaciones de la α- o β-globina que reducen la síntesis de hemoglobina, resultando en anemia microcítica hipocrómica.
- En la β-talasemia, las cadenas de α-globina desemparejadas forman agregados que dañan los precursores eritrocíticos y alteran aún más la eritropoyesis.

Anemia drepanocítica

- Trastorno autosómico recesivo resultante de una mutación de la β-globina que hace que la hemoglobina desoxigenada se autoensamble en polímeros alargados que distorsionan los eritrocitos (los convierten en drepanocitos).
- La obstrucción de los vasos por los drepanocitos causa crisis de dolor e infartos tisulares, especialmente de médula ósea y bazo.
- El daño de la membrana eritrocítica causado por los episodios repetidos de conversión en drepanocitos provoca anemia hemolítica moderada o grave.

Déficit de glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa

- Trastorno ligado al cromosoma X causado por mutaciones que desestabilizan la G6PD, haciendo que los eritrocitos sean susceptibles al daño por oxidantes.

Anemias inmunohemolíticas

- Causadas por anticuerpos contra componentes normales de los eritrocitos o bien antígenos modificados por haptenos (p. ej., fármacos).
- La unión de los anticuerpos deriva en opsonización de los eritrocitos y hemólisis extravascular, o bien (rara vez) en fijación del complemento y hemólisis intravascular.

Anemias por descenso de la eritropoyesis

Si bien las anemias debidas a defectos en la producción de los eritrocitos son heterogéneas, se pueden clasificar en varias categorías mayores según su fisiopatología (v. tabla 14-1). Las anemias más frecuentes e importantes asociadas a la producción insuficiente de los eritrocitos son las causadas por deficiencias nutricionales, seguidas por las que surgen como consecuencia de la insuficiencia renal secundaria y de la inflamación crónica. También se incluyen otros trastornos menos frecuentes que conducen al fracaso generalizado de la médula ósea, como la anemia aplásica, las neoplasias hematopoyéticas primarias (v. capítulo 13) y los trastornos infiltrantes que conducen a la repoblación medular (p. ej., cáncer metastásico y enfermedad granulomatosa diseminada). En primer lugar comentaremos las causas extrínsecas del descenso de la eritropoyesis, que son más frecuentes y clínicamente más importantes, para después pasar a comentar las causas no neoplásicas.

Anemias megaloblásticas

El factor común a las distintas causas de anemia megaloblástica es la alteración de la síntesis de ADN, que conduce a una hematopoyesis ineficaz y cambios morfológicos distintivos, incluidos precursores eritroides y eritrocitos anormalmente grandes. En la tabla 14-5 se presentan las causas de anemias megaloblásticas. En el siguiente comentario describiremos en primer lugar las características comunes y después pasaremos a comentar los dos tipos principales: la anemia perniciosa (la principal forma de anemia por deficiencia de la vitamina B_{12}) y la anemia por deficiencia de folatos.

Más adelante comentaremos algunas de las funciones metabólicas de la vitamina B_{12} y de los folatos. Por ahora basta con saber que la vitamina B_{12} y el ácido fólico son coenzimas necesarias para la síntesis de timidina, una de las cuatro bases que se encuentran en el ADN. La deficiencia de esas vitaminas o el deterioro de su metabolismo dan lugar a la maduración defectuosa del núcleo por la alteración o inadecuación de síntesis del ADN, con el consecuente retraso o bloqueo en la división celular.

Tabla 14-5 Causas de la anemia megaloblástica

Deficiencia de vitamina B_{12}
Descenso de la ingesta
Dieta inadecuada, vegetarianos
Alteración de la absorción
Deficiencia de factor intrínseco   Anemia perniciosa   Gastrectomía Estados de malabsorción Enfermedad intestinal difusa (p. ej., linfoma, esclerosis sistémica) Resección ileal, ileítis   Captación parasitaria competitiva   Infestación por *Diphyllobothrium* Sobrecrecimiento bacteriano en asas ciegas y divertículos intestinales
Deficiencia de ácido fólico
Descenso de la captación
Dieta inadecuada, alcoholismo, infancia Alteración de la absorción Estados de malabsorción Enfermedad intestinal intrínseca Anticonvulsivos, anticonceptivos orales Aumento de las pérdidas Hemodiálisis
Aumento de los requerimientos
Embarazo, infancia, cáncer diseminado, incremento importante de la hematopoyesis
Alteración de la utilización
Antagonistas del ácido fólico
No responde al tratamiento con vitamina B_{12} o ácido fólico
Inhibidores metabólicos de la síntesis de ADN y/o del metabolismo de los folatos (p. ej., metotrexato)

Modificado de Beck WS: Megaloblastic anemias. In Wyngaarden JB, Smith LH (eds): Cecil Textbook of Medicine, 18th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1988, p. 900.

MORFOLOGÍA

Algunos signos encontrados en sangre periférica son comunes a todas las anemias megaloblásticas. La presencia de eritrocitos macrocíticos y ovalados **(macroovalocitos)** es muy característica. Dado que son más grandes de lo normal y contienen bastante hemoglobina, la mayoría de los macrocitos carece de la palidez central de los eritrocitos normales e incluso aparece «hipercrómica», aunque la CHCM no está elevada. Existe una importante variación en el tamaño (anisocitosis) y forma (poiquilocitosis) de los eritrocitos. El recuento de reticulocitos es bajo. Cuando la anemia es intensa, los progenitores nucleados de los eritrocitos aparecen en ocasiones en la sangre circulante. Los neutrófilos también son mayores de lo normal (macropolimorfonucleares) y muestran **hipersegmentación nuclear,** con cinco o más lóbulos en el núcleo en lugar de los tres o cuatro normales (fig. 14-16).

La médula es normalmente intensamente hipercelular como consecuencia del aumento de precursores hematopoyéticos, que a menudo reemplazan completamente la médula grasa. Los **cambios megaloblásticos** se detectan en todos los estadios del desarrollo eritroide. Las células más primitivas (promegaloblastos) son grandes, con un citoplasma profundamente basófilo, nucléolos prominentes y un patrón de cromatina nuclear fina inconfundible (fig. 14-17). A medida que esas células se diferencian y comienzan a acumular hemoglobina, el núcleo retiene su cromatina finamente distribuida y deja de desarrollar la cromatina picnótica en grumos que es típica de los normoblastos. Aunque la maduración del núcleo se retrasa, la maduración del citoplasma y la acumulación de la hemoglobina siguen su ritmo normal, con asincronía consecuente entre núcleo y citoplasma. Como la síntesis de ADN se deteriora en todas las células proliferativas, los precursores granulocíticos también muestran alteraciones de la maduración en forma de **metamielocitos y cayados gigantes.** Además, los megacariocitos también pueden ser anormalmente grandes y con núcleos extraños multilobulados.

La hiperplasia medular responde al aumento de las concentraciones de factores de crecimiento, como la eritropoyetina. Sin embargo, la perturbación de la síntesis de ADN hace que la mayoría de los precursores sufran apoptosis en la médula (un ejemplo de la hematopoyesis ineficaz) y provoca pancitopenia. La anemia se exacerba, a su vez, por el grado leve de hemólisis de los eritrocitos, de etiología desconocida.

Anemias por deficiencia de la vitamina B_{12}: anemia perniciosa

La anemia perniciosa es una forma específica de anemia megaloblástica causada por una gastritis autoinmunitaria que altera la producción del factor intrínseco, necesario para la captación de vitamina B_{12} en el intestino.

Metabolismo normal de la vitamina B_{12}. La vitamina B_{12} es un compuesto organometálico complejo que se conoce también como cobalamina. En circunstancias normales, el ser humano depende por completo de la vitamina B_{12} contenida

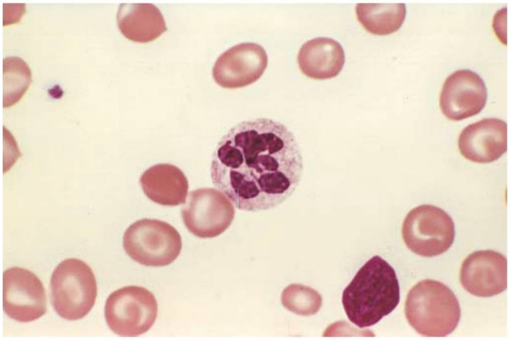


Figura 14-16 Anemia megaloblástica. Frotis de sangre periférica que muestra un neutrófilo hipersegmentado con un núcleo con seis lóbulos. (Por cortesía del Dr. Robert W. McKenna, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, Texas.)

en la dieta. Los microorganismos son la fuente de la cobalamina en la cadena alimentaria. Los vegetales contienen poca cobalamina, excepto la producida por la contaminación microbiana, por lo que las dietas vegetarianas o macrobióticas estrictas no aportan cantidades adecuadas de este nutriente esencial. El requerimiento diario es de 2-3 µg. Una dieta que incluya productos de origen animal contiene cantidades significativamente mayores y normalmente permite la acumulación de reservas de vitamina B_{12} en el hígado que son suficientes para durar varios años.

La absorción de la vitamina B_{12} requiere la presencia del factor intrínseco, que se segrega por las células parietales de la mucosa del fondo gástrico (fig. 14-18). La vitamina B_{12} se libera de sus proteínas de unión en los alimentos gracias a la acción de la pepsina en el estómago, y se une a una proteína salival denominada *haptocorrina*. En el duodeno, la vitamina B_{12} ligada se libera de la haptocorrina por la acción de las proteasas pancreáticas y se asocia al factor intrínseco.

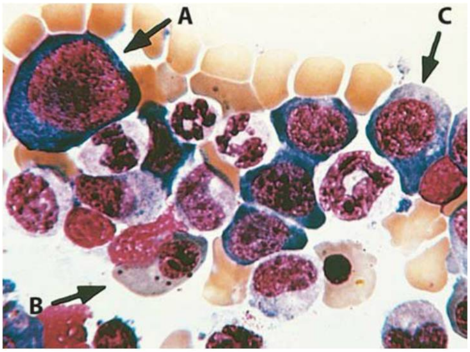


Figura 14-17 Anemia megaloblástica (aspirado de la médula ósea). **A**-**C.** Megaloblastos en varias etapas de diferenciación. Obsérvese que el megaloblasto ortocromático **(B)** contiene hemoglobina (como se demuestra por el color del citoplasma), pero, al contrario que los normoblastos ortocromáticos normales, su núcleo no es picnótico. Los primeros precursores eritroides (**A** y **C**) y los precursores granulocíticos también son grandes y tienen una cromatina anormalmente inmadura. (Por cortesía del Dr. Jose Hernandez, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, Texas.)

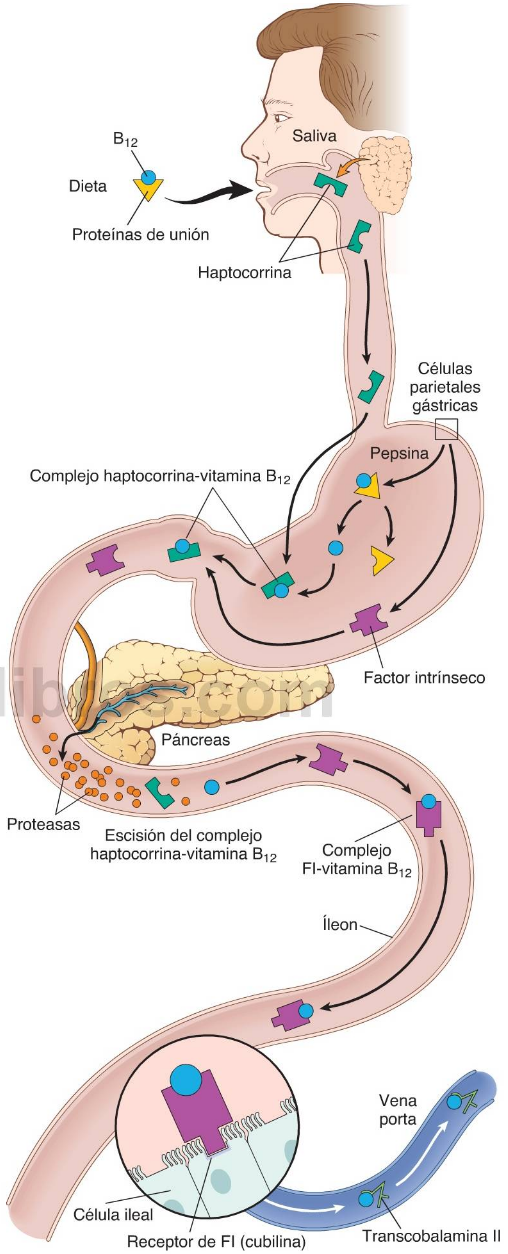


Figura 14-18 Esquema de la absorción de la vitamina B_{12}. FI, factor intrínseco; haptocorrina y cubilina véanse en el texto.

Este complejo es transportado hasta el íleon, donde es deglutido por endocitosis por los enterocitos ileales que expresan un receptor para el factor intrínseco, denominado *cubilina*, en su superficie. Dentro de las células ileales, la

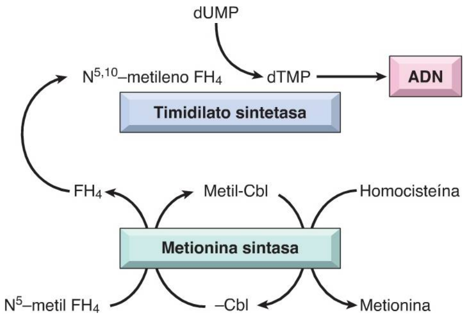


Figura 14-19 Relación entre N^5-metil FH_4, metionina sintasa y timidilato sintetasa. En la deficiencia de cobalamina (Cbl), el folato se secuestra como N^5-metil FH_4. En último término, este paso priva a la timidilato sintetasa de su coenzima folato ($N^{5,10}$-metileno FH_4), con lo que se altera la síntesis del ADN. FH_4, ácido tetrahidrofólico.

vitamina B_{12} se asocia a una proteína mayor transportadora, transcobalamina II, y es segregada hacia el plasma. La transcobalamina II libera la vitamina B_{12} hacia el hígado y otras células del cuerpo, incluidas las células rápidamente proliferantes en la médula ósea y el tubo digestivo. Además de esta vía mayor, también existe otro mecanismo alternativo de captación, poco conocido, que no depende del factor intrínseco o de un íleon terminal intacto. Se puede absorber hasta el 1% de una gran dosis oral por esta vía, haciendo posible tratar la anemia perniciosa con dosis altas de vitamina B_{12} por vía oral.

Funciones bioquímicas de la vitamina B_{12}. Solo se conocen dos reacciones en el hombre que requieran la vitamina B_{12}. En una de ellas, la metilcobalamina sirve como cofactor esencial para la conversión de homocisteína a metionina por la metionina sintasa (fig. 14-19). En el proceso, la metilcobalamina libera un grupo metil que es recuperado desde el ácido N^5-metiltetrahidrofólico (N^5-metil FH_4), la forma principal de ácido fólico en plasma. En la misma reacción, el N^5-metil FH_4 se convierte a ácido tetrahidrofólico (FH_4). El FH_4 es esencial, ya que es necesario (a través de su derivado $N^{5,10}$-metileno-FH_4) para la conversión de desoxiuridina monofosfato (dUMP) a desoxitimidina monofosfato (dTMP), componente básico del ADN. Se ha propuesto que la causa fundamental del deterioro de la síntesis de ADN en la deficiencia de la vitamina B_{12} es la menor disponibilidad del FH_4, la mayor parte del cual queda «atrapada» como N^5-metil FH_4. El déficit de FH_4 puede exacerbarse aún más por una deficiencia «interna» de folatos causada por el fracaso de la síntesis de las formas poliglutamiladas, metabólicamente activas. Este fracaso se debe a la necesidad de disponer de la vitamina B_{12} para la síntesis de metionina, lo que contribuye con el grupo de carbono necesario para las reacciones metabólicas que crean los poliglutamatos folatos (fig. 14-20). Sea cual sea el mecanismo, la ausencia de folatos es la causa última de la deficiencia de la vitamina B_{12}, ya que la anemia mejora con la administración del ácido fólico.

Las complicaciones neurológicas asociadas a la deficiencia de la vitamina B_{12} son más enigmáticas, ya que no mejoran con la administración de folato (y, de hecho, pueden empeorar). La otra reacción conocida que depende de la vitamina B_{12} es la isomerización de la metilmalonilo-coenzima A a succinil-coenzima A, para lo cual se requiere adenosilcobalamina como grupo prostético en la enzima metilmalonilo-coenzima A mutasa. Por tanto, la deficiencia de la vitamina B_{12} aumenta las concentraciones en plasma y orina del ácido metilmalónico. La interrupción de esta reacción y la consecuente acumulación de metilmalonato y propionato (un precursor) podrían conducir a la formación e incorporación de los ácidos grasos anómalos en los lípidos neuronales. Se ha propuesto que esta anomalía bioquímica predispone a la degradación de la mielina y que, por tanto, produce las complicaciones neurológicas propias de la deficiencia de la vitamina B_{12} (v. capítulo 28). No obstante, algunos casos aislados con deficiencias hereditarias de metilmalonilo-coenzima A mutasa no padecen las anomalías neurológicas que se observan en la deficiencia de la vitamina B_{12}, lo cual pone en duda esta explicación.

Anemia perniciosa

Incidencia. Aunque es algo más prevalente en poblaciones escandinavas y otras poblaciones caucásicas, la anemia perniciosa se presenta en todos los grupos raciales, incluidos negros e hispanos. Se trata de una enfermedad de adultos mayores, con una mediana de edad en el momento del diagnóstico de 60 años, y es rara en personas menores de 30 años. Se sospecha una predisposición genética, pero no se ha concretado un patrón genético de transmisión definible. Como se describe a continuación, muchos sujetos afectados tienden a formar anticuerpos frente a varios autoantígenos.

Patogenia. Se cree que la anemia perniciosa es consecuencia de un ataque autoinmunitario a la mucosa gástrica. Histológicamente, existe una *gastritis atrófica crónica* marcada por la pérdida de células parietales, un infiltrado prominente de linfocitos y células plasmáticas, y cambios megaloblásticos en las células de la mucosa, similares al encontrado en los precursores eritroides. En muchos pacientes, aunque no en todos, se detectan tres tipos de autoanticuerpos. En torno al 75% de los casos tienen *anticuerpos de tipo I* que bloquean la unión de la vitamina B_{12} al factor intrínseco. Estos anticuerpos de tipo I se encuentran en plasma y en el jugo gástrico. Los *anticuerpos de tipo II* impiden la unión del complejo factor intrínseco-vitamina B_{12} a su receptor ileal. Esos anticuerpos también se encuentran en una gran proporción de pacientes con anemia perniciosa. Los *anticuerpos de tipo III,* presentes en el 85-90% de los casos, reconocen las subunidades α y β de la bomba de protones gástrica, que normalmente se localizan en las microvellosidades del sistema canalicular de la célula parietal gástrica. Los anticuerpos de tipo III son inespecíficos, ya que se

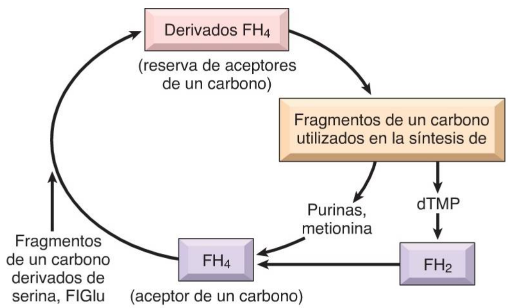


Figura 14-20 Función de los derivados de los folatos en la transferencia de los fragmentos de un carbono para la síntesis de macromoléculas biológicas. dTMP, desoxitimidina monofosfato; FH_2, ácido dihidrofólico; FH_4, ácido tetrahidrofólico; FIGlu, formiminoglutamato.

encuentran hasta en el 50% de los ancianos con gastritis crónica idiopática no asociada a anemia perniciosa.

Los autoanticuerpos son útiles para el diagnóstico, pero no parecen ser la causa primaria de la patología gástrica. Más bien, parece que una respuesta autorreactiva de linfocitos T inicia la lesión de la mucosa gástrica y desencadena la formación de los autoanticuerpo. La anemia se desarrolla cuando la masa de células secretoras de factor intrínseco cae por debajo de un umbral (y las reservas de vitamina B_{12} están agotadas). La asociación frecuente entre anemia perniciosa y otros trastornos autoinmunitarios, en particular con tiroiditis y suprarrenalitis autoinmunitarias, también es compatible con una base inmunitaria. La tendencia a desarrollar anemia perniciosa (y otros trastornos autoinmunitarios) está ligada a variantes genéticas que afectan al inflamasoma, lo que indica que la alteración de la inmunidad innata también podría ser un factor.

La deficiencia de la vitamina B_{12} se asocia a otros trastornos, aparte de la anemia perniciosa. La mayoría de ellos se deben al deterioro de la absorción de la vitamina en uno de los pasos mencionados anteriormente (v. tabla 14-5). En caso de aclorhidria y pérdida de la secreción de pepsina (lo que ocurre en algunos ancianos), la vitamina B_{12} no se libera con facilidad de las proteínas de los alimentos. En caso de gastrectomía, no hay factor intrínseco disponible para la captación en el íleon. Con la pérdida de la función exocrina del páncreas, la vitamina B_{12} no se puede liberar de los complejos haptocorrina-vitamina B_{12}. La resección ileal o la enfermedad ileal difusa puede eliminar o dañar el lugar de absorción del complejo factor intrínseco-vitamina B_{12}. Algunas tenias (en particular las que se adquieren por comer pescado crudo) compiten con el anfitrión por la vitamina B_{12} y pueden inducir la deficiencia. En algunas situaciones, como el embarazo, el hipertiroidismo, el cáncer diseminado y la infección crónica, el aumento de la demanda de vitamina B_{12} produce una deficiencia relativa, incluso con absorción normal.

MORFOLOGÍA

Los signos de la médula ósea y la sangre en la anemia perniciosa son similares a los descritos anteriormente para todas las anemias megaloblásticas. El estómago muestra una gastritis crónica difusa (v. capítulo 17). La alteración más característica es la **atrofia de las glándulas del fondo,** que afecta tanto a las células principales como a las parietales, estando estas últimas prácticamente ausentes. El epitelio del recubrimiento glandular se reemplaza por células caliciformes secretoras de moco, que se parecen a las que recubren el intestino grueso, una forma de metaplasia que se conoce como **intestinalización.** Algunas de las células, y también de sus núcleos, pueden aumentar al doble del tamaño normal, un cambio «megaloblástico» análogo al que se ve en la médula. Con el tiempo, la lengua puede ser brillante, vidriosa y «musculosa» **(glositis atrófica).** La atrofia gástrica y los cambios metaplásicos se deben a la autoinmunidad y no a la deficiencia de la vitamina B_{12}. Por tanto, la administración parenteral de vitamina B_{12} corrige los cambios megaloblásticos de la médula y las células epiteliales del tubo digestivo, pero persisten la atrofia gástrica y la aclorhidria.

Las lesiones en el sistema nervioso central se pueden detectar en tres cuartas partes de los casos de anemia perniciosa florida, pero también se pueden ver en ausencia de signos hematológicos claros. Las principales alteraciones se refieren a la médula ósea, donde se produce la **desmielinización de los tractos dorsal y lateral,** en ocasiones seguida por la pérdida de axones. Esos cambios dan lugar a paraparesia espástica, ataxia sensorial y parestesias graves en las extremidades inferiores. Con menor frecuencia, se producen cambios degenerativos en los ganglios de las raíces posteriores y en los nervios periféricos (v. capítulo 28).

Características clínicas

La anemia perniciosa tiene un inicio insidioso, y con frecuencia la anemia es bastante grave cuando llega a la consulta médica. La evolución es progresiva si no se detiene con el tratamiento.

El diagnóstico se basa en: 1) anemia megaloblástica moderada o grave; 2) leucopenia con granulocitos hipersegmentados; 3) vitamina B_{12} sérica baja, y 4) aumento de las concentraciones séricas de homocisteína y ácido metilmalónico. El diagnóstico se confirma mediante el aumento súbito de los reticulocitos y el ascenso de los niveles de hematocrito, apreciables ya a los 5 días de la administración parenteral de vitamina B_{12}. Los anticuerpos séricos contra el factor intrínseco son muy específicos de la anemia perniciosa. Su presencia da fe de la causa, más que de la presencia o ausencia de déficit de vitamina B_{12}.

Las personas con atrofia y metaplasia de la mucosa gástrica asociadas a anemia perniciosa tienen más riesgo de sufrir carcinoma de estómago (v. capítulo 17). El aumento de las concentraciones de homocisteína es un factor de riesgo de ateroesclerosis y trombosis, y se sospecha que el déficit de vitamina B_{12} podría aumentar la incidencia de enfermedades vasculares por este mecanismo. La anemia se cura con vitamina B_{12} parenteral o por vía oral en dosis altas, y la progresión de la neuropatía periférica puede revertirse o al menos detenerse, pero la alteración de la mucosa gástrica y el riesgo de carcinoma no se modifican.

Anemia por deficiencia de folatos

La deficiencia de ácido fólico (más correctamente, de ácido pteroilmonoglutámico) da lugar a una anemia megaloblástica que tiene las mismas características patológicas que la que se debe a la deficiencia de vitamina B_{12}. Los derivados del FH_4 actúan como intermediarios en la transferencia de unidades de un carbono como los grupos formilo y metil a varios compuestos (v. fig. 14-20). El FH_4 actúa como aceptor de los fragmentos de un carbono procedentes de compuestos como la serina y el ácido formiminoglutámico. Los derivados del FH_4 así generados donan a su vez los fragmentos de un carbono adquiridos en reacciones que sintetizan varios metabolitos. Por tanto, el FH_4 puede considerarse el «intermediario» biológico en una serie de trueques que afectan a las estructuras de un carbono. Los procesos metabólicos más importantes que dependen de estas transferencias son: 1) la síntesis de purinas; 2) la conversión de homocisteína a metionina, una reacción que también requiere vitamina B_{12}, y 3) la síntesis de monofosfato desoxitimidilato (dTMP). En las primeras dos reacciones, el FH_4 se regenera a partir de sus derivados portadores de un carbono y queda disponible para aceptar otra estructura de un carbono y reentrar en la reserva de donantes. En la síntesis de dTMP se produce un dihidrofolato (FH_2) que debe reducirse por la dihidrofolato reductasa para reentrar en la reserva del FH_4. El paso de la reductasa es significativo, ya que esta enzima puede inhibirse por varios fármacos. Entre las moléculas cuya síntesis depende de los folatos, el dTMP es, quizás, el más importante biológicamente, ya que es necesario para la síntesis de ADN. De este comentario, se podría deducir que la **síntesis suprimida de ADN, el denominador común las deficiencias de ácido fólico y de vitamina B_{12}, es la causa inmediata de la megaloblastosis.**

Etiología. Las tres causas principales de la deficiencia de ácido fólico son: 1) el descenso de la ingesta; 2) el aumento de las necesidades, y 3) el deterioro de la utilización (v. tabla 14-5). El ser humano depende totalmente de las fuentes alimentarias para cubrir sus necesidades de ácido fólico, que son de 50-200 μg al día. La mayoría de las dietas normales contienen

cantidades generosas. Las fuentes más ricas son los vegetales verdes, como lechugas, espinacas, espárragos y brécol. Algunas frutas (p. ej., limones, plátanos y melones) y productos de animales (p. ej., hígado) contienen menos cantidades. El ácido fólico de esos alimentos se encuentra principalmente en forma de folilpoliglutamatos. A pesar de su abundancia en los alimentos crudos, los poliglutamatos son sensibles al calor, es decir, al cocinar los alimentos con cocción, al vapor o fritura durante 5 a 10 min se destruye hasta el 95% del contenido de folatos. Las conjugasas intestinales escinden los poliglutamatos en monoglutamatos que están listos para su absorción en el yeyuno proximal. Durante la absorción intestinal se modifican para formar 5-metiltetrahidrofolato, la forma normal de transporte del folato. Las reservas de folato del cuerpo son relativamente modestas y la deficiencia puede surgir en semanas o meses si la ingesta es inadecuada.

El descenso de la ingesta puede ser consecuencia de una dieta nutricionalmente inadecuada o del deterioro de la absorción intestinal. Una dieta normal contiene folatos que cubren de sobra las necesidades mínimas diarias de la dieta del adulto. Las ingestas alimentarias inadecuadas se asocian, casi siempre, a dietas macroscópicamente deficientes. Estas dietas inadecuadas se encuentran especialmente en alcohólicos crónicos, indigentes y sujetos muy ancianos. En los alcohólicos con cirrosis se han descrito otros mecanismos de deficiencia de folatos, como el atrapamiento de folatos dentro del hígado, una pérdida excesiva de orina y alteraciones del metabolismo de los folatos. En esas circunstancias, la anemia megaloblástica se acompaña por malnutrición general y manifestaciones de otras avitaminosis, incluidas la queilosis, la glositis y la dermatitis. Los síndromes de malabsorción, como el esprúe, provocan la absorción inadecuada de este nutriente, al igual que las enfermedades infiltrantes difusas del intestino delgado (p. ej., linfoma). Además, algunos fármacos, en particular el anticonvulsivo fenitoína y los anticonceptivos orales, interfieren en la absorción.

A pesar de la ingestión normal de ácido fólico, se puede encontrar una *deficiencia relativa* cuando aumentan las necesidades. Las afecciones en las que puede verse esta situación son el embarazo, la infancia, las perturbaciones asociadas a la hematopoyesis hiperactiva (anemias hemolíticas) y el cáncer diseminado. En todas esas circunstancias, las demandas del aumento de la síntesis de ADN hacen que la ingesta normal sea inadecuada.

Los *antagonistas del ácido fólico,* como el metotrexato, inhiben la dihidrofolato reductasa y provocan la deficiencia de FH_4. Al inhibir el metabolismo del folato se afectan todas las células que crecen con rapidez, pero particularmente las células de la médula ósea y el tubo digestivo. Muchos fármacos quimioterápicos utilizados en el tratamiento del cáncer dañan el ADN o inhiben la síntesis de ADN a través de otros mecanismos. También pueden causar cambios megaloblásticos en las células que se dividen con rapidez.

Como hemos mencionado desde el principio, la anemia megaloblástica que es consecuencia de una deficiencia de ácido fólico es idéntica a la que se encuentra en la deficiencia de la vitamina B_{12}. Por tanto, el diagnóstico de la deficiencia de folatos puede establecerse únicamente al demostrar el descenso de las concentraciones de folato en el suero o los eritrocitos. Al igual que en la deficiencia de la vitamina B_{12}, las concentraciones séricas de homocisteína están aumentadas, pero las de metilmalonato son normales, a pesar de lo cual no hay cambios neurológicos.

Si bien la rápida respuesta hematológica anunciada por la reticulocitosis se produce después de la administración del ácido fólico, habría que recordar que los síntomas hematológicos de la anemia por deficiencia de vitamina B_{12} también responden al tratamiento con folato. Como ya se ha mencionado, el folato no previene (e incluso podría exacerbar) los defectos neurológicos que se producen en los estados de deficiencia de vitamina B_{12}. Por tanto, es esencial excluir la deficiencia de vitamina B_{12} en la anemia megaloblástica antes de comenzar el tratamiento con folato.

Anemia ferropénica

La ferropenia es el trastorno nutricional más frecuente en el mundo y produce signos y síntomas clínicos relacionados en su mayoría con la síntesis inadecuada de hemoglobina. Aunque la prevalencia de la anemia ferropénica es mayor en los países en desarrollo, esta forma de anemia es frecuente en EE. UU., en particular en los niños pequeños y en mujeres adolescentes o en edad fértil. Los factores que explican la deficiencia de hierro varían entre los grupos de población, y lo mejor es considerarlos en el contexto del metabolismo normal del hierro.

Metabolismo del hierro. La dieta occidental normal contiene entre 10 y 20 mg de hierro, en su mayor parte en el hemo contenido en los productos de origen animal y el resto, en forma de hierro inorgánico en los vegetales. Aproximadamente el 20% del hierro hemo (frente al 1-2% del hierro no hemo) es absorbible, así que la dieta media occidental contiene suficiente hierro para contrarrestar las pérdidas diarias fijas. El contenido de hierro corporal total es normalmente de 2,5 g en las mujeres y de hasta 6 g en los hombres, y puede dividirse en compartimentos funcionales y almacenamiento (tabla 14-6). El 80% del hierro funcional se encuentra en la hemoglobina y la mioglobina, y las enzimas que contienen hierro, como la catalasa y los citocromos, contienen el resto. La reserva que representa la hemosiderina y la ferritina contiene un 15-20% del hierro corporal total. Las localizaciones principales de los depósitos de hierro son el hígado y los fagocitos mononucleares. Las mujeres sanas jóvenes tienen menores reservas de hierro que los hombres, principalmente por la pérdida de sangre durante la menstruación y, a menudo, desarrollan la deficiencia de hierro por un exceso de pérdidas o por el aumento de las demandas asociadas a la menstruación y el embarazo, respectivamente.

El hierro del cuerpo se recicla entre las reservas funcionales y las de almacenamiento (fig. 14-21). Se transporta en plasma mediante una glucoproteína de unión al hierro denominada *transferrina,* que se sintetiza en el hígado. En los sujetos normales, la transferrina está saturada hasta un tercio con hierro, con concentraciones séricas de hierro que alcanzan un promedio de 120 μg/dl en hombres y 100 μg/dl en mujeres. La principal función de la transferrina plasmática es administrar el hierro a las células, incluidos los precursores eritroides, que requieren hierro para sintetizar hemoglobina. Los precursores eritroides poseen receptores de alta afinidad para la transferrina, que median en la importación del hierro a través de la endocitosis mediada por receptores.

Tabla 14-6 Distribución del hierro en adultos jóvenes sanos (mg)

Reserva	Hombres	Mujeres
Total	3.450	2.450
Funcional		
Hemoglobina	2.100	1.750
Mioglobina	300	250
Enzimas	50	50
Almacenamiento		
Ferritina, hemosiderina	1.000	400

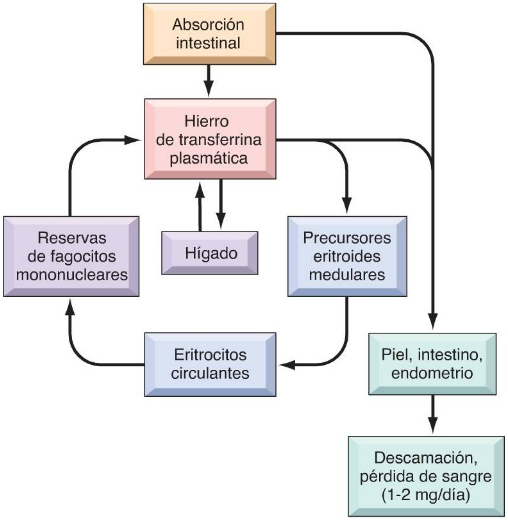


Figura 14-21 Metabolismo del hierro. El hierro absorbido desde el intestino se une a la transferrina plasmática y es transportado hacia la médula, donde se libera para su uso por los eritrocitos en desarrollo y se incorpora en la hemoglobina. Los eritrocitos maduros se liberan a la circulación y, después de 120 días, son ingeridos por los macrófagos, principalmente en el bazo, el hígado y la médula ósea. Aquí, el hierro se extrae desde la hemoglobina y se recicla en la transferrina plasmática. En condiciones de equilibrio, el hierro absorbido desde el intestino está en equilibrio por las pérdidas por descamación de queratinocitos, enterocitos y (en mujeres) endometrio.

El hierro libre es muy tóxico (v. capítulo 18) y, por tanto, es importante que el hierro de los depósitos esté secuestrado. Para ello, el hierro de reserva se mantiene unido a la ferritina o la hemosiderina en los depósitos. La *ferritina* es un complejo proteína-hierro ubicuo que se encuentra en concentraciones elevadas en el hígado, bazo, médula ósea y músculo esquelético. En el hígado, la mayoría de la ferritina se almacena dentro de las células parenquimatosas; en otros tejidos, como el bazo y la médula ósea, se detecta principalmente en los macrófagos. El hierro del hepatocito deriva de la transferrina plasmática, mientras que el hierro almacenado en los macrófagos deriva de la degradación de los eritrocitos. La ferritina intracelular se localiza en el citosol y en los lisosomas, en los que la proteína parcialmente degradada cubre el agregado de ferritina formando gránulos de *hemosiderina.* El hierro de la hemosiderina es químicamente reactivo y se vuelve azul-negro cuando se expone a ferrocianuro potásico, que es la base de la *tinción de azul de Prusia.* Cuando los depósitos de hierro son normales, se detectan en el cuerpo solo pequeñas cantidades de hemosiderina, principalmente en los macrófagos de la médula ósea, del bazo y del hígado, la mayor parte de ellas almacenada en forma de ferritina. En las células con sobrecarga de hierro, la mayor parte está almacenada en la hemosiderina.

Dado que la ferritina del plasma deriva principalmente de las reservas almacenadas de hierro corporal, sus niveles se correlacionan con las reservas de hierro corporal. En la deficiencia de hierro, la ferritina sérica siempre es menor de 12 µg/l, mientras que en la sobrecarga de hierro pueden verse valores que se acercan a los 5.000 µg/l. Desde un punto de vista fisiológico, las reservas de hierro contenidas en los depósitos se movilizan con facilidad si aumentan los requisitos de hierro, como puede suceder después de la pérdida de sangre.

El hierro es esencial para el metabolismo celular, pero también es muy toxico cuando se encuentra en exceso. Por tanto, las reservas de hierro deben estar reguladas meticulosamente. El balance de hierro se mantiene principalmente regulando la absorción de hierro alimentario en el duodeno proximal. No existe ninguna vía regulada para la excreción de hierro, que se limita a las pérdidas de 1-2 mg al día por la descamación de las células epiteliales de piel y mucosas. Por el contrario, cuando las reservas corporales de hierro aumentan, su absorción disminuye, y viceversa.

Las vías responsables de la absorción de hierro se conocen razonablemente bien (fig. 14-22) y difieren en algunos aspectos entre el hierro hemo y no hemo. El hierro luminal no hemo se encuentra principalmente en forma Fe^{3+} (férrico) y primero debe reducirse a Fe^{2+} (ferroso) mediante ferrirreductasas, como los citocromos *b* y la STEAP3. El hierro Fe^{2+} es transportado después a través de la membrana apical por el transportador 1 de metales divalentes (DMT1). La absorción del hierro no hemo es variable y, a menudo, ineficiente, inhibiéndose en presencia de sustancias de la dieta que se unen y estabilizan el hierro Fe^{3+} y potenciándose por otras que estabilizan el hierro Fe^{2+} (que se describen a continuación). Lo normal es que se absorba menos del 5% del hierro no hemo de la dieta, mientras que se absorbe el 25% del hierro hemo derivado de la hemoglobina, mioglobina y otras proteínas animales. El hierro hemo se desplaza a través de la membrana apical hacia el citoplasma mediante transportadores aún no bien conocidos. Allí se metaboliza para liberar el hierro Fe^{2+}, que entra en una reserva común con el hierro Fe^{2+} no hemo.

El hierro que entra en las células duodenales sigue una de dos rutas: el transporte hacia la sangre o el depósito en las mucosas. Esta distribución depende de las reservas corporales de hierro. El hierro Fe^{2+} destinado a la circulación es transportado desde el citoplasma a través de la membrana basolateral del enterocito mediante la ferroportina. Este proceso se acopla a la oxidación del hierro Fe^{2+} a hierro Fe^{3+}, que es transportado por las oxidasas del hierro hefaestina y ceruloplasmina. El hierro Fe^{3+} recién absorbido se une con rapidez a la proteína plasmática transferrina, que libera el hierro hacia los progenitores eritrocíticos en la médula (v. fig. 14-21). Tanto el DMT1 como la ferroportina se encuentran profusamente distribuidos por el cuerpo y participan en el transporte del hierro hacia otros tejidos. Por ejemplo, el DMT1 también media en la captación del hierro «funcional» (derivado de la transferrina adquirida por endocitosis) a través de las membranas lisosómicas en el citosol de los precursores de los eritrocitos en la médula ósea, y la ferroportina tiene una importante función en la liberación de las reservas de hierro desde los macrófagos.

La absorción de hierro está regulada por la *hepcidina,* un pequeño péptido circulante que se sintetiza y libera del hígado en respuesta al aumento de las concentraciones de hierro intrahepático. La hepcidina inhibe la transferencia de hierro desde el enterocito al plasma, uniéndose a la ferroportina y provocando su endocitosis y degradación. En consecuencia, a medida que aumentan las concentraciones de hepcidina, el hierro se queda atrapado dentro de las células duodenales en forma de ferritina de las mucosas y se pierde cuando esas células se desprenden. Por tanto, cuando el cuerpo está repleto de hierro, las concentraciones altas de hepcidina inhiben su absorción hacia la sangre. Por el contrario, cuando las reservas de hierro son bajas, la síntesis de hepcidina desciende, lo cual facilita, a su vez, la absorción de hierro. Al inhibir la ferroportina, la hepcidina no solo reduce la captación de hierro desde los enterocitos, sino que también suprime la liberación de hierro desde los macrófagos, que es una fuente importante de hierro utilizada por los precursores

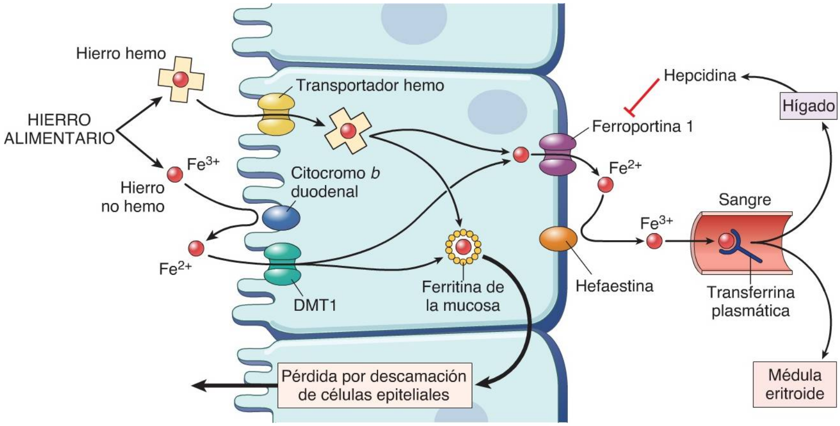


Figura 14-22 Regulación de la absorción de hierro. Se representa la captación del hierro hemo y no hemo en la célula epitelial duodenal. Cuando los lugares de almacenamiento están repletos de hierro y la actividad eritropoyética es normal, las concentraciones plasmáticas de hepcidina son altas y provocan la inhibición de la ferroportina y el atrapamiento de la mayoría del hierro absorbido, que se pierde cuando las células epiteliales duodenales se desprenden hacia el intestino. Por el contrario, las concentraciones de hepcidina disminuyen cuando las reservas corporales de hierro disminuyen o cuando se estimula la eritropoyesis y aumenta la actividad de la ferroportina, lo que permite que una fracción mayor del hierro absorbido sea transferida a la transferrina plasmática. DMT1, transportador 1 de metales divalentes.

eritroides para elaborar la hemoglobina. Este paso, como veremos, es importante para la patogenia de la anemia de las enfermedades crónicas.

Las alteraciones de la hepcidina tienen un papel esencial en las enfermedades relacionadas con los trastornos del metabolismo del hierro. Como se demuestra en los siguientes ejemplos.

- Como veremos a continuación, la *anemia de la enfermedad crónica* (quizá sea más adecuado llamarla anemia de la inflamación crónica) se debe en parte a los mediadores inflamatorios que incrementan la producción hepática de hepcidina.
- Una rara forma de anemia microcítica se debe a las mutaciones que desactivan la enzima TMPRSS6, una serina proteasa de transmembrana hepática que normalmente suprime la producción de hepcidina cuando las reservas de hierro son bajas. Los pacientes afectados tienen valores altos de hepcidina, lo que reduce la absorción de hierro y evita la respuesta al tratamiento con hierro.
- Por el contrario, la actividad de la hepcidina es inapropiadamente baja en la *hemocromatosis* tanto primaria como secundaria, un síndrome causado por la sobrecarga sistémica de hierro.
- La hemocromatosis secundaria puede presentarse en enfermedades asociadas a *eritropoyesis ineficaz,* como la α-talasemia mayor y los síndromes mielodisplásicos (v. capítulo 13). Aunque se trata de un proceso poco conocido, la eritropoyesis ineficaz suprime la producción hepática de hepcidina, incluso cuando las reservas de hierro son altas. Como se comenta en el capítulo 18, las distintas formas hereditarias de hemocromatosis primaria se asocian a mutaciones en la hepcidina o en los genes que regulan la expresión de hepcidina.

Etiología. **La deficiencia de hierro puede ser consecuencia de: 1) su ausencia en la dieta; 2) alteraciones en su absorción; 3) un aumento de las necesidades, o 4) la pérdida crónica de sangre.** Para mantener un balance normal de hierro es necesario absorber aproximadamente 1 mg de hierro cada día de la dieta. Como solo se absorbe el 10-15% del hierro ingerido, las necesidades diarias de hierro son de 7-10 mg para los hombres adultos y de 7-20 mg para las mujeres adultas. Como la ingesta media diaria de hierro en el mundo occidental es de 15-20 mg, la mayoría de los hombres ingiere una cantidad de hierro mayor que la adecuada, mientras que muchas mujeres consumen las cantidades justas. La biodisponibilidad del hierro alimentario es tan importante como su contenido global. El hierro hemo es mucho más absorbible que el hierro inorgánico, cuya absorción depende del resto de los componentes de la dieta. La absorción del hierro inorgánico se potencia en presencia de ácido ascórbico, ácido cítrico, aminoácidos y azúcares de la dieta, y se inhibe por taninos (que se encuentran en el té), carbonatos, oxalatos y fosfatos.

La ausencia de hierro en la dieta es rara en los países desarrollados, donde, como media, dos tercios del hierro alimentario procede del hierro hemo que se absorbe con facilidad a partir de la carne. La situación es diferente en los países en desarrollo, donde el alimento es menos abundante y la mayor parte del hierro de la dieta procede de vegetales, en forma de hierro inorgánico, que se absorbe mal. El hierro alimentario inadecuado se detecta en los siguientes grupos, incluso dentro de las sociedades privilegiadas:

- *Lactantes,* que tienen un riesgo alto debido a la pequeña cantidad de hierro que contiene la leche. La leche materna aporta solo 0,3 mg/l de hierro, mientras que la leche de vaca contiene hasta el doble de hierro, si bien su biodisponibilidad es baja.
- *Pobreza,* con dietas insuficientes por motivos socioeconómicos a cualquier edad.
- *Ancianos,* que a menudo cuentan con dietas restrictivas con poca carne debido a los bajos ingresos o los problemas de dentición.
- *Adolescentes,* que basan su dieta en la comida «basura».

Las alteraciones de la absorción aparecen en el esprúe, otras causas de malabsorción grasa (esteatorrea) y diarrea crónica. La gastrectomía altera la absorción de hierro al reducir la acidez del

duodeno proximal (lo que aumenta la captación), pero también al aumentar la velocidad a la que el contenido intestinal atraviesa el duodeno. Ciertos componentes de la dieta, como se desprende de los últimos párrafos, también afectan a la absorción.

El aumento de las necesidades es una causa importante de deficiencia de hierro durante el crecimiento en lactantes, niños y adolescentes, y también en mujeres premenopáusicas, en particular durante el embarazo. Las mujeres con privaciones económicas que tienen varios embarazos seguidos presentan un riesgo excepcionalmente alto.

La *pérdida de sangre crónica* es la causa más frecuente de deficiencia de hierro en el mundo occidental. La hemorragia externa o las hemorragias hacia el tubo digestivo o el aparato genitourinario también agotan las reservas de hierro. La deficiencia de hierro en los hombres adultos y mujeres posmenopáusicas del mundo occidental se debe atribuir a la pérdida de sangre gastrointestinal hasta que se demuestre lo contrario. Al atribuir prematuramente la deficiencia de hierro en estos casos a cualquier otra causa, se corre el riesgo de pasar por alto un cáncer gastrointestinal oculto o cualquier otra lesión hemorrágica. El médico atento que investiga una anemia ferropénica no explicada podría descubrir una causa oculta de la hemorragia como un cáncer, con lo que podría salvar la vida del paciente.

Patogenia. Sea cual sea la causa, la deficiencia de hierro produce *anemia hipocrómica microcítica.* Desde el principio de la pérdida de sangre crónica u otros estados de balance negativo de hierro, la reserva en forma de ferritina y hemosiderina puede ser adecuada para mantener las concentraciones normales de hemoglobina y hematocrito, además de un hierro sérico y una saturación de transferrina normales. La depleción progresiva de esas reservas reduce primero el hierro sérico y la saturación de transferrina sin producir anemia. En esta fase inicial aumenta la actividad eritroide de la médula ósea. La anemia aparece solamente cuando las reservas de hierro están completamente agotadas y se acompaña de niveles de hierro, ferritina y saturación de transferrina bajos a normales en suero.

MORFOLOGÍA

La médula ósea muestra un incremento moderado de progenitores eritroides. Un dato significativo para el diagnóstico es la **desaparición del hierro teñible de los macrófagos en la médula ósea,** que se valora mediante tinciones con azul de Prusia en el frotis de la médula aspirada. En el frotis de sangre periférica los eritrocitos son pequeños **(microcíticos)** y pálidos **(hipocrómicos).** Los eritrocitos normales que tienen suficiente hemoglobina tienen una zona de palidez central que mide aproximadamente un tercio del diámetro de la célula. En la deficiencia de hierro, esa zona central de palidez es más grande. La hemoglobina puede verse solo en un borde periférico más estrecho (fig. 14-23). También es típica la poiquilocitosis en forma de eritrocitos pequeños y alargadas (células lápiz).

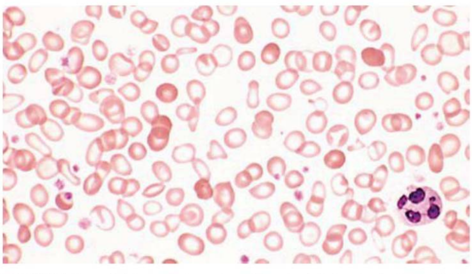


Figura 14-23 Anemia hipocrómica microcítica de deficiencia de hierro (frotis de sangre periférica). Obsérvense los pequeños eritrocitos que contienen un borde estrecho de hemoglobina periférica. Como contraste, pueden verse células dispersas totalmente hemoglobinizadas, presentes debido a una reciente transfusión de sangre. (Por cortesía del Dr. Robert W. McKenna, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, Texas.)

Características clínicas

Las manifestaciones clínicas de la anemia son inespecíficas, y ya las hemos comentado. Los signos y síntomas dominantes están relacionados con la causa subyacente de la anemia, por ejemplo, enfermedad gastrointestinal o ginecológica, malnutrición, embarazo y malabsorción. En la deficiencia de hierro grave y de larga evolución, el agotamiento de las enzimas que contienen hierro en las células en todo el cuerpo también causa otros cambios, como coiloniquia, alopecia, cambios atróficos en la lengua y la mucosa gástrica y malabsorción intestinal. La depleción de hierro del sistema nervioso central provoca la aparición de pica, en la que los sujetos afectados consumen materiales no alimentarios, como la arcilla, o ingredientes alimentarios, como la harina, y mueven periódicamente sus extremidades durante el sueño. En el *síndrome de Plummer-Vinson,* poco frecuente, aparecen membranas esofágicas junto con la anemia microcítica e hipocrómica, y glositis atrófica para completar la tríada de resultados más importantes (v. capítulo 17).

El diagnóstico de la anemia ferropénica se basa, esencialmente, en la analítica. Tanto la hemoglobina como el hematocrito son bajos, normalmente en grado moderado, y se asocian a hipocromía, microcitosis y poiquilocitosis definidas. El hierro y la ferritina son bajos en suero y la capacidad total de captación de hierro en plasma (que refleja la elevación de la transferrina) es alta. El hierro sérico bajo con aumento de la capacidad de captación de hierro se traduce en una saturación baja de transferrina, por debajo del 15%. El descenso de las reservas de hierro inhibe la síntesis de hepcidina y sus concentraciones séricas disminuyen. En la deficiencia de hierro no complicada, el suplemento oral de hierro aumenta los reticulocitos en 5-7 días, seguido después por un incremento paulatino de los recuentos sanguíneos y la normalización de los índices eritrocíticos.

Anemia de la enfermedad crónica

La reducción de la producción de eritrocitos asociada a las enfermedades crónicas causantes de inflamación sistémica es quizá la causa más frecuente de anemia en pacientes hospitalizados de EE. UU. Esta forma de anemia se debe a la disminución en la proliferación de progenitores eritroides y a una menor utilización del hierro. Las enfermedades crónicas asociadas a esta forma de anemia se clasifican en tres categorías:

1. Infecciones microbianas crónicas, como osteomielitis, endocarditis bacteriana y abscesos de pulmón.
2. Trastornos crónicos inmunitarios, como artritis reumatoide y enteritis regional.
3. Neoplasias, como carcinomas de pulmón y mama y linfoma de Hodgkin.

La anemia de la enfermedad crónica que se presenta en el marco de una inflamación sistémica persistente se asocia a hierro sérico bajo, descenso de la capacidad total de captación de hierro y una abundante reserva de hierro en los macrófagos tisulares. Varios efectos de la inflamación contribuyen a las anomalías observadas. Principalmente, algunos mediadores inflamatorios, en particular la interleucina 6 (IL-6), estimulan el

incremento de la producción hepática de hepcidina. Tal como comentamos al hablar de la anemia por deficiencia de hierro, la hepcidina inhibe la función de la ferroportina en los macrófagos y reduce la transferencia de hierro desde sus depósitos hacia los precursores eritroides en la médula ósea. En consecuencia, los precursores eritroides sufren el ayuno de hierro, entre muchos otros factores. Además, esos progenitores no proliferan adecuadamente, porque las concentraciones de eritropoyetina son inadecuadamente bajas para el grado de la anemia. Se desconoce el mecanismo que causa esta alteración, pero los ratones transgénicos que expresan valores altos de hepcidina desarrollan una anemia microcítica asociada a concentraciones bajas de eritropoyetina, lo que indica que la hepcidina suprime directa o indirectamente la producción de esta hormona.

¿Y cuál podría ser la causa del secuestro de hierro en la inflamación? La mejor opción es que mejora la capacidad del cuerpo de desviar algunos tipos de infección, en particular los causados por bacterias (p. ej., *H. influenzae*) que requieren hierro para su acción patógena. A este respecto, es interesante tener en cuenta que la hepcidina está estructuralmente relacionada con las defensinas, una familia de péptidos que tiene actividad antibacteriana intrínseca. Esta conexión resalta aún más la relación, poco entendida pero fascinante, entre inflamación, inmunidad congénita y metabolismo del hierro.

La anemia es normalmente leve y los síntomas dominantes son los de la enfermedad subyacente. Los eritrocitos pueden ser normocíticos y normocrómicos, o hipocrómicos y microcíticos, al igual que en la anemia por deficiencia de hierro. La presencia del aumento de los depósitos de hierro en los macrófagos medulares, ferritina sérica alta y descenso de la capacidad total de captación de hierro permite descartar con facilidad la deficiencia de hierro como causa de la anemia. Solo el tratamiento correcto de la afección subyacente corrige la anemia. No obstante, algunos pacientes, en particular los que tienen cáncer, se benefician de la administración de eritropoyetina.

Anemia aplásica

La anemia aplásica se refiere a un síndrome de fracaso hematopoyético primario crónico y la *pancitopenia* consecuente (anemia, neutropenia y trombocitopenia). En la mayoría de los pacientes se sospechan mecanismos autoinmunitarios, pero también parecen contribuir causas hereditarias o adquiridas que afectan a las células germinativas hematopoyéticas, al menos en una subpoblación de pacientes.

Etiología. Las circunstancias más frecuentes asociadas a la anemia aplásica se resumen en la tabla 14-7. La mayoría de los casos de etiología «conocida» se producen después de la exposición a sustancias químicas y fármacos. Algunos fármacos y agentes (incluidos muchos fármacos quimioterápicos usados en el cáncer y el disolvente orgánico benceno) provocan supresión medular dependiente de la dosis y reversible. En otros casos, la anemia aplásica surge de forma impredecible e idiosincrásica después de la exposición a fármacos que normalmente provocan poca o ninguna supresión medular. Los fármacos implicados son cloranfenicol y sales de oro.

La aplasia medular persistente también aparece después de varias *infecciones víricas,* principalmente hepatitis víricas de tipo no A, no B, no C, no G, que se asocia al 5-10% de los casos. Se desconoce por qué se desarrolla la anemia aplásica en algunos sujetos.

La *irradiación* corporal total permite destruir las células germinativas hematopoyéticas de forma dependiente. Las personas que reciben irradiación terapéutica o están expuestas a la radiación en accidentes nucleares (como Chernóbil) tienen riesgo de presentar aplasia medular.

Tabla 14-7 Causas mayores de anemia aplásica

Adquirida
Idiopática
Defectos adquiridos de la célula germinativa
De mecanismo inmunitario
Agentes químicos
Relacionada con la dosis
Fármacos alquilantes
Antimetabolitos
Benceno
Cloranfenicol
Arsenicales inorgánicos
Idiosincrásica
Cloranfenicol
Fenilbutazona
Arsenicales orgánicos
Metilfeniletilhidantoína
Carbamacepina
Penicilamina
Sales de oro
Agentes físicos
Irradiación corporal total
Infecciones víricas
Hepatitis (virus desconocido)
Citomegalovirus
Virus de Epstein-Barr
Herpes zóster (varicela-zóster)
Hereditarias
Anemia de Fanconi
Defectos de la telomerasa

Las anomalías específicas explican algunos casos de aplasia.

- La *anemia de Fanconi* es un raro trastorno autosómico recesivo causado por defectos en un complejo de multiproteínas que es necesario para la reparación del ADN (v. capítulo 7). La hipofunción medular es evidente al comienzo de la vida y se acompaña por múltiples anomalías congénitas, como hipoplasia de riñón y bazo y anomalías óseas, que afectan especialmente a los pulgares o radios.
- Se encuentran defectos hereditarios de la *telomerasa* en el 5-10% de las anemias aplásicas de inicio en la edad adulta. La telomerasa es necesaria para la inmortalidad celular y la replicación ilimitada (v. capítulos 1 y 7). En consecuencia, cabría esperar que los defectos parciales de la actividad telomerasa dieran lugar al agotamiento prematuro de la célula germinativa hematopoyética y la aplasia medular consecuente.
- Aún más frecuente que las mutaciones de la telomerasa son los telómeros anormalmente cortos, que se encuentran en las células de la médula de hasta la mitad de los casos de anemia aplásica. Se desconoce si este acortamiento se debe a otros defectos no apreciados de la telomerasa o si es consecuencia de la replicación excesiva de la célula germinativa.

No obstante, en la mayoría de los casos no se puede identificar ningún factor desencadenante, y el 65% de los casos entran en la categoría de aplasia *idiopática.*

Patogenia. La patogenia de la anemia aplásica no se conoce con detalle; de hecho, es improbable que haya un único mecanismo que explique todos los casos, aunque **se han propuestos dos etiologías principales: una supresión de médula progenitores extrínseca de mecanismo inmunitario y una anomalía intrínseca de las células germinativas** (fig. 14-24).

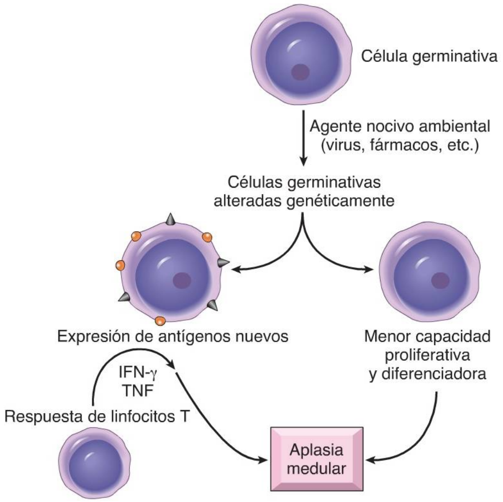


Figura 14-24 Fisiopatología de la anemia aplásica. Las células germinativas dañadas producen una progenie que expresa neoantígenos que evocan una reacción autoinmunitaria o que dan lugar a una población clonal con una capacidad proliferativa reducida. Cualquier vía podría conducir a aplasia medular. Véase el texto para las abreviaturas.

Los estudios experimentales se centran en un modelo en el que los linfocitos T activados suprimen las células germinativas hematopoyéticas. Las células germinativas pueden estar alteradas antigénicamente por la exposición a fármacos, agentes infecciosos u otros agentes nocivos ambientales no identificados, lo que provoca la respuesta inmunitaria celular durante la cual las células T_H1 activadas producen citocinas, como el interferón γ (IFN-γ) y el TNF, que suprimen y matan a los progenitores hematopoyéticos. Esta situación se apoya en varias observaciones.

- El análisis de las pocas células germinativas que quedan en la médula en la anemia aplásica demuestra que los genes implicados en las rutas de apoptosis y muerte celular están estimulados. Es interesante que los mismos genes se estimulen en las células germinativas normales expuestas al interferón γ.
- Otras evidencias aún más convincentes (y clínicamente más relevantes) proceden de la experiencia con el tratamiento inmunodepresor. La globulina antitimocitos y otros fármacos inmunodepresores como la ciclosporina producen respuestas en el 60-70% de los casos. Se ha propuesto que esos tratamientos actúan suprimiendo o matando los clones de linfocitos T autorreactivos. Los antígenos reconocidos por los linfocitos T autorreactivos no se conocen con detalle; en algunos casos las proteínas ligadas al GPI pueden ser las dianas, lo que explicaría la asociación entre anemia aplásica y HPN que se ha comentado anteriormente.

Otra posibilidad es que la anemia aplásica sea consecuencia de una anomalía fundamental de la célula germinativa, una idea que se apoya en la presencia de las aberraciones cariotípicas en muchos casos, en la transformación ocasional de las aplasias en neoplasias mieloides, típicamente en mielodisplasia o leucemia mieloide aguda, y en la asociación con telómeros anormalmente cortos. Parte del daño medular (o una predisposición al daño del ADN) podría dar lugar a una lesión suficiente para limitar la capacidad proliferativa y diferenciadora de las células germinativas. Si el daño es suficientemente extenso, se produce la anemia aplásica. Estos dos mecanismos no son mutualmente excluyentes, ya que las células germinativas alteradas genéticamente podrían expresar también «neoantígenos», que podrían actuar como dianas para el ataque de los linfocitos T.

MORFOLOGÍA

La médula ósea intensamente hipocelular carece en su mayor parte de células hematopoyéticas y, a menudo, solo quedan adipocitos, estroma fibroso y linfocitos y células plasmáticas dispersos. El aspirado medular aporta poco material («punción seca»), por lo que la mejor forma de diagnosticar la aplasia consiste en obtener una biopsia medular (fig. 14-25). Otros cambios patológicos inespecíficos guardan relación con la granulocitopenia y la trombocitopenia, como las infecciones bacterianas mucocutáneas y las hemorragias anómalas, respectivamente. Si la anemia necesitara de varias transfusiones, podría aparecer hemosiderosis sistémica.

Características clínicas

La anemia aplásica se puede presentar a cualquier edad y en ambos sexos. El inicio es normalmente insidioso. Las manifestaciones iniciales son variadas, dependiendo de la línea celular predominantemente afectada, pero en último término apare-

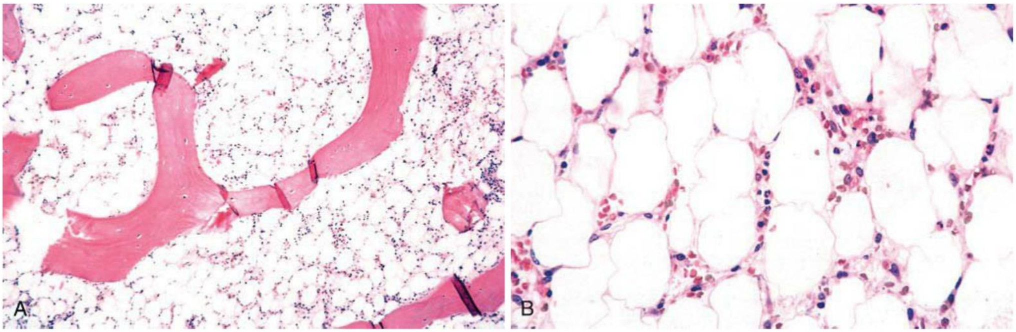


Figura 14-25 Anemia aplásica (biopsia de médula ósea). La médula intensamente hipocelular contiene principalmente adipocitos. **A.** Con bajo aumento. **B.** Con alto aumento. (Por cortesía del Dr. Steven Kroft, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, Texas.)

cerá la pancitopenia, con las consecuencias esperadas. La anemia puede causar debilidad progresiva, palidez y disnea; la trombocitopenia se sospecha por las petequias y equimosis, y la neutropenia se manifiesta como infecciones menores frecuentes y persistentes o por el inicio brusco de escalofríos, fiebre y postración. La esplenomegalia está típicamente ausente; si estuviera presente, habría que dudar seriamente del diagnóstico de anemia aplásica. Los eritrocitos son ligeramente macrocíticos y normocrómicos. La reticulocitopenia es la regla.

El diagnóstico se basa en el estudio de la biopsia de la médula ósea. Es importante distinguir la anemia aplásica de otras causas de pancitopenia, como la leucemia «aleucémica» y los síndromes mielodisplásicos (v. capítulo 13), cuyas manifestaciones clínicas pueden ser idénticas. En la anemia aplásica, la médula es hipocelular (normalmente, intensamente hipocelular), mientras que las neoplasias mieloides se asocian a una médula hipercelular llena de progenitores neoplásicos.

El pronóstico es variable. El trasplante de médula ósea es el tratamiento de elección en los casos que disponen de un donante apropiado, y se consigue la supervivencia a 5 años en más del 75% de los casos. Los pacientes mayores o los que carecen de donantes adecuados responden bien al tratamiento inmunodepresor.

Aplasia eritrocítica pura

La aplasia eritrocítica pura es un trastorno primario de la médula ósea en el que solo se suprimen los progenitores eritroides. En los casos más graves, los progenitores eritrocíticos están completamente ausentes de la médula. Puede presentarse asociado a neoplasias, en particular al timoma y la leucemia linfocítica de gránulos grandes (v. capítulo 13), exposición a fármacos, trastornos autoinmunitarios e infección por parvovirus (v. más adelante). Con la excepción de los casos que presentan infección por parvovirus, es probable que la mayoría de los casos tengan una base autoinmunitaria. Cuando hay un timoma, la resección consigue la mejoría hematológica en la mitad de los pacientes. En pacientes sin timoma, el tratamiento inmunodepresor es beneficioso. La plasmaféresis también puede ser útil en el caso poco frecuente de pacientes con autoanticuerpos patogénicos, como los anticuerpos neutralizantes frente a la eritropoyetina, que aparecen *de novo* o después de la administración de eritropoyetina recombinante.

Una forma especial de aplasia eritrocítica se presenta en sujetos infectados por el parvovirus B19, que infecta y destruye preferentemente a los progenitores eritrocíticos. Los sujetos normales eliminan las infecciones por parvovirus en 1 o 2 semanas, por lo que la aplasia es transitoria y carece de importancia clínica. No obstante, en personas con anemias hemolíticas moderadas o graves, la interrupción, aunque sea leve, de la eritropoyesis da lugar a un rápido empeoramiento de la anemia, produciendo una crisis aplásica. En los sujetos con inmunodepresión grave (p. ej., en personas con infección avanzada por el VIH), la respuesta inmunitaria ineficaz a veces permite que la infección persista, provocando una aplasia eritrocítica crónica y anemia moderada o intensa.

Otras formas de fracaso medular

La *anemia mieloptísica* describe una forma de fracaso medular en la que las lesiones ocupantes de espacio reemplazan los elementos medulares normales. La causa más frecuente es el cáncer metastásico, principalmente carcinomas de mama, pulmón y próstata. No obstante, cualquier proceso infiltrante (p. ej., enfermedad granulomatosa) que afecte a la médula puede producir unos signos idénticos. La anemia mieloptísica también es una característica de la fase de gasto de los trastornos mieloproliferativos (v. capítulo 13). Todas las enfermedades responsables causan distorsión medular y fibrosis, que actúan desplazando los elementos medulares normales y alteran los mecanismos que regulan la salida de los eritrocitos y granulocitos de la médula. Este último efecto provoca la liberación anómala de precursores eritroides nucleados y formas inmaduras de granulocitos *(leucoeritroblastosis)* en los frotis periféricos y aparición de *eritrocitos en forma de lágrima,* que parecen deformarse durante su tortuoso escape desde la médula fibrótica.

La *insuficiencia renal crónica,* sea cual sea la causa, se asocia casi invariablemente a una anemia que tiende a ser prácticamente proporcional a la intensidad de la uremia. La base de la anemia en la insuficiencia renal es multifactorial, pero la causa dominante es la disminución de la síntesis de eritropoyetina en los riñones dañados, lo que provoca la producción inadecuada de eritrocitos. Otros factores contribuyentes son un defecto extracorpuscular que reduce la vida de los eritrocitos, y la deficiencia de hierro debida a la disfunción plaquetaria y aumento de las hemorragias, que a menudo se encuentran en la uremia. La administración de eritropoyetina recombinante da lugar a una mejoría significativa de la anemia, si bien puede necesitarse tratamiento sustitutivo con hierro simultáneamente para lograr una respuesta óptima.

La *enfermedad hepatocelular,* tóxica, infecciosa o cirrótica, se asocia a una anemia atribuida al descenso de la función medular. En esta situación, la deficiencia de hierro y folatos, causada por la mala nutrición y el exceso de hemorragias, a menudo exacerba la anemia. Los progenitores eritroides se afectan preferentemente y la depresión del recuento de leucocitos y plaquetas es menos frecuente, pero también se produce. La anemia es ligeramente macrocítica, debido a las anomalías lipídicas asociadas a la insuficiencia hepática, haciendo que la membrana de los eritrocitos adquiera fosfolípidos y colesterol cuando circulan en sangre periférica.

Los *trastornos endocrinos,* en particular el hipotiroidismo, también se asocian a una anemia normocrómica y normocítica leve.

CONCEPTOS CLAVE

Anemia megaloblástica

- Causada por déficit de folato o vitamina B_{12} que conduce a una síntesis inadecuada de timidina y replicación defectuosa del ADN.
- Deriva en precursores hematopoyéticos anómalos, de mayor tamaño (megaloblastos), hematopoyesis ineficaz, anemia macrocítica y (en la mayoría de los casos) pancitopenia.
- El déficit de B_{12} también se asocia a daño neurológico, especialmente en las vías posteriores y laterales de la médula espinal.

Anemia ferropénica

- Causada por hemorragias crónicas o ingesta de hierro inadecuada; se traduce en una síntesis de hemoglobina insuficiente y eritrocitos hipocrómicos y microcíticos.

Anemia de las enfermedades crónicas

- Causada por citocinas inflamatorias, que aumentan la concentración de hepcidina y, por tanto, confinan el hierro en los macrófagos, y también suprimen la producción de eritropoyetina.

Anemia aplásica

- Causada por insuficiencia de la médula ósea (hipocelularidad) debida a distintas causas, como exposiciones a tóxicos y radiación, reacciones idiosincrásicas a fármacos y virus, y defectos hereditarios de la telomerasa y reparación del ADN.

Aplasia eritrocítica pura

- Aguda: infección por parvovirus B19 (puede persistir en pacientes inmunodeprimidos).
- Crónica: asociada a timoma, leucemia linfocítica con gránulos grandes, presencia de anticuerpos neutralizadores contra la eritropoyetina y otros fenómenos autoinmunitarios.

Otras causas de anemia por infraproducción

- Ocupación de la médula ósea (tumores, enfermedades granulomatosas; las denominadas anemias mieloptísicas), insuficiencia renal, trastornos endocrinos e insuficiencia hepática.

Policitemia

El término policitemia indica un recuento eritrocítico anormalmente alto, normalmente con el correspondiente incremento de la concentración de hemoglobina. Puede ser relativo, cuando existe hemoconcentración debida al descenso del volumen plasmático, o absoluto, cuando aumenta la masa eritrocítica total. La *policitemia relativa* es consecuencia de la deshidratación, como sucede en la privación de agua, vómitos prolongados o uso excesivo de diuréticos. También se asocia a una afección oscura de etiología desconocida conocida como policitemia de estrés o síndrome de Gaisböck. Los sujetos afectados presentan hipertensión, obesidad y ansiedad («estresados»). La *policitemia absoluta* se considera *primaria* cuando es consecuencia de una anomalía intrínseca de los precursores hematopoyéticos y *secundaria* cuando los progenitores eritrocíticos responden al aumento de las concentraciones de eritropoyetina. La clasificación fisiopatológica de la policitemia siguiendo esas grandes líneas se resume en la tabla 14-8.

La causa más frecuente de la policitemia primaria es la *policitemia vera,* un trastorno mieloproliferativo asociado a mutaciones que conducen al crecimiento de progenitores eritrocíticos independiente de eritropoyetina (v. capítulo 13). Otra forma mucho menos frecuente de policitemia primaria es consecuencia de mutaciones familiares en el receptor de eritropoyetina que induce la activación del receptor independiente de eritropoyetina. ¡Uno de estos pacientes ha ganado medallas de oro en los Juegos Olímpicos de invierno en la especialidad de esquí de fondo al beneficiarse de su forma natural de dopaje! Las policitemias secundarias pueden deberse a incrementos compensatorios o patológicos de la secreción de eritropoyetina. Las causas de esta última son tumores secretores de eritropoyetina y los defectos, raros pero ilustrativos, que provocan la estabilización de HIF-1α, un factor inducido por la hipoxia, estimulan la transcripción del gen de eritropoyetina.

Tabla 14-8 Clasificación fisiopatológica de la policitemia

Relativa
Descenso del volumen plasmático (hemoconcentración)
Absoluta
Primaria (eritropoyetina baja)
Policitemia vera Mutaciones hereditarias del receptor de eritropoyetina (rara)
Secundarias (eritropoyetina alta)
Compensatoria   Enfermedad pulmonar   Habitar en grandes altitudes   Cardiopatía cianótica Paraneoplásica   Tumores secretores de eritropoyetina (p. ej., carcinoma de células renales, carcinoma hepatocelular, hemangioblastoma cerebeloso) Hemoglobina mutante con elevada afinidad por el O_2 Defectos hereditarios que estabilizan el factor HIF-1α   Policitemia de Chuvash (mutaciones *VHL* homocigóticas)   Mutaciones de la prolil hidroxilasa

HIF-1α, factor 1α inducido por la hipoxia.

Trastornos hemorrágicos: diátesis hemorrágicas

Las hemorragias excesivas pueden ser consecuencia de: 1) un aumento de la fragilidad de los vasos; 2) la deficiencia o disfunción plaquetaria, y 3) alteraciones de la coagulación, ya sea por uno solo de estos factores o por una combinación de ellos. Antes de comentar cada uno de los trastornos hemorrágicos, es útil revisar la analítica habitual que se utiliza para evaluar una diátesis hemorrágica. La respuesta hemostática normal está relacionada con las paredes de los vasos sanguíneos, las plaquetas y la cascada de la coagulación (v. capítulo 4). Las pruebas que se utilizan para valorar los distintos aspectos de la hemostasia son las siguientes:

- *Tiempo de protrombina (TP).* Esta prueba permite evaluar las vías extrínseca y común de la coagulación. La coagulación del plasma después de añadir una fuente exógena de tromboplastina tisular (p. ej., extracto de cerebro) e iones Ca^{2+} se mide en segundos. Un TP prolongado puede ser consecuencia de la deficiencia o disfunción de los factores V, VII o X, protrombina o fibrinógeno.
- *Tiempo de tromboplastina parcial (TTP).* Esta prueba valora las vías intrínseca y común de la coagulación. La coagulación del plasma después de añadir caolín, cefalina e iones Ca^{2+} se mide en segundos. El caolín activa el factor XII dependiente del contacto y la cefalina sustituye a los fosfolípidos plaquetarios. La prolongación del TTP se puede deber a la deficiencia o disfunción de los factores V, VIII, IX, X, XI o XII, protrombina o fibrinógeno, o a la presencia de anticuerpos antifosfolipídicos que interfieran en la reacción (v. capítulo 4).
- *Recuento de plaquetas.* Se obtiene a partir de sangre anticoagulada, utilizando un contador electrónico de partículas. El intervalo de referencia es de 150 a 300×10^3 plaquetas/µl. La mejor forma de confirmar los recuentos anómalos de plaquetas es la inspección del frotis de sangre periférica, ya que la agregación de plaquetas puede causar una falsa «trombocitopenia» en el contaje automático, y cifras altas son indicativas en ocasiones de un síndrome mieloproliferativo, como la trombocitemia esencial (v. capítulo 13).
- *Pruebas de función plaquetaria.* En el momento actual, ninguna prueba permite una evaluación adecuada de las complejas funciones plaquetarias. Las pruebas especializadas que pueden resultar útiles en casos clínicos específicos son las pruebas de agregación plaquetaria, que miden la capacidad de las plaquetas de agregarse en respuesta a agonistas tales como la trombina, y las pruebas cuantitativas y cualitativas del factor de von Willebrand, muy importante en la adhesión plaquetaria a la matriz extracelular (v. capítulo 4). Una determinación más antigua, el tiempo de hemorragia, tiene cierta utilidad pero es engorrosa y difícil de estandarizar, y por estos motivos casi nunca se realiza. Los análisis más novedosos a base de instrumentos que aportan medidas cuantitativas de la función plaquetaria resultan prometedores pero siguen siendo imperfectos

para predecir el riesgo hemorrágico, presumiblemente por las dificultades inherentes a simular la coagulación *in vivo* en el laboratorio.

Existen otras pruebas especializadas que permiten medir las concentraciones de algunos factores de coagulación, fibrinógeno, productos de degradación de la fibrina y presencia de anticoagulantes circulantes.

Trastornos hemorrágicos causados por anomalías de las paredes de los vasos

Los trastornos de este grupo son relativamente frecuentes, pero no suelen causar problemas hemorrágicos graves. Con más frecuencia, se manifiestan por pequeñas hemorragias (petequias y púrpura) en la piel o membranas mucosas, especialmente las encías. A veces, no obstante, se producen hemorragias más intensas en articulaciones, músculos y localizaciones subperiósticas, o bien adoptan la forma de menorragia, epistaxis, hemorragia digestiva o hematuria. El recuento de plaquetas y las pruebas de coagulación (TP, TTP) suelen ser normales, apuntando por exclusión al problema causal.

Algunas de las variadas situaciones clínicas en las que las anomalías de las paredes de los vasos provocan hemorragias son las siguientes:

- Las *infecciones* a menudo inducen hemorragias petequiales y purpúricas, en particular la meningococemia, otras formas de septicemia, endocarditis infecciosa y varias rickettsiosis. Los mecanismos involucrados son el daño inducido en la microvasculatura por los microbios (vasculitis) y la coagulación intravascular diseminada. No reconocer la meningococemia como la causa de las petequias y púrpura puede tener consecuencias catastróficas para el paciente.
- Las *reacciones medicamentosas* inducen en ocasiones petequias y púrpura, sin provocar trombocitopenia. En muchos casos, la lesión vascular está mediada por el depósito de complejos medicamentosos inmunitarios en las paredes de los vasos, que provocan vasculitis por hipersensibilidad *(leucocitoclástica)* (v. capítulo 11).
- El *escorbuto* y el *síndrome de Ehlers-Danlos* se asocian a hemorragias microvasculares debidas a defectos del colágeno que debilitan las paredes de los vasos. Este mismo mecanismo podría explicar la púrpura espontánea, presente con frecuencia en ancianos, y las hemorragias cutáneas observadas en el *síndrome de Cushing,* en el que la pérdida de proteínas secundaria a la producción excesiva de corticoesteroides merma el tejido de soporte perivascular.
- La *púrpura de Schönlein-Henoch* es un trastorno inmunitario de etiología desconocida que se caracteriza por un exantema purpúrico, dolor abdominal tipo cólico, poliartralgia y glomerulonefritis (v. capítulo 20). Todos estos cambios son consecuencia del depósito de los complejos inmunitarios circulantes dentro de los vasos de todo el cuerpo y dentro de las regiones mesangiales glomerulares.
- La *telangiectasia hemorrágica hereditaria* (también conocida como síndrome de Weber-Osler-Rendu) es un trastorno autosómico dominante que puede estar causado por mutaciones de al menos cinco genes distintos; la mayoría de estos modulan las señales del TGF-β. Se caracteriza por vasos sanguíneos tortuosos y dilatados con paredes finas que sangran con facilidad. Las hemorragias pueden presentarse en cualquier lugar, pero son más frecuentes en las mucosas de la nariz (epistaxis), lengua, boca y ojos, y en el tubo digestivo.
- La *amiloidosis perivascular* puede debilitar las paredes de los vasos sanguíneos y causar hemorragias. Esta complicación es más frecuente en la amiloidosis por amiloide de cadena ligera (AL) (v. capítulo 6) y se manifiesta como petequias mucocutáneas.

Entre esas afecciones, las hemorragias graves se asocian más a menudo a la telangiectasia hemorrágica hereditaria. Las hemorragias son inespecíficas en todos los casos y el diagnóstico se basa en el reconocimiento de otros signos asociados más específicos.

Tabla 14-9 Causas de trombocitopenia

Menor producción de plaquetas
Deterioro selectivo de la producción de plaquetas
Inducido por fármacos: alcohol, tiacidas, fármacos citotóxicos
Infecciones: sarampión, virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)
Deficiencias nutricionales
Vitamina B_{12}, deficiencia de folatos (anemia megaloblástica)
Fracaso medular
Anemia aplásica (v. tabla 14-7)
Reemplazo de la médula ósea
Leucemia, cáncer diseminado, enfermedad granulomatosa
Hematopoyesis ineficaz
Síndromes mielodisplásicos (v. capítulo 13)
Reducción de la supervivencia de las plaquetas
Destrucción inmunitaria
Autoinmunitaria primaria
Púrpura trombocitopénica trombótica inmunitaria
Púrpura trombocitopénica inmunitaria aguda
Secundaria autoinmunitaria
Lupus eritematoso sistémico, neoplasias de linfocitos B linfoides
Aloinmunitaria: postransfusional y neonatal
Asociada a fármacos: quinidina, heparina, compuestos de sulfa
Infecciones: VIH, mononucleosis infecciosa (transitoria, leve), dengue
Destrucción no inmunitaria
Coagulación intravascular diseminada
Microangiopatías trombóticas
Hemangiomas gigantes
Secuestro
Hiperesplenismo
Dilución
Transfusiones

Hemorragias relacionadas con el descenso del número de plaquetas: trombocitopenia

La reducción del número de plaquetas *(trombocitopenia)* es una causa importante de hemorragias generalizadas. Una cifra inferior a 100.000 plaquetas/µl se considera habitualmente trombocitopenia. Los recuentos de plaquetas de entre 20.000 y 50.000/µl agravan las hemorragias postraumáticas, mientras que un número inferior a 20.000 plaquetas/µl se asocia con hemorragias espontáneas (no traumáticas). Las hemorragias secundarias a trombocitopenia cursan con TP y TTP normales.

Las plaquetas son esenciales para la hemostasia, ya que forman tapones temporales que detienen las hemorragias y favorecen las reacciones clave de la cascada de la coagulación (v. capítulo 4). Las hemorragias espontáneas asociadas a trombocitopenia afectan principalmente a los pequeños vasos. Los lugares más habituales de esas hemorragias son la piel y las mucosas del tubo digestivo y de las vías genitourinarias. Sin embargo, la hemorragia más temida es la *hemorragia intracraneal,* que es una amenaza para cualquier paciente con un descenso importante de plaquetas.

Las distintas causas de la trombocitopenia se pueden clasificar en cuatro categorías principales (tabla 14-9).

- *Descenso de la producción de plaquetas.* Puede ser consecuencia de afecciones que deprimen la producción medular en general (como la anemia aplásica y la leucemia) o que afectan a los megacariocitos de una forma algo más selectiva. Ejemplos de estos últimos son algunos fármacos y el alcohol, que suprimen la producción de plaquetas mediante mecanismos no bien conocidos cuando se ingieren en grandes cantidades, el VIH, que puede infectar a los megacariocitos e inhibir la producción de plaquetas, y los síndromes mielodisplásicos (v. capítulo 13), que se presentan en ocasiones con trombocitopenia aislada.
- *Descenso de la supervivencia de las plaquetas.* Este importante mecanismo de trombocitopenia puede tener una base inmunitaria o no inmunitaria. En la *trombocitopenia inmunitaria,* la destrucción se debe anticuerpos o, con menor frecuencia, a complejos inmunitarios que se depositan en las plaquetas. Los anticuerpos frente a las plaquetas pueden reconocer los autoantígenos (autoanticuerpos) o antígenos no propios (aloanticuerpos). La trombocitopenia autoinmunitaria se comenta en la siguiente sección. Los *aloanticuerpos* surgen cuando las plaquetas se transfunden o atraviesan la placenta desde el feto hacia la madre gestante. En este último caso, los anticuerpos IgG elaborados en la madre pueden provocar una trombocitopenia clínicamente significativa en el feto. Es una reminiscencia de la enfermedad hemolítica del recién nacido, en la cual los eritrocitos son la diana (v. capítulo 10). Las causas no inmunitarias más importantes son la *coagulación intravascular diseminada* y las *microangiopatías trombóticas,* en las cuales la activación desenfrenada, y a menudo sistémica, de las plaquetas reduce su vida media. La destrucción no inmunitaria de las plaquetas también se puede deber a una *lesión mecánica,* como en sujetos con válvulas cardíacas protésicas.
- *Secuestro.* El bazo secuestra normalmente el 30-35% de las plaquetas del cuerpo, aunque esta cifra puede aumentar hasta el 80-90% cuando el bazo está aumentado de tamaño, produciendo grados moderados de trombocitopenia.
- *Dilución.* Las transfusiones masivas producen una trombocitopenia por dilución. Con el almacenamiento prolongado de la sangre, el número de plaquetas viables disminuye; por tanto, el volumen plasmático y la masa eritrocítica se reconstituyen mediante una transfusión, pero el número de plaquetas circulante se reduce relativamente.

Púrpura trombocitopénica inmunitaria (PTI) crónica

La PTI crónica está causada por la destrucción de las plaquetas mediada por autoanticuerpos. Puede producirse en varias afecciones predisponentes y exposiciones (secundaria) o en ausencia de un factor de riesgo conocido (primaria o idiopática). El contexto en el que se presenta secundariamente la PTI crónica es muy variado y comprende casos de lupus eritematoso sistémico (v. capítulo 6), infección por el VIH y neoplasias de linfocitos B, como leucemia linfocítica crónica (v. capítulo 13). El diagnóstico de PTI crónica primaria se establece solo cuando se han podido excluir las causas secundarias.

Patogenia. Los autoanticuerpos, principalmente dirigidos frente a las glucoproteínas IIb-IIIa o Ib-IX de la membrana plaquetaria, se pueden demostrar en el plasma y unidos a la superficie de las plaquetas en el 80% de los casos. En la inmensa mayoría de los sujetos, los anticuerpos antiplaquetarios son de la clase IgG.

Como sucede en las anemias hemolíticas autoinmunitarias, los anticuerpos antiplaquetarios actúan como opsoninas que son reconocidas por los receptores Fc IgG expresados en los fagocitos (v. capítulo 6), con lo que aumenta la destrucción de las plaquetas. La trombocitopenia normalmente mejora mucho tras la esplenectomía, lo que indica que el bazo es el principal lugar de eliminación de las plaquetas opsonizadas. La pulpa roja del bazo también es rica en células plasmáticas y parte del beneficio de la esplenectomía (el tratamiento habitual de la PTI crónica) se debe a la eliminación de la fuente de autoanticuerpos. En algunos casos, los autoanticuerpos también se unen a los megacariocitos, dañándolos, con la consiguiente reducción de la producción de plaquetas, que exacerba aún más la trombocitopenia.

MORFOLOGÍA

Los principales cambios que se producen en la púrpura trombocitopénica se detectan en el bazo, médula ósea y sangre, pero son inespecíficos. Los cambios secundarios relacionados con las diátesis hemorrágicas se pueden ver en cualquier tejido o estructura del cuerpo.

El bazo tiene un tamaño normal. Normalmente se observa la congestión de los sinusoides y el aumento de los folículos esplénicos, asociados a menudo a unos centros germinales reactivos prominentes. En muchos casos se encuentran megacariocitos dispersos dentro de los sinusoides, lo que podría representar una forma leve de hematopoyesis extramedular que depende de las concentraciones elevadas de trombopoyetina. **La médula muestra un incremento discreto del número de megacariocitos.** Algunos son aparentemente inmaduros, con grandes núcleos, únicos y no lobulados. Estos signos no son específicos, solo reflejan la trombopoyesis acelerada y se encuentran en la mayoría de las formas de trombocitopenia que son consecuencia del aumento de la destrucción de las plaquetas. La importancia de la exploración de la médula ósea es descartar las trombocitopenias debidas al fracaso de la médula ósea o a otros trastornos primarios que la afecten. Los cambios secundarios se relacionan con hemorragias dispersas por todo el cuerpo. **En sangre periférica se demuestran a menudo plaquetas anormalmente grandes** (megatrombocitos), que son un signo de la trombopoyesis acelerada.

Características clínicas

La PTI crónica se presenta con mayor frecuencia en mujeres adultas, antes de los 40 años de edad. La relación entre mujeres y hombres es de 3:1. De inicio insidioso, se caracteriza por hemorragias en piel y mucosas. Las hemorragias cutáneas se presentan en forma de hemorragias en punta de alfiler *(petequias),* especialmente prominentes en las áreas dependientes donde la presión capilar es mayor. Las petequias pueden ser confluentes, dando lugar a *equimosis.* Con frecuencia hay antecedentes de hematomas fáciles, hemorragias nasales, hemorragias en las encías y hemorragias en partes blandas por traumatismos relativamente leves. La enfermedad se manifiesta primero con melena, hematuria o flujo menstrual excesivo. La hemorragia subaracnoidea y la hemorragia intracerebral son complicaciones graves, e incluso mortales, pero, por fortuna, son raras en los pacientes tratados. La esplenomegalia y las linfadenopatías son infrecuentes en la enfermedad primaria, y su presencia debe hacer pensar en otros diagnósticos, como una PTI crónica secundaria a una neoplasia de linfocitos B.

Los signos y síntomas clínicos son inespecíficos, aunque reflejan la trombocitopenia. Se acepta que el hallazgo de un recuento bajo de plaquetas, megacariocitos normales o aumentados en la médula ósea y plaquetas grandes en sangre periférica son evidencias sospechosas de la destrucción acelerada de las plaquetas. El TP y el TTP son normales. Las pruebas de autoanticuerpos plaquetarios no se realizan en todos los centros. Por tanto, el diagnóstico es de exclusión y puede

establecerse solo después de haber excluido otras causas de trombocitopenia, como las que se mencionan en la tabla 14-9.

Casi todos los pacientes responden a glucocorticoides (que inhiben la función fagocítica), pero muchos recaen con el tiempo. Aquellos que presentan una trombocitopenia moderada (recuento plaquetario > 30.000/µl) pueden someterse a un seguimiento exhaustivo; algunas de estas personas se recuperan espontáneamente a lo largo de un período de 1 año o más. En los pacientes con trombocitopenia grave, la esplenectomía normaliza la cifra de plaquetas en cerca de dos terceras partes de los casos, pero con el aumento consiguiente del riesgo de sepsis bacteriana. Los fármacos inmunomoduladores, como inmunoglobulinas intravenosas o anticuerpos anti-CD20 (rituximab), suelen ser eficaces en pacientes que recaen tras la esplenectomía y aquellos en los que está contraindicada. Los péptidos que imitan los efectos de la trombopoyetina (los denominados *TPO-miméticos*) también son eficaces para estimular la producción de plaquetas y mejorar su cifra.

Púrpura trombocitopénica inmunitaria aguda

Al igual que la PTI crónica, esta afección se debe a autoanticuerpos frente a las plaquetas, pero su cuadro clínico y su evolución son diferentes. La PTI aguda es principalmente una enfermedad de la infancia, que se presenta con igual frecuencia en ambos sexos. Los síntomas aparecen bruscamente, a menudo 1-2 semanas después de una virosis autolimitada, que aparentemente desencadena el desarrollo de autoanticuerpos por mecanismos indeterminados. A diferencia de la PTI crónica, la PTI aguda es una enfermedad autolimitada que se resuelve espontáneamente antes de 6 meses. Los glucocorticoides se utilizan solo si la trombocitopenia es grave. En el 20% de los niños, normalmente los que no tienen un pródromo vírico, la trombocitopenia persiste. Estos niños menos afortunados presentan una forma infantil de PTI crónica que sigue una evolución similar a la enfermedad del adulto.

Trombocitopenia medicamentosa

Los fármacos inducen trombocitopenia mediante su efecto directo en las plaquetas y secundariamente por la destrucción plaquetaria de mecanismo inmunitario. Los fármacos implicados con mayor frecuencia son quinina, quinidina y vancomicina. Todos ellos se unen a las glucoproteínas plaquetarias y, de una u otra forma, crean determinantes antigénicos que son reconocidos por los anticuerpos. Mucho más raramente, los fármacos inducen autoanticuerpos verdaderos por mecanismos aún desconocidos. La trombocitopenia, que puede ser intensa, también es una consecuencia frecuente de los fármacos antiagregantes que se unen a la glucoproteína IIb/IIIa. Se ha propuesto que esos fármacos inducen cambios conformacionales en la glucoproteína IIb/IIIa y crean un epítopo inmunógeno.

La *trombocitopenia inducida por heparina (TIH)* tiene una patogenia inconfundible y es importante, porque sus consecuencias clínicas pueden ser graves. La trombocitopenia se presenta en el 5% de las personas que reciben heparina y puede ser de dos tipos:

- La trombocitopenia de tipo I se presenta con rapidez después del inicio del tratamiento y que tiene una escasa importancia clínica, resolviéndose en ocasiones a pesar de continuar el tratamiento. En su mayor parte es consecuencia de un efecto agregante plaquetario directo de la heparina.
- La trombocitopenia de tipo II es menos frecuente, pero de significado clínico mucho mayor. Se presenta entre 5 y 14 días después de comenzar el tratamiento (o antes si la persona se ha sensibilizado frente a la heparina) y, paradójicamente, a menudo provoca trombosis venosas y arteriales que ponen en peligro la vida del sujeto. Esta forma grave de TIH se debe a anticuerpos que reconocen los complejos de heparina y factor plaquetario 4, que es un componente normal de los gránulos de las plaquetas. La unión de anticuerpos a esos complejos activa las plaquetas y favorece la trombosis, incluso en caso de trombocitopenia. Los coágulos que se forman dentro de las grandes arterias provocan insuficiencia vascular con pérdida de extremidades y embolias desde una trombosis venosa profunda, que pueden desembocar en una tromboembolia pulmonar mortal, a menos que el tratamiento se suspenda inmediatamente y se instituya un anticoagulante alternativo no heparínico. El riesgo de TIH grave se reduce, aunque no se elimina por completo, por el uso de heparinas de bajo peso molecular. Por desgracia, una vez que se desarrolla un TIH grave incluso las heparinas de bajo peso molecular exacerban la tendencia trombótica, y deben evitarse.

Trombocitopenia asociada al VIH

La trombocitopenia es una de las manifestaciones hematológicas más frecuentes de la infección por el VIH. A ella contribuyen tanto la alteración de la producción de plaquetas como el aumento de su destrucción. Los factores CD4 y CXCR4, receptor y correceptor, respectivamente, para el VIH, se encuentran en los megacariocitos, permitiendo la infección de esas células. Los megacariocitos infectados por el VIH son propensos a la apoptosis y su capacidad de producir plaquetas está deteriorada. La infección por el VIH también provoca hiperplasia y cambios en la regulación de los linfocitos B, todo lo cual predispone al desarrollo de autoanticuerpos. En algunos casos, los anticuerpos se dirigen contra los complejos de glucoproteínas IIb-III de la membrana plaquetaria. Al igual que en otras citopenias inmunitarias, los autoanticuerpos opsonizan las plaquetas, favoreciendo su destrucción por los fagocitos mononucleares del bazo y otros lugares. El depósito de complejos inmunitarios en las plaquetas también contribuye a la pérdida acelerada de plaquetas en algunos pacientes infectados por el VIH.

Microangiopatías trombóticas: púrpura trombótica trombocitopénica (PTT) y síndrome hemolítico urémico (SHU)

El término *microangiopatía trombótica* engloba un espectro de síndromes clínicos que incluyen la PTT y el SHU. Están causados por procesos conducentes a una activación excesiva de las plaquetas, que se depositan en forma de trombos en los vasos sanguíneos pequeños.

De acuerdo con su descripción original, la PTT se definía por el quinteto de fiebre, trombocitopenia, anemia hemolítica microangiopática, defectos neurológicos transitorios e insuficiencia renal. El SHU también se asocia a anemia hemolítica microangiopática y trombocitopenia, pero se distingue por la ausencia de síntomas neurológicos, prominencia de insuficiencia renal aguda y aparición frecuente en niños. Sin embargo, esas distinciones se han ido difuminando con el tiempo, la experiencia y el mayor conocimiento de su patogenia. Muchos adultos con «PTT» carecen de uno o más de los cinco criterios, y algunos pacientes con «SHU» tienen fiebre y disfunción neurológica.

En ambas enfermedades, los trombos intravasculares causan *anemia hemolítica microangiopática* y *disfunción de órganos* generalizada, y el consumo secundario de plaquetas provoca trombocitopenia. Se cree que las variadas manifestaciones clínicas de la PTT y el SHU están relacionadas con la diferente susceptibilidad a la formación de trombos de los tejidos. Aunque la coagulación intravascular diseminada (explicada más adelante) y las microangiopatías trombóticas comparten ciertas características, como la oclusión microvascular y la anemia hemolítica microan-

Tabla 14-10 Microangiopatías trombóticas: causas y asociaciones

Púrpura trombótica trombocitopénica
Deficiencia de ADAMTS13
Hereditaria Adquirida (autoanticuerpos)
Síndrome hemolítico urémico
Típico: infección por la cepa O157:H7 de *Escherichia coli*
Daño endotelial por la toxina de tipo Shiga
Atípico: deficiencias del inhibidor de la vía alternativa del complemento
(Defectos factor H del complemento, proteína del cofactor de membrana [CD46] o factor I) Hereditario Adquirido (autoanticuerpos)
Otras asociaciones
Fármacos (ciclosporina, fármacos quimioterápicos) Radiación, trasplante de médula ósea Otras infecciones (VIH, sepsis neumocócica) Afecciones asociadas a autoinmunidad (lupus eritematoso sistémico, infección por el VIH, neoplasias linfoides)

VIH, virus de la inmunodeficiencia humana.

giopática, su patogenia es distinta. En la PTT y el SHU, a diferencia de lo que sucede en la coagulación intravascular diseminada, la activación de la cascada de la coagulación no tiene una importancia primaria y, por tanto, los análisis de laboratorio de la coagulación, como TP y TTP, suelen ser normales.

Si bien algunas de las características de las distintas microangiopatías trombóticas se superponen, los desencadenantes de la activación patógena de las plaquetas son inconfundibles y aportan una perspectiva más satisfactoria y clínicamente relevante para pensar en esos trastornos, que se resumen en la tabla 14-10. **La PTT se asocia normalmente a la deficiencia de una enzima plasmática denominada *ADAMTS13,*** o también «metaloproteasa del vWF». La ADAMTS13 degrada los multímeros de muy alto peso molecular del factor de von Willebrand (vWF). En su ausencia, esos multímeros se acumulan en plasma y tienden a promover la activación y agregación de las plaquetas. La superposición de la lesión de la célula endotelial (causada por alguna otra afección) puede favorecer aún más la formación de microagregados plaquetarios, iniciando o exacerbando una PTT clínicamente evidente.

La deficiencia de ADAMTS13 puede ser hereditaria o adquirida. En la forma adquirida se detecta un autoanticuerpo que inhibe la actividad de la metaloproteasa de ADAMTS13. Con menor frecuencia, se hereda una mutación inactivada en *ADAMTS13.* En los casos con deficiencia hereditaria de ADAMTS13, el inicio se retrasa hasta la adolescencia y los síntomas son episódicos. Por tanto, hay otros factores aparte del ADAMTS13 (p. ej., alguna lesión vascular superpuesta o un estado protrombótico) que deben estar implicados en la aparición de la PTT florida.

La PTT es un diagnóstico importante a tener en cuenta en un paciente que acude con trombocitopenia y anemia hemolítica microangiopática, ya que los retrasos en el diagnóstico pueden ser mortales. Con el intercambio de plasma, que elimina los autoanticuerpos y proporciona una ADAMTS13 funcional, se trata con éxito la PTT (que antes era mortal en todos los casos) en más del 80% de los casos.

Por el contrario, el SHU se asocia a concentraciones normales de ADAMTS13 y se inicia por otros defectos diferentes. El SHU «típico» se asocia principalmente a gastroenteritis infecciosa causada por la cepa O157:H7 de *Escherichia coli* que elabora una toxina de tipo *Shiga.* Esta toxina se absorbe desde la mucosa gastrointestinal inflamada en la circulación, donde altera la función de la célula endotelial, provocando, de alguna forma, la activación y agregación de las plaquetas. Los niños y ancianos tienen el mayor riesgo. Los afectados acuden con diarrea sanguinolenta y, unos días más tarde, hace su aparición el SHU. Con el tratamiento de soporte apropiado es posible la recuperación completa, pero los casos más graves evolucionan a daño renal irreversible o muerte.

El SHU «atípico» se asocia a defectos en el factor H del complemento, la proteína del cofactor de membrana (CD46) o el factor I, tres proteínas que actúan previniendo la activación excesiva de la vía alternativa del complemento. Las deficiencias de esas proteínas se pueden deber a defectos hereditarios o adquiridos de autoanticuerpos inhibidores y se asocian a una evolución remitente y recidivante. En contraste con la PTT, la base de la activación plaquetaria en el SHU típico y el atípico no está clara. Los anticuerpos terapéuticos que inhiben la activación del factor C5 del complemento son eficaces para prevenir la trombosis en pacientes con carencias hereditarias de las proteínas reguladoras del complemento, lo que demuestra que la activación excesiva del complemento subyace a la patogenia de esta forma de SHU. Del mismo modo, el tratamiento inmunodepresor resulta útil en pacientes con anticuerpos inhibidores contra factores reguladores del complemento. El SHU típico recibe tratamiento de soporte. Los pacientes que sobreviven al episodio agudo suelen recuperarse, pero algunos padecen lesión renal permanente y, en último término, requieren diálisis o trasplante renal. La afectación renal por el SHU y la PTT se describe con más detalles en el capítulo 20.

Después de exposiciones a otros agentes que dañan las células endoteliales (p. ej., algunos fármacos y radioterapia), también se pueden ver microangiopatías trombóticas similares al SHU. El pronóstico en esos casos es reservado, ya que el SHU se complica por otras afecciones crónicas potencialmente mortales.

Trastornos hemorrágicos relacionados con funciones plaquetarias defectuosas

Los defectos cualitativos de la función plaquetaria pueden ser hereditarios o adquiridos. Se han descrito varios trastornos hereditarios que se caracterizan por una función plaquetaria anómala con recuento normal de plaquetas. Dedicaremos un breve comentario a esas enfermedades poco frecuentes, porque constituyen unos modelos excelentes para investigar los mecanismos moleculares de la función plaquetaria.

Los trastornos hereditarios de la función plaquetaria se clasifican en tres grupos patogénicamente distintos: 1) defectos de la adhesión; 2) defectos de la agregación, y 3) trastornos de la secreción plaquetaria (reacción de liberación).

- El *síndrome de Bernard-Soulier* ejemplifica las consecuencias del defecto de adhesión de las plaquetas a la matriz subendotelial. Está causado por un déficit hereditario del complejo glucoproteico Ib-IX de la membrana plaquetaria. Esta proteína es un receptor del vWF y resulta esencial para la adhesión normal de las plaquetas a la matriz extracelular subendotelial (v. capítulo 4). Los pacientes afectados presentan una tendencia a las hemorragias variable, a menudo grave.
- La *tromboastenia de Glanzmann,* que también se transmite como un rasgo autosómico recesivo, es un ejemplo de las hemorragias debidas a los *defectos de la agregación plaquetaria.* Las plaquetas tromboasténicas no agregan, en respuesta al difosfato de adenosina (ADP), colágeno, adrenalina o trombina debido a la deficiencia o disfunción de la gluco-

proteína IIb-IIIa, una integrina que participa en la «formación de puentes» entre las plaquetas mediante la unión al fibrinógeno. La tendencia asociada a padecer hemorragias suele ser grave.

- Los *trastornos de la secreción de las plaquetas* se caracterizan por defectos en la liberación de algunos mediadores de la activación plaquetaria, como los tromboxanos y el ADP ligado a los gránulos. Los defectos bioquímicos que subyacen en los trastornos denominados *trastornos de los depósitos* son variados y complejos, y quedan fuera del ámbito de la presente discusión.

Entre los *defectos adquiridos* de la función plaquetaria hay dos que son clínicamente significativos. El primero se debe a la ingestión de *ácido acetilsalicílico y otros fármacos antiinflamatorios no esteroideos.* El ácido acetilsalicílico es un inhibidor potente e irreversible de la enzima ciclooxigenasa, necesaria para la síntesis del tromboxano A_2 y las prostaglandinas (v. capítulo 3). Esos mediadores ejercen importantes funciones en la agregación plaquetaria y las consecuentes reacciones de liberación (v. capítulo 4). Los efectos antiagregantes del ácido acetilsalicílico justifican su uso en la profilaxis de la trombosis coronaria (v. capítulo 12). La *uremia* (v. capítulo 20) constituye el segundo ejemplo de defecto adquirido de la función plaquetaria. La patogenia de la disfunción plaquetaria en la uremia es compleja e implica defectos de la adhesión, secreción de gránulos y agregación.

Diátesis hemorrágicas relacionadas con anomalías en los factores de coagulación

Se han descrito deficiencias hereditarias o adquiridas de prácticamente cualquier factor de coagulación como causas de diátesis hemorrágicas. Las hemorragias debidas a carencias aisladas de factores de coagulación se manifiestan con más frecuencia en forma de *grandes equimosis o hematomas postraumáticos,* o *hemorragia prolongada* tras cortes o cualquier tipo de intervención quirúrgica. A diferencia de las hemorragias observadas en la trombocitopenia, las debidas a carencias de factores de coagulación suelen producirse en el tubo digestivo y vías urinarias, y en articulaciones de carga (hemartros). La historia típica nos presenta un paciente que rezuma sangre durante varios días después de una extracción dental o que desarrolla hemartrosis después de un golpe leve en la articulación de la rodilla.

Las deficiencias hereditarias afectan típicamente a un único factor de la coagulación. Las deficiencias hereditarias más frecuentes e importantes de los factores de coagulación afectan al factor VIII (hemofilia A) y al factor IX (hemofilia B). También comentaremos las deficiencias del vWF (enfermedad de von Willebrand), ya que este factor influye tanto en la coagulación como en la función plaquetaria. Asimismo, se han descrito algunas otras deficiencias hereditarias, poco frecuentes, de cada uno de los demás factores de coagulación.

Las deficiencias adquiridas afectan normalmente a varios factores de coagulación y se pueden basar en el descenso de la síntesis de proteínas o en el acortamiento de la semivida. La deficiencia de la vitamina K (v. capítulo 9) es consecuencia del deterioro de la síntesis de factores II, VII, IX y X y proteína C. Muchos de ellos se elaboran en el hígado y, por tanto, esas deficiencias se presentan en enfermedades parenquimatosas hepáticas graves. Además, en la coagulación intravascular diseminada se consumen varios factores de coagulación, lo cual puede causar su deficiencia. Pueden aparecer también deficiencias adquiridas aisladas de algunos factores, pero son raras. Normalmente, se deben a la presencia de autoanticuerpos inhibidores.

Complejo factor VIII-vWF

Los dos trastornos hemorrágicos hereditarios más frecuentes, la hemofilia A y la enfermedad de von Willebrand, se deben a los defectos cualitativos o cuantitativos que afectan a los factores VIII y vWF, respectivamente. Antes de que comentemos esos trastornos, sería útil revisar la estructura y función de esas dos proteínas, que se presentan juntas en el plasma formando parte de un único complejo de gran tamaño.

El factor VIII y el vWF se codifican en genes separados y se sintetizan en células diferentes. El factor VIII es un cofactor esencial del factor IX, que convierte el factor X en factor Xa (fig. 14-26; v. también capítulo 4). Se sintetiza en varios tejidos.

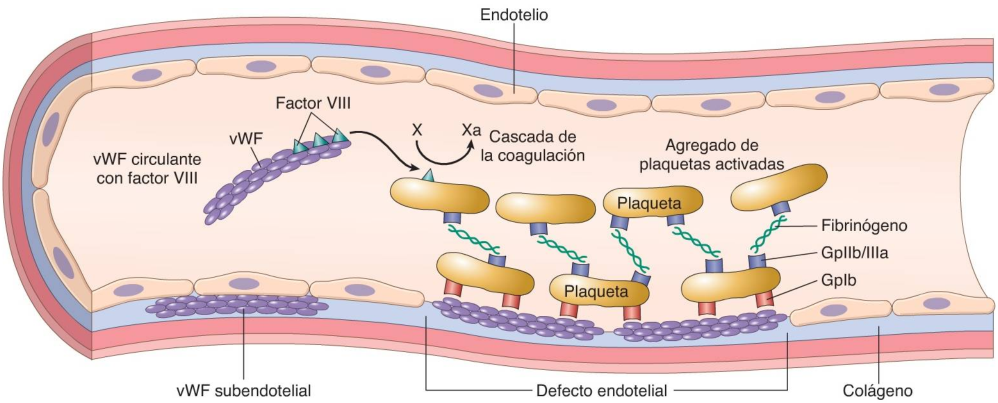


Figura 14-26 Estructura y función del complejo factor VIII-factor de von Willebrand (vWF). El factor VIII se sintetiza en el hígado y el riñón, y el vWF se elabora en las células endoteliales y megacariocitos. Ambos se asocian para formar un complejo en la circulación. El vWF también está presente en la matriz subendotelial de los vasos sanguíneos normales y en los gránulos α de las plaquetas. Después de la lesión endotelial, la exposición del vWF subendotelial provoca la adhesión de las plaquetas, principalmente a través del receptor glucoproteína Ib (GpIb) de las plaquetas. El vWF circulante y el vWF liberado de los gránulos α de las plaquetas se pueden unir a la matriz subendotelial expuesta, lo que contribuye, a su vez, a la adhesión y la activación plaquetarias. Las plaquetas activadas forman agregados hemostáticos. El fibrinógeno participa en la agregación a través de las interacciones puente con el receptor plaquetario glucoproteína IIb/IIIa (GpIIb/IIIa). El factor VIII participa en la cascada de la coagulación como cofactor en la activación del factor X en la superficie de las plaquetas activadas.

Las células endoteliales sinusoidales y las células de Kupffer en el hígado parecen ser fuentes importantes. Una vez que el factor VIII alcanza la circulación, se une al vWF, que se produce en las células endoteliales y, en menor grado, en los megacariocitos, que son el origen del vWF que se encuentra en los gránulos α de las plaquetas. El vWF estabiliza el factor VIII, que tiene una semivida en torno a 2,4 h en su forma libre y en 12 h en su forma ligada al vWF en la circulación.

El vWF circulante adopta la forma de multímeros que contienen hasta 100 subunidades que pueden tener una masa molecular mayor de 20 × 10^6 dalton. Además del factor VIII, esos multímeros interaccionan con otras proteínas involucradas en la hemostasia, como el colágeno, la heparina y, quizá, las glucoproteínas de la membrana plaquetaria. La función más importante del vWF es favorecer la adhesión de las plaquetas a la matriz subendotelial, un proceso que tiene lugar a través de la formación de interacciones entre la glucoproteína Ib-IX plaquetaria, el vWF y los componentes de la matriz, como el colágeno. Parte del vWF se segrega desde las células endoteliales directamente hacia la matriz subendotelial, donde se encuentra listo para favorecer la adhesión de las plaquetas cuando se producen daños en el recubrimiento endotelial (v. fig. 14-26). Las células endoteliales y las plaquetas también liberan vWF en la circulación. Con la lesión vascular, esta segunda reserva de vWF se une al colágeno en la matriz subendotelial para aumentar aún más la adhesión plaquetaria. Los multímeros del vWF también favorecen la agregación plaquetaria al unirse a las integrinas GpIIb/IIIa activadas, una actividad que puede tener especial importancia en condiciones de alta tensión de cizallamiento (como ocurre en los vasos pequeños).

Las concentraciones de factor VIII y vWF se miden con técnicas inmunológicas. La función del factor VIII se evalúa específicamente realizando análisis de coagulación en el plasma del paciente mezclado con plasma carente de factor VIII. La función del vWF se determina mediante la prueba de aglutinación con ristocetina. Este análisis supone mezclar el plasma del paciente con plaquetas fijadas en formol y ristocetina, una pequeña molécula que se une al vWF y lo «activa». La ristocetina induce a los multímeros de vWF multivalentes a unirse a la glucoproteína plaquetaria Ib-IX y formar «puentes» entre plaquetas. La aglomeración resultante (aglutinación) de las plaquetas se mide en un aparato llamado agregómetro. Así pues, el grado en que el plasma del paciente promueve la aglutinación plaquetaria dependiente de ristocetina refleja la actividad de vWF de la muestra.

Enfermedad de von Willebrand

La enfermedad de von Willebrand es el trastorno hemorrágico hereditario más frecuente en el hombre y afecta al 1% de los adultos en EE. UU. Normalmente, la tendencia hemorrágica es leve y, a menudo, pasa desapercibida hasta que algún estrés hemostático, como la cirugía o un procedimiento dental, revelan su presencia. Los síntomas más frecuentes son las hemorragias espontáneas de las mucosas (p. ej., epistaxis), hemorragias excesivas de heridas o menorragia. Se transmite como un trastorno autosómico dominante, pero se han descrito variantes autosómicas recesivas raras.

La enfermedad de von Willebrand es heterogénea en términos clínicos y moleculares; se han descrito unos cuantos cientos de variantes de vWF, y pocos han demostrado formalmente ser causantes de enfermedad. Se han establecido tres grandes grupos de enfermedad de von Willebrand, cada uno de ellos con una variedad de fenotipos.

- **La enfermedad de von Willebrand de tipos 1 y 3 se asocia a *defectos cuantitativos* del vWF. La de tipo 1, un trastorno autosómico dominante caracterizado por un déficit leve o moderado de vWF,** es la responsable de cerca del 70% de los casos. Con frecuencia se observa penetrancia incompleta y expresividad variable, pero por lo general se asocia a una enfermedad leve. **La de tipo 3 (trastorno autosómico recesivo) se asocia a unas concentraciones muy bajas de vWF y a manifestaciones clínicas correspondientemente graves.** Puesto que un déficit grave de vWF ejerce un gran efecto sobre la estabilidad del factor VIII, parte de las manifestaciones hemorrágicas son similares a las observadas en la hemofilia. La enfermedad de tipo 1 se asocia con distintas mutaciones, incluidas sustituciones puntuales que interfieren en la maduración de la proteína vWF o que derivan en su retirada rápida del plasma. La enfermedad de tipo 3 suele estar causada por deleciones o mutaciones en el marco de lectura que afectan a los dos alelos.
- **La enfermedad de von Willebrand de tipo 2 se caracteriza por defectos cualitativos del vWF.** Se han descrito varios subtipos, de los cuales el tipo 2A es el más frecuente. Se trata de un trastorno hereditario autosómico dominante. El vWF se expresa en cantidades normales, pero hay mutaciones de sentido equivocado que provocan un montaje defectuoso de los multímeros. Faltan en plasma los multímeros grandes e intermedios, que representan las formas más activas del vWF. La enfermedad de von Willebrand de tipo 2 es responsable del 25% de todos los casos y se asocia a hemorragias leves o moderadas.

Los pacientes con enfermedad de von Willebrand tienen defectos en la función plaquetaria a pesar del recuento normal de plaquetas. La concentración plasmática del vWF activo, medida como actividad del cofactor ristocetina, está reducida. Como el vWF estabiliza el factor VIII, la deficiencia del vWF da lugar a un descenso secundario de las concentraciones del factor VIII, lo que se puede reflejar en la prolongación del TTP en la enfermedad de von Willebrand de tipos 1 y 3. No obstante, no se ven las complicaciones adversas típicas de la deficiencia grave del factor VIII, como las hemorragias articulares, excepto en los pacientes de tipo 3, poco frecuentes.

Incluso en familias en las que está segregado un único alelo defectuoso de vWF es frecuente una gran variabilidad en la expresión clínica. Esto se debe en parte a genes modificantes que influyen sobre las concentraciones circulantes de vWF, con una gran variabilidad en las poblaciones normales. Las personas con enfermedad de von Willebrand que vayan a someterse a intervenciones que comprometan la hemostasia (cirugía, intervenciones dentales) pueden tratarse con desmopresina, que estimula la liberación de vWF, o concentrados de plasma que contengan factor VIII y vWF.

Hemofilia A (deficiencia del factor VIII)

La hemofilia A es la enfermedad hereditaria más frecuente asociada a hemorragias potencialmente mortales. Se debe a mutaciones en el factor VIII, que es un cofactor esencial del factor IX en la cascada de la coagulación. La hemofilia A se hereda como un rasgo recesivo ligado al cromosoma X y, por tanto, afecta principalmente a los hombres y mujeres homocigóticas. Más raramente, las hemorragias excesivas se presentan en mujeres heterocigóticas, presumiblemente como consecuencia de la inactivación del cromosoma X portador del alelo normal del factor VIII al azar en la mayoría de las células (lionización desfavorable). El 30% de los casos no tienen historia familiar y la enfermedad se debe a nuevas mutaciones.

La hemofilia A presenta una amplia variedad de intensidades clínicas que se correlacionan con el nivel de actividad del factor VIII. Los casos con menos del 1% de la concentración

normal tienen enfermedad grave, moderada si varía entre el 2-5% de la normalidad y leve si es del 6-50%. Los grados variables de la deficiencia del factor VIII se explican principalmente por la heterogeneidad de las mutaciones causantes. Al igual que sucede con la β-talasemia, las lesiones genéticas consisten en deleciones, mutaciones sin sentido que crean codones de interrupción y mutaciones que causan errores en el corte y empalme del ARNm. Las deficiencias más graves son consecuencia de la inversión que afecta al cromosoma X, lo que anula por completo la síntesis de factor VIII. Con menor frecuencia, la hemofilia A grave se asocia a mutaciones puntuales en el factor VIII que deterioran la funcionalidad de las proteínas. En esos casos, las concentraciones de proteínas del factor VIII son aparentemente normales en el inmunoensayo. Las mutaciones que permiten la síntesis de algo de factor VIII se asocian a enfermedad leve o moderada. En esos casos, el cuadro se modifica por otros factores genéticos que influyen en los niveles de expresión del factor VIII, muy variables en los sujetos normales.

En todos los casos sintomáticos se aprecia una tendencia a la aparición fácil de hematomas y hemorragias masivas después de traumatismos o procedimientos quirúrgicos. Además, son frecuentes las hemorragias «espontáneas» en regiones del cuerpo que tienden a sufrir traumatismos frecuentes, en particular, las articulaciones, donde aparecen las denominadas *hemartrosis.* Las hemorragias recurrentes de las articulaciones tienden a crear deformaciones progresivas, que pueden ser invalidantes. Las petequias están particularmente ausentes.

Los pacientes con hemofilia A tienen un TTP prolongado y un TP normal. Esas pruebas indican la anomalía de la vía intrínseca de la coagulación. Para el diagnóstico es necesario aplicar métodos específicos del factor VIII. Como se explicó en el capítulo 4, la diátesis hemorrágica refleja la importancia del complejo factor VIIIa/factor IXa en la activación del factor X *in vivo.* Pero aún no conocemos el mecanismo que explica la tendencia de los hemofílicos a sangrar en localizaciones concretas (articulaciones, músculos y sistema nervioso central).

La hemofilia A se trata con infusiones de factor VIII recombinante. El 15% de los casos con hemofilia A grave desarrollan anticuerpos que se unen al factor VIII, inhibiéndolo, probablemente porque la proteína se percibe como extraña, nunca antes «vista» por el sistema inmunitario. Los anticuerpos inhibidores suponen un reto terapéutico muy difícil. Antes de que se desarrollara el tratamiento con factor VIII recombinante, miles de hemofílicos recibían concentrados de factor VIII derivados del plasma que contenían el VIH y muchos desarrollaron el sida (v. capítulo 6). El riesgo de transmisión del VIH se ha eliminado, pero, trágicamente, demasiado tarde para toda una generación de hemofílicos. Continúa buscándose una terapia génica somática para esta enfermedad.

Hemofilia B (enfermedad de Christmas, deficiencia del factor IX)

La deficiencia grave del factor IX produce un trastorno clínicamente indistinguible de la deficiencia de factor VIII (hemofilia A). No debería sorprenderos, ya que los factores VIII y IX actúan juntos para activar el factor X. En la hemofilia B se encuentra un amplio espectro de mutaciones que afectan al gen que codifica el factor IX. Al igual que la hemofilia A, se hereda como un rasgo recesivo ligado al cromosoma X y se presenta con una intensidad clínica variable. En el 15% de los casos, el factor IX existe, pero no es competente. Como en la hemofilia A, el TTP está prologando y el TP es normal. El diagnóstico de la enfermedad de Christmas (que recibe su nombre en recuerdo del primer paciente identificado con esta afección, y no por las fiestas navideñas) solo es posible determinando las concentraciones del factor. Se trata con infusiones de factor IX recombinante.

Coagulación intravascular diseminada (CID)

La CID es un trastorno trombohemorrágico agudo, subagudo o crónico, que se caracteriza por la activación excesiva de la coagulación y la formación de trombos en la red microvascular del cuerpo. Se presenta como complicación secundaria a distintos trastornos. En ocasiones, la coagulopatía se localiza en un órgano o tejido específico. Como consecuencia de la diátesis trombótica, se produce el consumo de plaquetas, fibrina y factores de coagulación y, secundariamente, la activación de la fibrinólisis. La CID se presenta con signos y síntomas relacionados con la hipoxia y el infarto causado en los tejidos por los miles de microtrombos, con la hemorragia causada por la depleción de factores necesarios para la hemostasia y con la activación de los mecanismos fibrinolíticos, o ambos.

Etiología y patogenia. Para comenzar, debemos resaltar que la CID no es una enfermedad primaria. Se trata de una coagulopatía que se presenta en varias enfermedades clínicas. Al hablar de los mecanismos generales que explican la CID, es útil revisar brevemente el proceso normal de coagulación de la sangre y eliminación del coágulo (v. capítulo 4).

Se considera que la coagulación *in vivo* está desencadenada por la exposición del factor tisular, que se combina con el factor VII para activar directamente el factor X y también el IX. La activación del factor X provoca la generación de *trombina,* el responsable principal de la coagulación. En aquellos lugares donde el endotelio está roto, la trombina convierte el fibrinógeno en fibrina, activa los factores IX, VIII y V mediante retroalimentación, estimula el entrecruzamiento de la fibrina, inhibe la fibrinólisis y activa las plaquetas; todos estos procesos potencian la formación de un coágulo estable. Para prevenir una coagulación desmedida, este proceso debe limitarse estrictamente a la zona de lesión tisular. A medida que la trombina es arrastrada hacia el torrente sanguíneo y se encuentra en los vasos no lesionados, se va convirtiendo en un anticoagulante gracias a la unión a la *trombomodulina,* una proteína encontrada en la superficie de las células endoteliales. El complejo trombina-trombomodulina activa la proteína C, un importante inhibidor del factor V y del factor VIII. El hígado elimina de la circulación otros factores de coagulación activados y, como recordará, la sangre también contiene varios factores fibrinolíticos potentes, como plasmina. Estos y otros procesos de comprobación y equilibrio garantizan normalmente que se produzca únicamente la coagulación suficiente en el momento y lugar correctos.

Tras esta breve revisión, tenemos claro que la CID es consecuencia de la activación patológica de la coagulación o del deterioro de los mecanismos que inhiben la formación del coágulo. Como estos últimos raramente constituyen mecanismos primarios de la CID, nos centraremos en las alteraciones del inicio de la coagulación.

Dos mecanismos principales desencadenan la CID: 1) liberación de factor tisular o de otros procoagulantes mal conocidos a la circulación, y 2) lesión extensa de las células endoteliales. Los procoagulantes, como el factor tisular, pueden tener distintos orígenes, por ejemplo, la placenta en las complicaciones obstétricas, o los tejidos dañados por traumatismos o quemaduras. El moco liberado por ciertos adenocarcinomas también puede actuar como procoagulante activando directamente el factor X.

La *lesión endotelial* puede iniciar la CID de varias formas. Las lesiones que causan la necrosis de la célula endotelial

exponen la matriz subendotelial, provocando la activación de las plaquetas y de la vía de la coagulación. No obstante, incluso las lesiones endoteliales más sutiles pueden provocar la actividad procoagulante. Un mediador de la lesión endotelial es el TNF, que está implicado en la CID de la sepsis. El TNF hace que las células endoteliales expresen factor tisular en su superficie y disminuye la expresión de la trombomodulina, desplazando las comprobaciones y balances que rigen la hemostasia hacia la coagulación. Además, el TNF regula positivamente la expresión de moléculas de adhesión en las células endoteliales, lo que favorece la adhesión de los leucocitos, que, a su vez, dañaría las células endoteliales al liberar radicales de oxígeno y proteasas ya formadas. La lesión endotelial diseminada también puede ser consecuencia del depósito de complejos antígeno-anticuerpo (p. ej., en el lupus eritematoso sistémico), temperaturas extremas (p. ej., golpe de calor, quemados) o microorganismos (p. ej., meningococos, rickettsias). Incluso la lesión endotelial más sutil puede provocar la actividad procoagulante al potenciar la expresión del factor tisular en la membrana.

La CID se asocia a complicaciones obstétricas, neoplasias malignas, sepsis y traumatismos mayores. El desencadenante en esas situaciones suele ser múltiple y estar interrelacionado. Por ejemplo, en las infecciones bacterianas, las *endotoxinas* pueden inhibir la expresión endotelial de trombomodulina directa o indirectamente al estimular a las células inmunitarias a producir TNF, y también son capaces de activar el factor XII. Los *complejos antígeno-anticuerpo* formados en respuesta a la infección activan la vía clásica del complemento, generando fragmentos de complemento que activan secundariamente plaquetas y granulocitos. En *traumatismos masivos, cirugía extensa* y *quemaduras graves,* el desencadenante principal es la liberación de procoagulantes como factor tisular. En los *trastornos obstétricos,* pueden llegar a la circulación procoagulantes originados en la placenta, un feto muerto retenido o el líquido amniótico. *Hipoxia, acidosis y shock,* con frecuencia presentes a la vez en pacientes muy enfermos, también son capaces de causar lesión endotelial diseminada, y las infecciones sobrevenidas complican aún más el cuadro. *De los cánceres, la leucemia promielocítica aguda y los adenocarcinomas* de pulmón, páncreas, colon y estómago son los que más se asocian a la CID.

Las posibles consecuencias de la CID son dobles (fig. 14-27):

- Se produce un *amplio depósito de fibrina* dentro de la microcirculación, lo que provoca *isquemia* en los órganos más afectados o más vulnerables y *anemia hemolítica microangiopática,* que es consecuencia de la fragmentación de los eritrocitos cuando son comprimidos al pasar por la microvasculatura estenosada.
- El consumo de plaquetas y factores de coagulación y la activación del plasminógeno provoca la *diátesis hemorrágica.* La plasmina no solo escinde la fibrina, sino que también digiere los factores V y VIII, lo que reduce aún más su concentración. Además, los productos de degradación de la fibrina que son consecuencia de la fibrinólisis inhiben la agregación plaquetaria, la polimerización de la fibrina y la trombina.

MORFOLOGÍA

Los **trombos** son más frecuentes en el cerebro, corazón, pulmones, riñones, suprarrenales, bazo e hígado, en orden decreciente de frecuencia, pero pueden afectar a cualquier tejido. Los riñones afectados pueden tener trombos pequeños en los glomérulos que presentan únicamente tumefacción reactiva de las células endoteliales o, en los casos más graves, microinfartos o incluso **necrosis renal cortical bilateral.** Se pueden encontrar numerosos trombos de fibrina en los capilares alveolares, en ocasiones asociadas al edema de pulmón y exudado de fibrina que da lugar a las «membranas hialinas», reminiscencia del síndrome de dificultad respiratoria aguda (v. capítulo 15). En el sistema nervioso central, los trombos de fibrina causan microinfartos, complicados en ocasiones por una hemorragia simultánea que puede desembocar en signos y síntomas neurológicos variables. Las manifestaciones en las glándulas endocrinas tienen un interés considerable. En la meningococemia, los trombos de fibrina que se producen

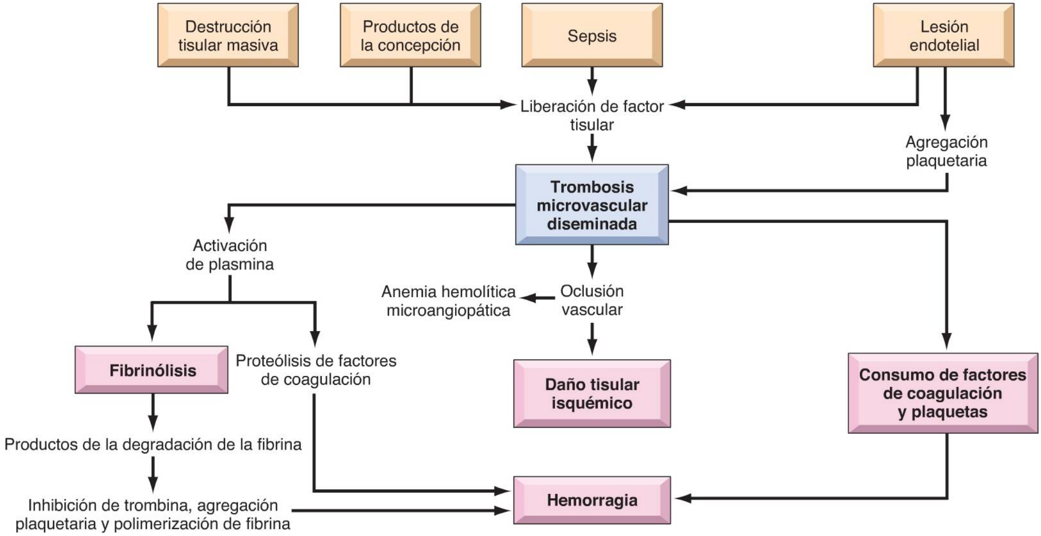


Figura 14-27 Fisiopatología de la coagulación intravascular diseminada.

en la microcirculación de la corteza suprarrenal son la causa más probable de las hemorragias suprarrenales masivas que se ven en el **síndrome de Waterhouse-Friderichsen** (v. capítulo 24). En los hemangiomas gigantes **(síndrome de Kasabach-Merritt)** se presenta una forma infrecuente de CID, en la cual se forman trombos dentro de la neoplasia debido a la estasis y el traumatismo recurrente que sufren los vasos sanguíneos frágiles.

Características clínicas. El inicio puede ser fulminante, como en el shock endotóxico o en la embolia del líquido amniótico, o insidioso y crónico, como en la carcinomatosis o en la retención de un feto muerto. En conjunto, el 50% de los casos son complicaciones obstétricas del embarazo. En esta situación, el trastorno tiende a ser reversible con el parto del feto. El 33% de los pacientes afectados tienen carcinomatosis y los casos restantes se asocian a las entidades comentadas anteriormente.

Es casi imposible detallar todas las posibles presentaciones clínicas, aunque algunos patrones frecuentes se merecen una descripción, como son la *anemia hemolítica microangiopática,* la disnea, cianosis e insuficiencia respiratoria, convulsiones y coma, oliguria e insuficiencia renal, e insuficiencia circulatoria repentina o progresiva y shock. En general, la CID aguda asociada a complicaciones obstétricas o a un traumatismo mayor, por ejemplo, está dominada por las diátesis hemorrágicas, mientras que la CID crónica, como la que se presenta en los pacientes oncológicos, tiende a presentarse con complicaciones trombóticas. El diagnóstico se basa en la observación clínica y en estudios analíticos con medición de las concentraciones de fibrinógeno, plaquetas, TP y TTP, y productos de degradación de la fibrina.

El pronóstico es muy variable y depende principalmente del trastorno subyacente. El único tratamiento definitivo es eliminar o tratar la causa desencadenante. El tratamiento requiere una maniobra meticulosa entre la Escila de la trombosis y la Caribdis de la diátesis hemorrágica. En algunas situaciones específicas se ha propuesto la administración de anticoagulantes o procoagulantes, pero no sin cierta controversia.

CONCEPTOS CLAVE

Púrpura trombocitopénica inmunitaria

- Causada por autoanticuerpos contra antígenos plaquetarios.
- Puede estar desencadenada por fármacos, infecciones o linfomas, o bien ser idiopática.

Púrpura trombótica trombocitopénica y síndrome hemolítico urémico

- Ambos se manifiestan por trombocitopenia, anemia hemolítica microangiopática e insuficiencia renal; la fiebre y la afectación del SNC son más típicos de la PTT.
- *PTT:* causada por carencias adquiridas o heredadas de ADAMTS13, una metaloproteasa plasmática que escinde multímeros de factor de von Willebrand (vWF) de muy alto peso molecular. El déficit de ADAMTS13 da lugar a multímeros de vWF anormalmente grandes que activan las plaquetas.
- *Síndrome hemolítico urémico:* causado por la falta de proteínas reguladoras del complemento o sustancias que lesionan las células endoteliales, como la toxina de tipo Shiga producida por la cepa O157:H7 de *E. coli.* Las anomalías desencadenan activación de las plaquetas, agregación plaquetaria y trombosis microvasculares.

Enfermedad de von Willebrand

- Trastorno autosómico dominante causado por mutaciones en el vWF, una proteína grande que promueve la adhesión de las plaquetas al colágeno subendotelial.
- Causa típicamente un trastorno hemorrágico leve o moderado parecido al asociado a la trombocitopenia.

Hemofilia

- *Hemofilia A:* trastorno ligado al cromosoma X causado por mutaciones del factor VIII. Los hombres afectados presentan típicamente hemorragias graves en partes blandas y articulaciones, y tienen TTP.
- *Hemofilia B:* trastorno ligado al cromosoma X causado por mutaciones del factor IX de la coagulación. Clínicamente es idéntica a la hemofilia A.

Coagulación intravascular diseminada

- Síndrome en el que la activación sistémica de la coagulación conduce al consumo de factores de coagulación y plaquetas.
- Puede producir hemorragia, oclusión vascular e hipoxemia tisular.
- Desencadenantes habituales: sepsis, traumatismos graves, ciertos cánceres y complicaciones obstétricas.

Complicaciones de las transfusiones

A los hemoderivados con frecuencia se les califica adecuadamente de «regalo de la vida», al permitir que las personas sobrevivan a lesiones traumáticas y técnicas como trasplante de células madre hematopoyéticas y operaciones quirúrgicas complejas que resultarían mortales de no contar con ellos. En los hospitales estadounidenses se administran cada año más de 5 millones de transfusiones de eritrocitos. Gracias a las mejoras en las pruebas de detección sistemática de donantes, los hemoderivados (concentrados de eritrocitos, plaquetas y plasma fresco congelado) son más seguros que nunca.

No obstante, sigue habiendo complicaciones. La mayoría son leves y transitorias. La más frecuente es la conocida como *reacción febril no hemolítica,* que cursa con fiebre y escalofríos, en ocasiones acompañados de disnea leve, en las 6 h siguientes a la transfusión de concentrados de eritrocitos o plaquetas. Se cree que estas reacciones están causadas por mediadores inflamatorios provenientes de los leucocitos del donante. La frecuencia de estas reacciones aumenta con el tiempo de almacenaje del producto y disminuye con medidas que limitan la contaminación por leucocitos del donante. Los síntomas responden a antipiréticos y duran poco.

Otras reacciones a la transfusión son infrecuentes o excepcionales, pero pueden tener consecuencias graves o incluso letales y por ello merecen ser descritas.

Reacciones alérgicas

Pueden producirse *reacciones alérgicas graves, potencialmente mortales,* cuando se administran hemoderivados que contienen ciertos antígenos a receptores previamente sensibilizados. Es más probable que aparezcan en pacientes con déficit de IgA, en los que se describe una incidencia de 1:300 a 1:500 personas. En este caso, la reacción está desencadenada por anticuerpos IgG que reconocen la IgA del hemoderivado transfundido. Por fortuna, la mayoría de los pacientes con déficit de IgA no desarrolla dichos anticuerpos, y estas reacciones graves son excepcionales; aparecen en 1 de cada 20.000-50.000 transfusiones. Las *reacciones alérgicas urticariformes* pueden estar desencadenadas por la presencia de un alérgeno en

la sangre donada que es reconocido por anticuerpos IgE del receptor. Son considerablemente más frecuentes, apareciendo en el 1-3% de las transfusiones, pero suelen resultar leves. En la mayoría de los casos, los síntomas responden a antihistamínicos y no obligan a suspender la transfusión.

Reacciones hemolíticas

Las *reacciones hemolíticas agudas* están causadas habitualmente por anticuerpos IgM preformados contra los eritrocitos del donante que fijan el complemento. Su causa más frecuente es un error en la identificación del paciente o etiquetaje de los tubos que permite que un paciente reciba una unidad de sangre con incompatibilidad ABO. Anticuerpos IgM de alta afinidad «naturales» y preexistentes, por lo general dirigidos contra antígenos polisacáridos del grupo sanguíneo A o B, se unen a los eritrocitos e inducen rápidamente la lisis mediada por el complemento, hemólisis intravascular e hemoglobinuria. Poco después de iniciarse la transfusión aparecen fiebre, escalofríos intensos y dolor en el flanco. La prueba de Coombs directa es típicamente positiva, a no ser que se hayan lisado todos los eritrocitos del donante. Los síntomas y signos se deben a la activación del complemento más que a la hemólisis intravascular por sí misma, ya que la lisis osmótica de eritrocitos (p. ej., al perfundir por error y simultáneamente eritrocitos y glucosa al 5% en agua) produce hemoglobinuria sin ninguno de los demás síntomas de una reacción hemolítica. En casos graves, el proceso puede avanzar rápidamente a CID, shock, insuficiencia renal aguda y, en ocasiones, la muerte.

Las *reacciones hemolíticas tardías* están causadas por anticuerpos que reconocen antígenos eritrocíticos a los que el receptor estaba sensibilizado previamente, por ejemplo, a través de una transfusión anterior. Están generadas típicamente por anticuerpos IgG contra antígenos proteicos ajenos y se asocian con prueba de Coombs directa positiva y datos de laboratorio de hemólisis (p. ej., haptoglobina baja y LDH elevada). Los anticuerpos contra antígenos como Rh, Kell y Kidd a menudo inducen la suficiente activación del complemento como para causar reacciones graves y potencialmente mortales, idénticas a las secundarias al ABO incompatible. Otros anticuerpos que no fijan el complemento condicionan habitualmente la opsonización de los eritrocitos, hemólisis extravascular y esferocitosis, y se asocian a síntomas y signos relativamente leves.

Lesión pulmonar aguda asociada a la transfusión (LPAAT)

La LPAAT es una complicación grave, a menudo mortal, en la que factores del hemoderivado transfundido desencadenan la activación de neutrófilos en la microvasculatura pulmonar. La incidencia de LPAAT es baja, probablemente inferior a 1 de cada 10.000 transfusiones, pero es posible que sea más frecuente en pacientes con neumopatías previas. Aunque su patogenia no se conoce totalmente, los modelos actuales respaldan la hipótesis del «doble golpe». El primero es un proceso detonador que conduce a un mayor confinamiento y sensibilización de los neutrófilos en la microvasculatura pulmonar. Se ha propuesto que en este proceso tal vez esté implicada la activación endotelial, a través de mediadores inflamatorios, por ejemplo. Los neutrófilos cebados son después activados por un factor presente en el hemoderivado transfundido, que constituye el segundo golpe.

Varios factores se han visto implicados como «segundo golpe», pero los candidatos destacados son anticuerpos del hemoderivado transfundido que reconocen antígenos expresados en los neutrófilos. Con mucho, los anticuerpos asociados con más frecuencia a la LPAAT son aquellos que se unen a antígenos del complejo principal de histocompatibilidad (CPH), especialmente antígenos del CPH de clase I. Estos anticuerpos se encuentran con frecuencia en mujeres multíparas, que los generan en respuesta a antígenos del CPH ajenos expresados por el feto. Rara vez, los anticuerpos del donante contra antígenos específicos de neutrófilos desencadenan la LPAAT. Aunque la LPAAT se ha asociado prácticamente con todos los hemoderivados que contienen plasma, su aparición es más probable con la transfusión de productos que contienen altas concentraciones de anticuerpos de donante, como plasma fresco congelado y plaquetas. La presentación clínica es espectacular, con una insuficiencia respiratoria de inicio súbito, durante la transfusión o poco después de esta. En las pruebas de imagen del tórax se observan infiltrados pulmonares bilaterales difusos que no responden a diuréticos. Otras manifestaciones asociadas son fiebre, hipotensión e hipoxemia. El tratamiento es básicamente de soporte y el pronóstico, reservado; la mortalidad alcanza el 5% en los casos sin complicaciones y hasta el 67% en los gravemente afectados. Es importante detectar la LPAAT, porque los hemoderivados que inducen la complicación en un paciente tienen muchas más probabilidades de volver a causarla en el siguiente. Ciertamente, las medidas recientes dirigidas a excluir a mujeres multíparas de la donación de plasma han hecho que la incidencia de LPAAT se reduzca a la mitad.

Complicaciones infecciosas

A través de los hemoderivados se pueden transmitir prácticamente todos los organismos infecciosos, pero las infecciones bacterianas y víricas son las más frecuentes. La mayoría de las *infecciones bacterianas* se deben a flora cutánea, indicando que la contaminación tuvo lugar en el momento en que se extrajo el producto del donante. La contaminación bacteriana significativa (suficiente para producir síntomas) es mucho más frecuente en los preparados de plaquetas que en los de eritrocitos, debido en gran medida a que las plaquetas (a diferencia de los eritrocitos) tienen que almacenarse a temperatura ambiente, condición favorable al crecimiento bacteriano. Las tasas de infección bacteriana secundaria a transfusión de plaquetas pueden llegar al 1 de cada 5.000, mientras que las infecciones secundarias a la transfusión de eritrocitos son varios órdenes de magnitud menos frecuentes. Muchos de los síntomas (fiebre, escalofríos, hipotensión) son similares a los observados en las reacciones hemolíticas y no hemolíticas, y a veces es preciso iniciar el tratamiento con antibióticos de amplio espectro en pacientes sintomáticos antes de disponer de los resultados de laboratorio.

Los avances en la selección y pruebas de detección selectiva de los donantes, y las pruebas para las enfermedades infecciosas han reducido espectacularmente la incidencia de transmisión vírica por hemoderivados. No obstante, en los excepcionales casos de donantes con infección aguda en que la tecnología actual de pruebas de ácidos nucleicos todavía no permite detectar el virus, la transfusión puede transmitir virus tales como el VIH y los de la hepatitis C y B. Las tasas de transmisión de VIH y de los virus de la hepatitis C y B se estiman en 1 de cada 2 millones, 1 por millón y 1 por 500.000, respectivamente. También sigue existiendo un riesgo bajo de infecciones «exóticas» como virus del Nilo occidental, tripanosomiasis y babesiosis.

LECTURAS RECOMENDADAS

Trastornos eritrocíticos

An X, Mohandas N: Disorders of the red cell membrane. *Br J Haematol* 141:367, 2008. *[Una visión de conjunto excelente sobre los defectos hereditarios de la membrana eritrocítica.]*

Ganz T, Nemeth E: Hepcidin and disorders of iron metabolism. *Annu Rev Med* 62:347, 2011. *[Revisión centrada en los trastornos del metabolismo del hierro mediados por la alteración de las concentraciones de hepcidina, incluida la anemia de la inflamación crónica.]*

Higgs DR, Engel JD, Stamatoyannopoulos G: Thalassemia. *Lancet* 379:373, 2012. *[Revisión de la patogenia molecular de los síndromes talasémicos y las estrategias terapéuticas actuales.]*

Kassim AA, Debaun MR: Sickle cell disease, vasculopathy, and therapeutics. *Annu Rev Med* epublished 11/30/2012. *[Exposición detallada de la participación de la vasculopatía en la lesión tisular de la drepanocitosis.]*

Parker CJ: Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Curr Opin Hematol* 19:141, 2012. *[Exposición de la evolución natural de la HPN y el impacto terapéutico de los anticuerpos que inhiben el complejo de ataque a la membrana C5b-C9.]*

Platt OS: Hydroxyurea for the treatment of sickle cell disease. *N Engl J Med* 358:1362, 2008. *[Revisión dedicada a los efectos beneficiosos de la hidroxiurea en la drepanocitosis.]*

Young NS, Bacigalupo A, Marsh JC: Aplastic anemia: pathophysiology and treatment. *Biol Blood Marrow Transplant* 16:S119, 2010. *[Exposición sobre la participación del sistema inmunitario y las mutaciones de telomerasas en la anemia aplásica.]*

Trastornos hemorrágicos

Arepally GM, Ortel TL: Heparin-induced thrombocytopenia. *Annu Rev Med* 61:77, 2010. *[Exposición de la patogenia, características clínicas, criterios diagnósticos y estrategias terapéuticas en la TIH.]*

De Meyer SF, Deckmyn H, Vanhoorelbeke K: von Willebrand factor to the rescue. *Blood* 113:5049, 2009. *[Actualización sobre la patogenia molecular y el tratamiento de la EvW.]*

Noris M, Remuzzi G: Atypical hemolytic uremic syndrome. *N Engl J Med* 361:1676, 2009. *[Artículo dedicado a las consecuencias de la activación excesiva de la vía alternativa del complemento en algunas formas del SUH.]*

Pawlinski R, Mackman N: Cellular sources of tissue factor in endotoxemia and sepsis. *Thromb Res* 125(S1):S70, 2010. *[Visión de conjunto de los procoagulantes celulares en la CID asociada a infecciones bacterianas.]*

Stasi R: Immune thrombocytopenia: pathophysiologic and clinical update. *Semin Thromb Hemost* 38:454, 2012. *[Exposición sobre la participación de los linfocitos T en la trombocitopenia inmunitaria y el tratamiento con inmunomoduladores y factores de crecimiento.]*

Zhou Z, Nguyen TC, Guchhait P, et al: Von Willebrand factor, ADAMTS-13, and thrombotic thrombocytopenia purpura. *Semin Thromb Hemost* 36:71, 2010. *[Revisión dedicada a la participación de la desregulación del vWF y el déficit de ADAMTS 13 en la PTT.]*

Página deliberadamente en blanco

Véase *TARGETED THERAPY* (TRATAMIENTO DIRIGIDO), disponible *online* en **www.studentconsult.com**

CAPÍTULO 15

Pulmón

Aliya N. Husain

ÍNDICE DEL CAPÍTULO

Los pulmones son una estructura construida de una manera ingeniosa para realizar su función más importante, el intercambio de gases entre el aire inspirado y la sangre. Desde el punto de vista del desarrollo, el aparato respiratorio es una excrecencia originada en la pared ventral del intestino embrionario anterior. A partir de la tráquea, situada en la línea media, se desarrollan otras dos excrecencias, las yemas pulmonares, que se dividen finalmente en ramas, los bronquios lobulares, tres en el lado derecho y dos en el izquierdo, que darán lugar a tres y dos lóbulos, respectivamente.

Los bronquios lobulares permiten el paso del aire desde el exterior hacia los pulmones. Están formados por paredes cartilaginosas firmes que proporcionan soporte mecánico y están recubiertas con epitelio cilíndrico ciliado con glándulas subepiteliales abundantes productoras de moco, lo que impide la entrada de los microbios. El bronquio principal es más vertical y sigue directamente la línea de la tráquea. Por ese motivo, los materiales extraños aspirados, como el vómito, la sangre y los cuerpos extraños, tienden a entrar en el pulmón derecho con mayor frecuencia que en el izquierdo. Los bronquios lobu-

lares derecho e izquierdo presentan ramificaciones dicotómicas que dan lugar a vías respiratorias progresivamente más pequeñas. Un sistema de irrigación arterial doble, procedente de las arterias pulmonares y bronquiales, acompaña a las vías respiratorias durante su ramificación hasta los pulmones.

La ramificación progresiva de los bronquios da lugar a los *bronquíolos,* que se distinguen de los primeros porque carecen de cartílago y de glándulas submucosas en el interior de sus paredes. La división sigue desde los bronquíolos hasta llegar a los *bronquíolos terminales,* que miden menos de 2 mm de diámetro. La parte del pulmón distal al bronquíolo terminal se denomina *ácino*. Tiene una forma aproximadamente esférica, con un diámetro de alrededor de 7 mm. Está formado por *bronquíolos respiratorios* (cada uno de los cuales da lugar a varios alvéolos que nacen a los lados), *conductos alveolares* y *sacos alveolares,* los extremos ciegos de las vías respiratorias. Las paredes de estos últimos están formadas por completo de alvéolos, que son el lugar donde se produce el intercambio de gases (v. fig. 15-6). El grupo de tres a cinco bronquíolos terminales, cada uno de ellos con su ácino anexo, se denomina *lobulillo* pulmonar.

Salvo las cuerdas vocales, que están recubiertas por epitelio escamoso estratificado, todo el árbol respiratorio, incluidos la laringe, la tráquea y los bronquíolos, está recubierto por células epiteliales cilíndricas altas ciliadas y seudoestratificadas. La mucosa bronquial también contiene una población de células neuroendocrinas que contienen gránulos de tipo neurosecretor y pueden liberar varios factores, como serotonina, calcitonina y péptido liberador de gastrina (bombesina). En las paredes de la tráquea y los bronquios (pero no en los bronquíolos) se encuentran dispersas muchas células caliciformes secretoras de moco.

La estructura microscópica de las paredes alveolares (o tabiques alveolares) consta de los siguientes componentes (fig. 15-1):

- Una red entretejida de *capilares que se anastomosan* entre sí, revestidos por células endoteliales.
- Una *membrana basal y tejido intersticial circundante,* que separan las células endoteliales de las células epiteliales que recubren los alvéolos. En las partes finas del tabique alveolar, las membranas basales del epitelio y el endotelio están fusionadas, mientras que en las porciones más gruesas están separadas por un espacio intersticial *(intersticio pulmonar)* que contiene fibras elásticas finas, haces pequeños de colágeno, algunas células intersticiales parecidas a los fibroblastos, células musculares lisas, mastocitos y linfocitos y monocitos ocasionales.
- El *epitelio alveolar* es una capa continua de dos tipos de células: los *neumocitos de tipo I,* aplanados a modo de placas, que cubren el 95% de la superficie alveolar, y los *neumocitos de tipo II,* redondeados. Las células de tipo II sintetizan el *surfactante* (que forma una capa muy fina sobre las membranas celulares alveolares) y participan en la reparación del epitelio alveolar gracias a su capacidad de generar células de tipo I.
- Los *macrófagos alveolares,* que están unidos laxamente a las células epiteliales o dispersos libremente entre los espacios alveolares.

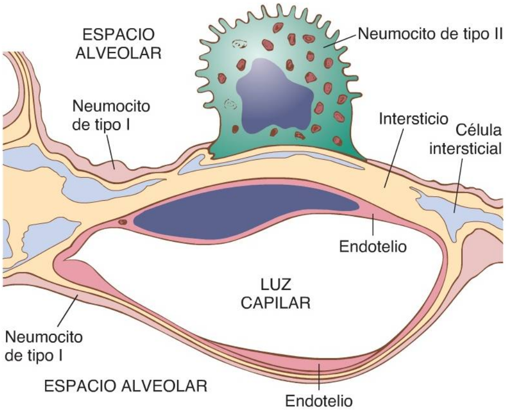


Figura 15-1 Estructura microscópica de la pared alveolar. Obsérvese que la membrana basal *(amarilla)* es fina en un lado y se ensancha en las zonas en que es continuación del espacio intersticial. Se muestran partes de células intersticiales.

Las paredes alveolares están perforadas por numerosos *poros de Kohn,* que permiten el paso de bacterias y exudados entre los alvéolos adyacentes (v. fig. 15-34*B*).

Anomalías congénitas

Las anomalías de desarrollo del pulmón son muy raras. Las más frecuentes entre ellas son las siguientes:

- La *hipoplasia pulmonar* es un defecto del desarrollo de ambos pulmones (aunque uno puede estar más afectado que el otro) que da lugar a una reducción del peso, volumen y número de ácinos para el peso corporal y la edad gestacional. Se debe a anomalías que comprimen el pulmón o impiden su expansión normal en el útero, como una hernia diafragmática congénita y el oligohidramnios. La hipoplasia grave es mortal en el período neonatal temprano.
- Los *quistes del intestino embrionario anterior* se producen por una separación anormal del intestino anterior primitivo y se localizan con mayor frecuencia en el hilio y en el mediastino medio. Dependiendo de la estructura de la pared, esos quistes se clasifican como broncógenos (los más frecuentes), esofágicos o entéricos. El quiste broncógeno está conectado en raras ocasiones con el árbol traqueobronquial. Microscópicamente, el quiste está revestido por epitelio cilíndrico ciliado seudoestratificado. La pared contiene glándulas bronquiales, cartílago y músculo liso. Normalmente se presentan como consecuencia de la compresión de estructuras cercanas o son un hallazgo casual.
- El *secuestro pulmonar* se refiere a una zona delimitada de tejido pulmonar que: 1) carece de toda conexión con el sistema de vías respiratorias, y 2) muestra una irrigación sanguínea anómala que nace de la aorta o sus ramas. Los *secuestros extralobulares* son externos al pulmón y son motivo de consulta principalmente en los lactantes como lesiones de tipo masa. Se pueden asociar a otras anomalías congénitas. Los *secuestros intralobulares* se producen dentro del pulmón. Se presentan habitualmente en niños mayores, debido, a menudo, a una infección localizada de repetición o a bronquiectasias.

Otras anomalías congénitas menos frecuentes son aquellas que afectan a la tráquea y los bronquios (atresia, estenosis o fístula traqueoesofágica), anomalías vasculares, malformaciones congénitas de las vías respiratorias y el pulmón, y sobreinsuflación congénita lobular (enfisema).

Atelectasia (colapso)

El término *atelectasia* se refiere tanto a la expansión incompleta de los pulmones (atelectasia neonatal) como al colapso de

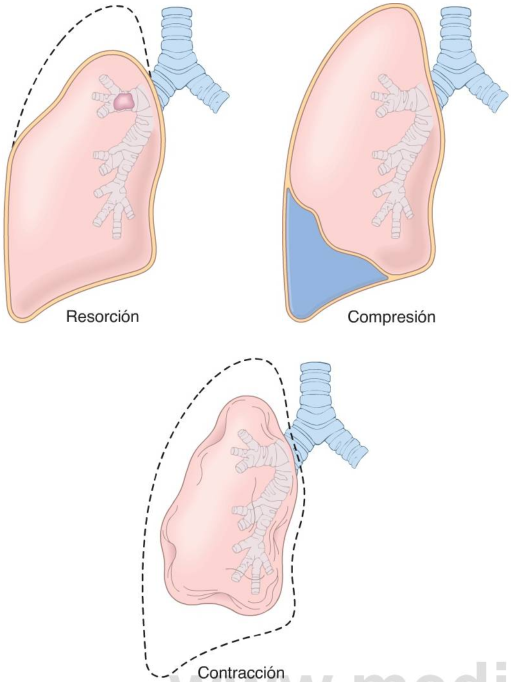


Figura 15-2 Varias formas de atelectasias adquiridas. Las líneas discontinuas indican el volumen pulmonar normal.

un pulmón previamente insuflado, produciendo zonas de parénquima pulmonar con carencia relativa de aire. Los tipos principales de atelectasias adquiridas, que se manifiestan principalmente en adultos, son los siguientes (fig. 15-2).

- *Atelectasias por reabsorción,* que se deben a la obstrucción completa de una vía respiratoria. Con el tiempo, el aire se reabsorbe desde los alvéolos declives, que se colapsarán. Al disminuir el volumen pulmonar, el mediastino se desplaza *hacia* el pulmón atelectásico. La obstrucción de la vía respiratoria se debe principalmente a la presencia de secreciones (p. ej., tapones de moco) o exudados en los bronquios más pequeños, como sucede en el asma bronquial, la bronquitis crónica, las bronquiectasias y en el postoperatorio. La aspiración de cuerpos extraños y, más raramente, de fragmentos de tumores bronquiales también puede provocar la obstrucción de las vías respiratorias y atelectasias.
- Las *atelectasias por compresión* aparecen siempre que se acumula un volumen importante de líquido (trasudado, exudado o sangre), tumor o aire *(neumotórax)* dentro de la cavidad pleural. En el caso de las atelectasias por compresión, el mediastino se desplaza *alejándose* del pulmón afectado.
- Las *atelectasias por contracción* se producen cuando una fibrosis pulmonar focal o generalizada o una fibrosis pleural impiden la expansión completa del pulmón.

La presencia de atelectasias extensas reduce la oxigenación y predispone a la infección. La atelectasia es un trastorno reversible, salvo cuando se debe a contracción.

Edema de pulmón

El edema de pulmón (salida de una cantidad excesiva de líquido intersticial, que se acumula en los espacios alveolares) puede ser consecuencia de alteraciones hemodinámicas (edema de pulmón hemodinámico o cardiógeno) o del incremento directo de la permeabilidad capilar, como resultado de una lesión microvascular (tabla 15-1). En el capítulo 3 se expone una revisión general del edema, y la congestión y el edema de pulmón se describen brevemente en el contexto de la insuficiencia cardíaca congestiva (v. capítulo 11). Sea cual sea el entorno clínico, la congestión y el edema de pulmón dan lugar a pulmones húmedos y pesados. El tratamiento y el pronóstico dependen de la etiología subyacente.

Edema de pulmón hemodinámico

El edema de pulmón hemodinámico se debe al *aumento de la presión hidrostática,* como sucede, principalmente, en la insuficiencia cardíaca congestiva. La acumulación de líquido tiene lugar inicialmente en las regiones basales de los lóbulos inferiores, ya que la presión hidrostática es mayor en dichos territorios (edema de zonas declives). Histológicamente, los capilares alveolares están ingurgitados y aparece un trasudado intraalveolar a modo de material rosa pálido de aspecto finamente granulado. Pueden verse microhemorragias alveolares y *macrófagos cargados de hemosiderina (células de la «insuficiencia cardíaca»).* Estos macrófagos cargados de hemosiderina son abundantes en la congestión pulmonar de larga evolución (p. ej., la que se encuentra en la estenosis mitral), en la que la

Tabla 15-1 Clasificación y causas del edema de pulmón

Edema hemodinámico
Aumento de la presión hidrostática (aumento de la presión venosa pulmonar)
Insuficiencia cardíaca izquierda (frecuente) Sobrecarga de volumen Obstrucción de una vena pulmonar
Descenso de la presión oncótica (menos frecuente)
Hipoalbuminemia Síndrome nefrótico Hepatopatía Enteropatía con pérdida de proteínas
Obstrucción linfática (poco frecuente)
Edema debido a lesión de la pared alveolar (lesión microvascular o epitelial)
Lesión directa
Infecciones: neumonía bacteriana Gases inhalados: concentración alta de oxígeno, humo Aspiración de líquidos: contenido gástrico, seudoahogamiento Radiación
Lesión indirecta
Septicemia Relacionada con transfusión de sangre Quemaduras Fármacos y agentes químicos: quimioterápicos (bleomicina) y otros medicamentos (metadona, anfotericina B), heroína, cocaína, queroseno, paraquat Shock, traumatismo
Edema de origen desconocido
Grandes altitudes Neurógeno (traumatismo del sistema nervioso central)

fibrosis y el engrosamiento de las paredes alveolares provocan el apelmazamiento de los pulmones hasta volverse firmes y marrones *(induración marrón)*. Estas alteraciones no solo deterioran la función respiratoria normal, sino que también predisponen a la infección.

Edema causado por una lesión microvascular (alveolar)

El edema de pulmón no cardiógeno se debe a una lesión en el tabique alveolar. La lesión primaria del endotelio vascular o el daño de las células epiteliales alveolares (con lesión microvascular secundaria) produce un exudado inflamatorio que penetra en el espacio intersticial y, en los casos más graves, en los alvéolos. En la mayoría de las formas de neumonía, el edema se mantiene localizado y pierde su importancia ante las manifestaciones de la infección, pero cuando el edema alveolar es difuso es un factor contribuyente importante a una afección grave y, a menudo, mortal, el *síndrome de dificultad respiratoria aguda* (que se comenta a continuación).

Lesión pulmonar aguda y síndrome de dificultad respiratoria aguda (daño alveolar difuso)

La lesión pulmonar aguda (LPA) (también llamada edema de pulmón no cardiógeno) se caracteriza por hipoxemia importante de inicio brusco e infiltrados pulmonares bilaterales en ausencia de insuficiencia cardíaca. El síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) es una manifestación de una LPA importante. Tanto el SDRA como la LPA se asocian al incremento de la permeabilidad vascular, edema y muerte de las células epiteliales, todo ello en relación con la inflamación. La manifestación histológica de estas enfermedades es el *daño alveolar difuso* (DAD).

La LPA es una complicación muy conocida de diversos trastornos que incluyen tanto lesiones directas de los pulmones como trastornos sistémicos (tabla 15-2). En muchos casos, la responsable es una combinación de afecciones predisponentes (p. ej., shock, oxigenoterapia y sepsis). En casos graves también puede haber disfunción de órganos extrapulmonares.

Patogenia. La LPA/SDRA se inicia por la lesión de los neumocitos y del endotelio pulmonar, lo que pone en marcha un círculo vicioso de aumento de la inflamación y daño del pulmón (fig. 15-3).

- La *activación endotelial* es un acontecimiento precoz importante. En algunos casos, esta activación es secundaria a la lesión del neumocito, que detectan los macrófagos alveolares residentes. En respuesta, estos centinelas inmunitarios segregan mediadores como el TNF, que actúan sobre el endotelio cercano. Como alternativa, los mediadores inflamatorios circulantes pueden activar directamente el endotelio pulmonar en caso de lesión tisular grave o sepsis. Algunos de esos mediadores lesionan las células endoteliales, mientras que otros (principalmente, las citocinas) activan las células endoteliales para que expresen mayores concentraciones de moléculas de adhesión, proteínas procoagulantes y quimiocinas.
- *Adhesión y extravasación de neutrófilos.* Los neutrófilos se adhieren al endotelio activado y migran hacia el intersticio y los alvéolos, donde se desgranulan y liberan mediadores inflamatorios como proteasas, especies reactivas del oxígeno y citocinas. El factor inhibidor de la migración de los macrófagos (MIF) liberado en el medio local también ayuda a mantener la respuesta proinflamatoria. El resultado es el aumento del reclutamiento y la adhesión de los leucocitos, lo que agrava a su vez la lesión endotelial y la trombosis local. Este ciclo de inflamación y daño endotelial se encuentra en la base de la LPA/SDRA.
- *Acumulación de líquido intraalveolar y formación de membranas hialinas.* La activación y la lesión endotelial hacen que los capilares pulmonares tengan fugas, lo que da lugar a la formación del edema intersticial e intraalveolar. El daño y la necrosis de los neumocitos alveolares de tipo II provocan anomalías en el surfactante, comprometiendo aún más el intercambio gaseoso alveolar. Por último, el líquido espesado del edema, rico en proteínas y detritos procedentes de las células epiteliales alveolares muertas, se organiza en membranas hialinas, una característica típica de la LPA/SDRA.
- La *resolución de la lesión* está obstaculizada en la LPA/SDRA por la necrosis epitelial y el daño inflamatorio, que deterioran la capacidad de colaborar en la reabsorción del edema de las células que aún queden. No obstante, si el estímulo inflamatorio disminuye, los macrófagos eliminan los detritos intraalveolares y liberan citocinas fibrogénicas como el factor del crecimiento transformante β (TGF-β) y el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF). Estos factores estimulan el crecimiento de los fibroblastos y el depósito de colágeno, conduciendo a la fibrosis de las paredes alveolares. Las células madre bronquiolares proliferan para reem-

Tabla 15-2 Afecciones asociadas al desarrollo del síndrome de dificultad respiratoria aguda

Afección
Infección
Sepsis*
Infecciones pulmonares difusas*
Neumonía vírica, *Mycoplasma* y *Pneumocystis;* tuberculosis miliar
Aspirado gástrico*
Físicas/lesiones
Traumatismo mecánico, incluidos los traumatismos craneales*
Contusiones pulmonares
Seudoahogamiento
Fracturas con embolia grasa
Quemaduras
Radiación ionizante
Irritantes inhalados
Toxicidad por oxígeno
Humo
Gases y agentes químicos irritantes
Lesión química
Sobredosis de heroína o metadona
Ácido acetilsalicílico
Sobredosis de barbitúricos
Paraquat
Afecciones hematológicas
Lesión pulmonar asociada a la transfusión (LPAT)
Coagulación intravascular diseminada
Pancreatitis
Uremia
Derivación cardiopulmonar
Reacciones de hipersensibilidad
Disolventes orgánicos
Fármacos

*Más del 50% de los casos de síndrome de dificultad respiratoria aguda se asocian a esas cuatro afecciones.

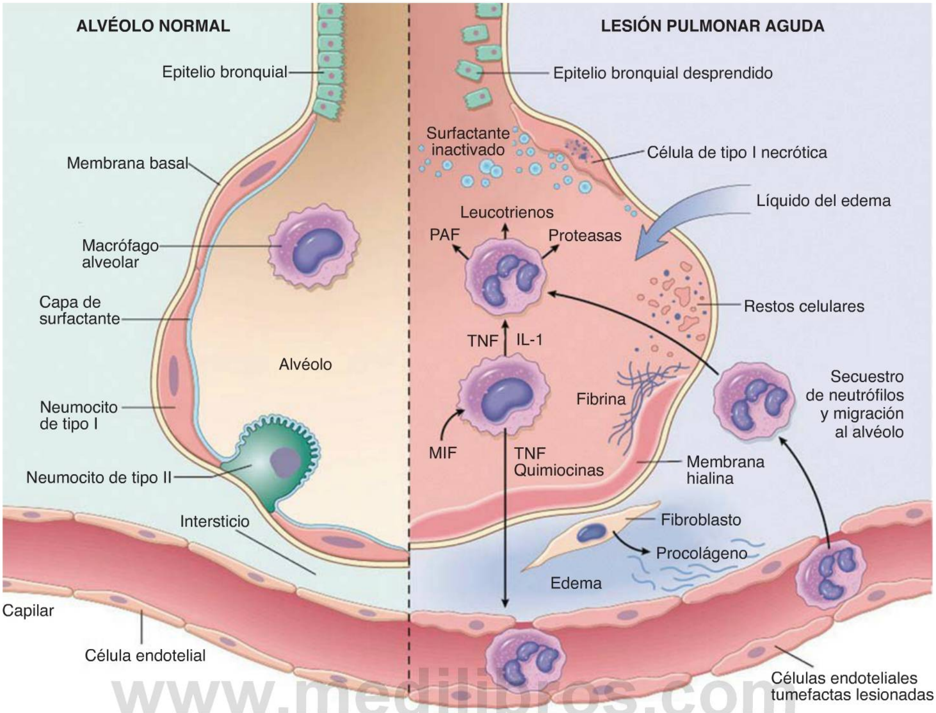


Figura 15-3 Alvéolo normal *(izquierda)* comparado con el alvéolo de la fase temprana de la lesión pulmonar aguda y del síndrome de dificultad respiratoria aguda. (Modificado con autorización de Matthay MA, Ware LB, Zimmerman GA: The acute respiratory distress syndrome. J Clin Invest 122:2731, 2012.) *IL-1,* interleucina 1; *MIF,* factor inhibidor de la migración; *PAF,* factor activador plaquetario; *TNF,* factor de necrosis tumoral.

plazar los neumocitos. El endotelio llega a restaurarse mediante la proliferación del endotelio capilar no lesionado.

En estudios epidemiológicos se ha demostrado que la LPA/SDRA es más frecuente y se asocia a un pronóstico peor en alcohólicos crónicos y en fumadores. Los estudios genéticos han permitido identificar varios genes que incrementan el riesgo de SDRA, incluidas las variantes que codifican los genes relacionados con la inflamación y la coagulación.

MORFOLOGÍA

En la fase aguda, los pulmones se muestran densos, firmes, rojos y empastados. Presentan congestión, edema intersticial e intraalveolar, inflamación, depósito de fibrina y **daño alveolar difuso.** Las paredes alveolares se acaban recubriendo por **membranas hialinas** céreas (fig. 15-4), que son morfológicamente similares a las observadas en la enfermedad de membranas hialinas de los recién nacidos (v. capítulo 10). Las membranas hialinas alveolares están formadas por un líquido de edema rico en fibrina mezclado con restos citoplásmicos y lipídicos provenientes de las células epiteliales necróticas. En la fase organizada, los neumocitos de tipo II proliferan y se forma tejido de granulación en las paredes y los espacios alveolares. En la mayoría de los casos, el tejido de granulación se resuelve dejando un deterioro funcional mínimo, pero en otros casos se produce el engrosamiento fibrótico (cicatricial) de los tabiques alveolares. Los casos mortales presentan superpuesta a menudo una bronconeumonía.

Evolución clínica. Las personas que desarrollan una LPA están hospitalizadas habitualmente por una de las afecciones predisponentes mencionadas anteriormente. La *disnea y taquipnea* intensas anuncian la LPA, seguidas por el aumento de la *cianosis e hipoxemia*, *insuficiencia respiratoria* y aparición de *infiltrados bilaterales difusos* en la exploración radiográfica. La hipoxemia puede ser resistente a la oxigenoterapia debido al desequilibrio ventilación-perfusión (que se describe

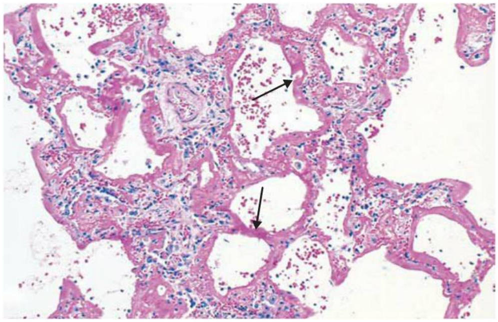


Figura 15-4 Daño alveolar difuso (síndrome de dificultad respiratoria aguda). Algunos alvéolos están colapsados, mientras que otros están distendidos. Muchos están tapizados por membranas hialinas *(flechas).*

a continuación) y se puede desarrollar acidosis respiratoria. Al comienzo de la evolución, los pulmones se tornan rígidos debido a la pérdida del surfactante funcional.

Las anomalías funcionales de la LPA no se distribuyen homogéneamente por los pulmones, que tendrán áreas de infiltración, consolidación o colapso (y, por tanto, con mala aireación y mala distensibilidad) y otras con niveles prácticamente normales de distensibilidad y ventilación. Las regiones mal aireadas siguen estando perfundidas, dando lugar a un *desequilibrio ventilación-perfusión* e hipoxemia.

No existen tratamientos específicos demostrados, si bien la mortalidad observada en los 200.000 casos de LPA/SDRA que se atienden cada año en EE. UU. ha disminuido desde el 60 hasta el 40%, aproximadamente, gracias a las mejoras del tratamiento de la sepsis, la ventilación mecánica y el tratamiento de soporte. La mayoría de las muertes se atribuyen a la sepsis o al fracaso multiorgánico y, en algunos casos, a la lesión pulmonar directa. La mayoría de los supervivientes recuperan su función pulmonar, pero en muchos otros persiste un deterioro de las funciones físicas y cognitivas. En una minoría de pacientes, el exudado y la destrucción tisular difusa provocan cicatrices, fibrosis intersticial y enfermedad pulmonar crónica.

CONCEPTOS CLAVE

Síndrome de dificultad respiratoria aguda

- El SDRA es un síndrome clínico de insuficiencia respiratoria progresiva causada por el daño alveolar difuso en el marco de una sepsis, un traumatismo importante o una infección pulmonar difusa.
- El daño de las células epiteliales endoteliales y alveolares, con inflamación, es la clave que inicia los acontecimientos y la base del daño pulmonar.
- El cuadro histológico característico es el de unas membranas hialinas que recubren las paredes alveolares. También se aprecian edema, neutrófilos y macrófagos dispersos y necrosis epitelial.

Neumonía intersticial aguda

El término *neumonía intersticial aguda* se utiliza para describir una LPA extensa de etiología desconocida que se asocia a una evolución clínica rápidamente progresiva. En ocasiones se conoce como LPA-DAD idiopática. Se trata de un trastorno poco frecuente que se presenta con una edad media de 59 años, sin predilección por uno u otro sexo. Los pacientes acuden con insuficiencia respiratoria aguda, a menudo después de una enfermedad de menos de 3 semanas de evolución similar a una infección de las vías respiratorias altas. Las características radiográficas y anatomopatológicas son idénticas a las de la fase organizada de la LPA. La mortalidad oscila entre el 33 y el 74%, produciéndose la mayoría de las muertes en 1 o 2 meses. En los supervivientes se presentan recaídas y enfermedad intersticial crónica.

Enfermedades pulmonares obstructivas y restrictivas

Las enfermedades pulmonares obstructivas (de las vías respiratorias) se caracterizan por el aumento de la resistencia al flujo aéreo como consecuencia de la obstrucción parcial o completa a cualquier nivel, desde la tráquea y los bronquios principales hasta los bronquíolos terminales y respiratorios. Esta fisiopatología contrasta con la de las enfermedades restrictivas, que se caracterizan por la reducción de la expansión del parénquima pulmonar y una capacidad pulmonar total disminuida. La distinción entre ambas enfermedades pulmonares crónicas difusas no infecciosas se basa, principalmente, en las pruebas de la función pulmonar. En presencia de trastornos obstructivos difusos, estas pruebas demuestran el descenso de las tasas máximas de flujo aéreo durante la espiración forzada, expresadas habitualmente como el volumen espiratorio máximo en el primer segundo de la espiración forzada (FEV_1) dividido por la capacidad vital forzada (CVF). Un cociente FEV_1/CVF inferior a 0,7 indica normalmente la presencia de una obstrucción de vías respiratorias. La obstrucción del flujo aéreo espiratorio puede deberse a varias afecciones (tabla 15-3), que, desde un punto de vista teórico, se distinguen por modificaciones anatomopatológicas diferenciadas y por diferentes mecanismos causantes de la obstrucción al flujo aéreo. Pero, como veremos más adelante, no siempre es posible establecer estas distinciones con claridad. Por el contrario, las enfermedades restrictivas se asocian al descenso proporcional tanto de la capacidad vital como del FEV_1, por lo que su cociente FEV_1/CVF se mantiene normal. Los defectos restrictivos se presentan en dos grupos generales de afecciones: 1) *trastornos que afectan a la pared torácica* (p. ej., obesidad grave, enfermedades pleurales, cifoescoliosis y enfermedades neuromusculares como la poliomielitis), y 2) *enfermedades crónicas intersticiales e infiltrantes,* como la neumoconiosis y la fibrosis intersticial.

Enfermedades pulmonares obstructivas

Las enfermedades pulmonares obstructivas más frecuentes son el enfisema, la bronquitis crónica, el asma y las bronquiectasias, cada una de las cuales muestra unas características histopatológicas y clínicas distintivas (v. tabla 15-3). El enfisema y la bronquitis crónica se agrupan a menudo en

Tabla 15-3 Trastornos asociados a la obstrucción del flujo aéreo: espectro de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica

Término clínico	Localización anatómica	Modificaciones anatomopatológicas principales	Etiología	Signos/síntomas
Bronquitis crónica	Bronquio	Hiperplasia de glándulas mucosas, hipersecreción	Humo del tabaco, contaminantes atmosféricos	Tos, producción de esputo
Bronquiectasias	Bronquio	Dilatación y cicatrización de vías respiratorias	Infecciones persistentes o graves	Tos, esputo purulento, fiebre
Asma	Bronquio	Hiperplasia del músculo liso, exceso de moco, inflamación	Causas inmunitarias o no definidas	Sibilancias, tos y disnea en los episodios
Enfisema	Ácino	Aumento de tamaño del espacio aéreo; destrucción de la pared	Humo del tabaco	Disnea
Enfermedad de vías respiratorias pequeñas, bronquiolitis*	Bronquíolo	Cicatrización/obliteración inflamatoria	Humo del tabaco, contaminantes atmosféricos, miscelánea	Tos, disnea

*Puede verse en cualquier forma de enfermedad pulmonar obstructiva o como un hallazgo aislado.

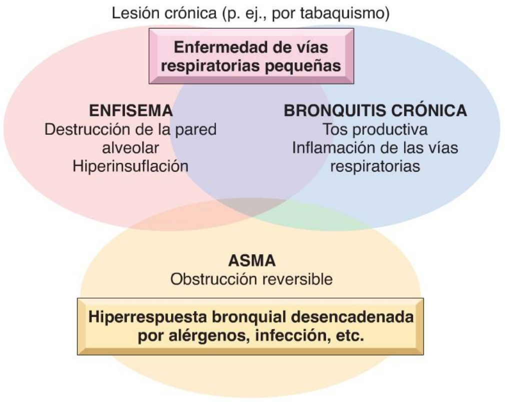


Figura 15-5 Representación esquemática de la superposición entre las enfermedades pulmonares obstructivas crónicas.

el ámbito clínico bajo la denominación *enfermedad pulmonar obstructiva crónica* (EPOC), ya que la mayoría de los pacientes presentan características de ambas entidades como consecuencia, casi con toda certeza, de que comparten el principal factor desencadenante –el consumo de cigarrillos–. Además, se sabe que la enfermedad que afecta a las vías respiratorias pequeñas, una variante de la bronquiolitis crónica, contribuye a la obstrucción tanto en el enfisema como en la bronquitis crónica. Si bien el asma se distingue de estas dos últimas entidades por la presencia de un broncoespasmo reversible, algunos pacientes que presentan un asma típica en otros aspectos también pueden desarrollar un componente irreversible (fig. 15-5). Por el contrario, algunos pacientes con una EPOC típica en los demás aspectos tienen un componente reversible. En la clínica, es habitual etiquetar a estos pacientes como EPOC/asma.

La EPOC es un problema importante de salud pública. Es la cuarta causa de mortalidad en EE. UU., y está previsto que ocupe el quinto puesto por su carga mundial de enfermedad en 2020. Existe una asociación evidente entre el consumo intenso de cigarrillos y el enfisema, siendo las mujeres y los afroamericanos más sensibles que otros grupos. En torno al 35-50% de los grandes fumadores desarrollan EPOC y, a la inversa, el 80% de los casos de EPOC se deben al tabaquismo. Otros factores de riesgo son los contaminantes ambientales y laborales, la hiperrespuesta de las vías respiratorias y los polimorfismos genéticos.

Sabiendo que existe cierta superposición entre las diversas formas de EPOC, es útil comentar cada una de ellas por separado para resaltar las bases fisiopatológicas de cada causa de obstrucción del flujo aéreo.

Enfisema

El enfisema se caracteriza por el aumento de tamaño irreversible de los espacios aéreos distales al bronquíolo terminal, acompañado de la destrucción de sus paredes sin fibrosis evidente. Recientemente se ha demostrado la presencia de fibrosis de las vías respiratorias pequeñas (distinta de la encontrada en la bronquitis crónica) en pacientes con enfisema; se trata de un factor contribuyente significativo a la obstrucción del flujo aéreo. El enfisema se clasifica según su distribución anatómica dentro del lobulillo. Recuérdese que el lobulillo es un grupo de ácinos, las unidades respiratorias terminales. En función de los segmentos de unidades respiratorias afectadas, el enfisema se clasifica en cuatro tipos importantes: 1) *centroacinar;* 2) *panacinar;* 3) *paraseptal,* e 4) *irregular*. De ellos, solo los dos primeros provocan una obstrucción del flujo aéreo clínicamente significativa (fig. 15-6). El enfisema centroacinar es la forma más frecuente y representa más del 95% de los casos clínicamente significativos.

- ***Enfisema centroacinar (centrolobulillar).*** En este tipo de enfisema se ve afectada la parte central o proximal de los ácinos, formada por bronquíolos respiratorios, mientras que los alvéolos distales están conservados (v. figs. 15-6*B* y 15-7*A*). Por tanto, existen espacios aéreos enfisematosos y normales dentro del mismo ácino y del mismo lobulillo. Las lesiones son más frecuentes y, normalmente, más importantes en los lóbulos superiores, en particular en los segmentos apicales. Es frecuente encontrar inflamación que rodea los bronquios y bronquíolos. En el enfisema centroacinar grave también puede estar afectado el ácino distal, lo que dificulta la distinción con el enfisema panacinar. El enfisema centroacinar se presenta predominantemente en grandes fumadores, a menudo asociado a bronquitis crónica (EPOC).
- ***Enfisema panacinar (panlobulillar).*** En este tipo, los ácinos están aumentados de tamaño, uniformemente desde el nivel del bronquíolo respiratorio hasta los alvéolos terminales ciegos (v. figs. 15-6*C* y 15-7*B*). El prefijo «pan» se refiere al ácino completo, no a todo el pulmón. Al contrario que el enfisema centroacinar, el enfisema panacinar tiende a presentarse con mayor frecuencia en las zonas inferiores y en los bordes anteriores del pulmón, y habitualmente es más intenso en las bases. Este tipo de enfisema se asocia a la *deficiencia de* α_1*-antitripsina* (v. capítulo 17).
- ***Enfisema acinar distal (paraseptal).*** En este tipo, se ve afectada predominantemente la parte distal, mientras que la porción proximal del ácino es normal. El enfisema es más

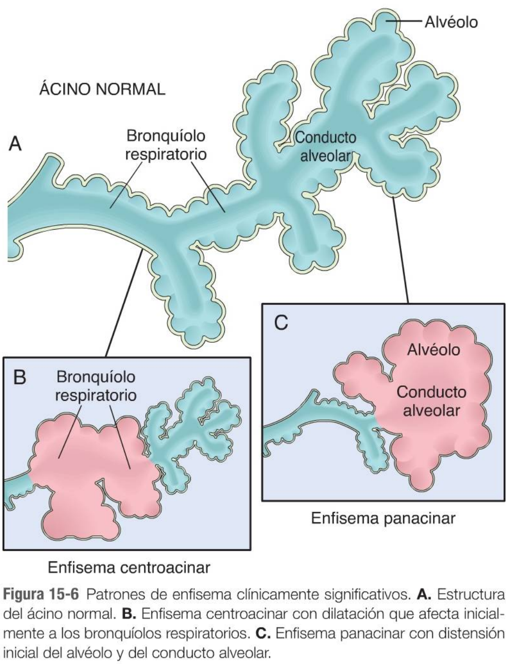


Figura 15-6 Patrones de enfisema clínicamente significativos. **A.** Estructura del ácino normal. **B.** Enfisema centroacinar con dilatación que afecta inicialmente a los bronquíolos respiratorios. **C.** Enfisema panacinar con distensión inicial del alvéolo y del conducto alveolar.

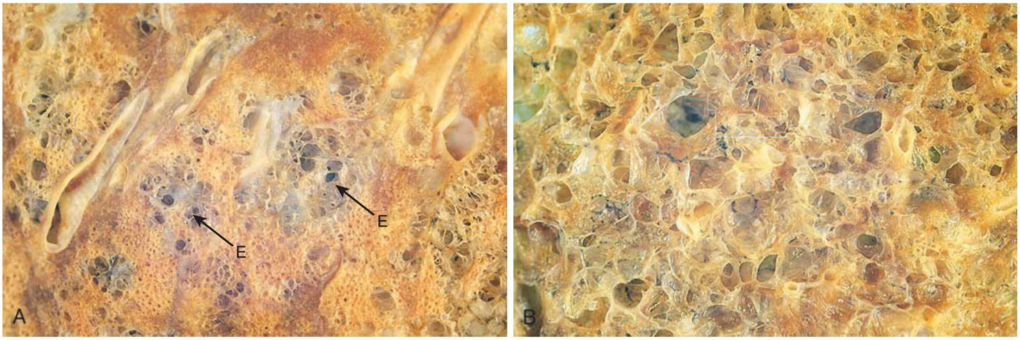


Figura 15-7 **A.** Enfisema centroacinar. Las zonas centrales muestran un intenso daño enfisematoso (E) rodeado por espacios alveolares relativamente conservados. **B.** Enfisema panacinar que afecta a todo el lobulillo pulmonar.

llamativo en las zonas adyacentes a la pleura, seguidas de los tabiques de tejido conjuntivo del lobulillo y los márgenes de los lobulillos. Se presenta adyacente a zonas de fibrosis, cicatrización o atelectasias y normalmente es más intenso en la mitad superior de los pulmones. Los signos característicos son múltiples espacios aéreos continuos y aumentados de tamaño, que miden desde menos de 0,5 cm a más de 2 cm de diámetro, formando en ocasiones estructuras a modo de quistes. Este tipo de enfisema subyace a muchos casos de neumotórax espontáneo en adultos jóvenes.

- ***Aumento de tamaño del espacio aéreo con fibrosis (enfisema irregular).*** El enfisema irregular, así llamado por la afectación irregular del ácino, se asocia casi invariablemente a cicatrización. En la mayoría de los casos se presenta en focos pequeños y carece de significación clínica.

Patogenia. El humo inhalado de los cigarrillos y de otras partículas tóxicas provoca daños e inflamación que desembocan en la destrucción del parénquima (enfisema) y enfermedad de las vías respiratorias (bronquiolitis y bronquitis crónica). Los factores que influyen en el desarrollo del enfisema son los siguientes (fig. 15-8):

- *Mediadores de la inflamación y leucocitos.* Se ha demostrado la elevación de una amplia variedad de mediadores en las zonas afectadas (como el leucotrieno B_4, IL-8, TNF y otros). Estos mediadores se liberan desde las células epiteliales y macrófagos residentes y atraen a células proinflamatorias circulantes (factores quimiotácticos), amplifican el proceso inflamatorio (citocinas proinflamatorias) e inducen modificaciones estructurales (factores de crecimiento).
- *Desequilibrio proteasa-antiproteasa.* Desde las células inflamatorias y las células epiteliales se liberan varias proteasas que degradan los componentes del tejido conjuntivo. En los pacientes que desarrollan enfisema se aprecia una deficiencia relativa de antiproteasas protectoras que, en algunos casos, tiene una base genética (que se comenta con más detalle más adelante).
- *Estrés oxidativo.* Las sustancias que contiene el humo del tabaco, el daño alveolar y las células inflamatorias producen oxidantes que aumentan el daño tisular y la inflamación. La función de los oxidantes se confirma en modelos de ratón en los que se inactiva el gen *NRF2,* que codifica un factor de transcripción que actúa como sensor de los agentes oxidantes en células epiteliales alveolares y en muchos otros tipos de células. Los oxidantes intracelulares activan el gen *NRF2,* que estimula a su vez la expresión de múltiples genes que protegen a las células del daño oxidativo. Los ratones sin *NRF2* son mucho más sensibles al humo del tabaco que los ratones normales, y las variantes del gen *NRF2,* los genes reguladores de *NRF2* y los genes objetivo del *NRF2* se asocian a la enfermedad pulmonar relacionada con el tabaquismo en el ser humano.
- *Infección.* Si bien no parece que la infección participe en el inicio de la destrucción tisular, las infecciones bacterianas o víricas pueden exacerbar la inflamación asociada y la bronquitis crónica.

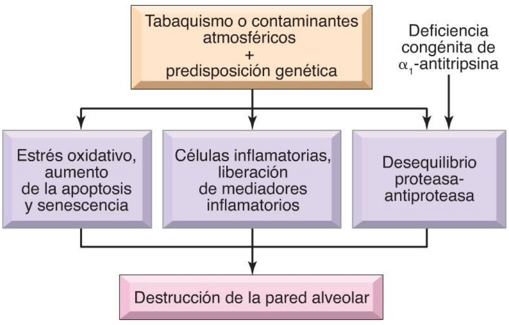


Figura 15-8 Patogenia del enfisema. Consúltense los detalles en el texto.

La idea de que las proteasas son importantes se basa en parte en la observación de que los pacientes que tienen una carencia genética de la antiproteasa α_1-antitripsina tienen una tendencia muy importante a desarrollar enfisema pulmonar, que se complica por el tabaquismo. En torno al 1% de todos los pacientes con enfisema tienen este defecto. La α_1-antitripsina, que normalmente está presente en el suero, los líquidos tisulares y los macrófagos, es un inhibidor importante de las proteasas (en particular, de la elastasa) segregadas por los neutrófilos durante la inflamación. La α_1-antitripsina se codifica en el lugar del inhibidor de la proteinasa *(Pi)* del cromosoma 14. El *locus Pi* es polimorfo y aproximadamente el 0,012% de la población estadounidense es homocigótica para el alelo *Z*, un genotipo que se asocia a un descenso importante de las concentraciones séricas de α_1-antitripsina. Más del 80% de esas personas desarrolla enfisema panacinar sintomático, que se presenta en edades más tempranas y con mayor gravedad si el sujeto fuma. Se ha propuesto que cualquier lesión (p. ej., la inducida

por el tabaquismo) que aumente la activación y la llegada de neutrófilos a los pulmones provoca la liberación local de proteasas, lo cual, en ausencia de la actividad de α_1- antitripsina, da lugar a la digestión excesiva del tejido elástico y al enfisema.

Hay otras variantes genéticas que se han relacionado con el riesgo de enfisema. Entre ellas, hay algunas asociadas al receptor nicotínico de acetilcolina, que parecen influir en la adicción al tabaco y, por tanto, el comportamiento de los fumadores. No resulta sorprendente que esas mismas variantes estén relacionadas también con el riesgo de cáncer de pulmón, resaltando la importancia del tabaquismo en ambas enfermedades.

Varios factores contribuyen a la obstrucción de las vías respiratorias en el enfisema. En condiciones normales, las vías respiratorias pequeñas se mantienen abiertas gracias a la retracción elástica del parénquima pulmonar, y la pérdida del tejido elástico en las paredes de los alvéolos que rodean los bronquíolos respiratorios reduce la tracción radial y, en consecuencia, hace que los bronquíolos respiratorios se colapsen durante la espiración. Este efecto provoca la obstrucción funcional al flujo aéreo a pesar de la ausencia de una obstrucción mecánica. Además, incluso los fumadores jóvenes presentan a menudo inflamación de las vías respiratorias asociada a las siguientes modificaciones:

- Hiperplasia de células caliciformes, con moco que obstruye la luz.
- Infiltrados inflamatorios en las paredes bronquiales, que contienen neutrófilos, macrófagos, linfocitos B (que a veces forman folículos) y linfocitos T.
- Engrosamiento de la pared bronquiolar debido a la hipertrofia del músculo liso y a la fibrosis peribronquial.

Juntas, estas modificaciones estrechan la luz bronquiolar y contribuyen a la obstrucción de las vías respiratorias.

MORFOLOGÍA

El enfisema avanzado da lugar a pulmones voluminosos que a menudo cubren el corazón y lo ocultan cuando se abre la pared anterior del tórax. En general, los dos tercios superiores de los pulmones presentan la afectación más grave. Las burbujas, o bullas, apicales grandes son más características del enfisema irregular secundario a la cicatrización y del enfisema acinar distal. Los alvéolos grandes pueden verse con facilidad en la superficie de corte de los pulmones fijados (v. fig. 15-7).

Microscópicamente, los alvéolos anormalmente grandes están separados por tabiques finos con fibrosis centroacinar solo focal. Se aprecia la pérdida de las inserciones de los alvéolos en la pared externa de las vías respiratorias pequeñas. Los poros de Kohn son tan grandes que los tabiques parecen estar flotando o protruyendo hacia los espacios alveolares y muestran forma de palillo de tambor. La vasoconstricción prolongada provoca hipertensión arterial pulmonar. La superficie del lecho capilar disminuye a medida que se destruyen las paredes alveolares. Con la enfermedad avanzada se encuentran espacios aéreos aún más grandes y anómalos, posiblemente con bullas o burbujas que, a menudo, deforman y comprimen los bronquíolos respiratorios y la vasculatura del pulmón. Los cambios inflamatorios que sufren las vías respiratorias pequeñas se han descrito anteriormente.

Evolución clínica. Los síntomas no aparecen hasta que se daña al menos un tercio del parénquima pulmonar funcionante. La *disnea* aparece en primer lugar: empieza insidiosamente pero avanza sin detenerse. En algunos pacientes, la tos o las sibilancias son el motivo de consulta principal, y el cuadro se confunde fácilmente con el asma. La tos y la expectoración son muy variables y dependen del grado de bronquitis asociada. La *pérdida de peso* es frecuente y puede ser tan importante que hace sospechar la existencia de un cáncer oculto. Clásicamente, el paciente con enfisema grave presenta un tórax en barril y disnea, con una espiración claramente prolongada, se sienta hacia delante en una postura excesivamente encorvada y respira con los labios fruncidos. El *deterioro del flujo aéreo espiratorio,* que se mide mejor en la espirometría, es la clave del diagnóstico.

Tabla 15-4 Enfisema y bronquitis crónica

	Bronquitis predominante	Enfisema predominante
Edad (años)	40-45	50-75
Disnea	Leve; tardía	Intensa; temprana
Tos	Temprana; esputo abundante	Tardía; esputo escaso
Infecciones	Frecuentes	Ocasionales
Insuficiencia respiratoria	Repetida	Terminal
Corazón pulmonar	Frecuente	Poco frecuente; terminal
Resistencia de las vías respiratorias	Aumentada	Normal o ligeramente aumentada
Retracción elástica	Normal	Baja
Radiografía de tórax	Vasos prominentes; corazón grande	Hiperinsuflación; corazón pequeño
Aspecto	Abotargado azul	Soplador rosado

En personas con enfisema grave, la tos es a menudo leve, la sobredistensión es importante, la capacidad de difusión es baja y la gasometría es relativamente normal en reposo. Estos pacientes ventilan en exceso y se mantienen bien oxigenados, por lo que han recibido el nombre, algo vergonzante, de *sopladores rosados* (tabla 15-4). El desarrollo del corazón pulmonar y, finalmente, de la insuficiencia cardíaca congestiva, en relación con la hipertensión pulmonar secundaria, se asocia a un mal pronóstico. La muerte de la mayoría de los pacientes con enfisema se debe a: 1) enfermedad de las arterias coronarias; 2) insuficiencia respiratoria; 3) insuficiencia cardíaca derecha, o 4) colapso masivo de los pulmones secundario a neumotórax. Las opciones de tratamiento incluyen el abandono del tabaquismo, la oxigenoterapia, los broncodilatadores de acción prolongada con corticoesteroides inhalados, la fisioterapia y, en casos seleccionados, cirugía de reducción del volumen pulmonar y trasplante de pulmón. Se está evaluando el tratamiento de reposición de α_1-AT.

CONCEPTOS CLAVE

Enfisema

- El enfisema es una enfermedad obstructiva crónica de las vías respiratorias que se caracteriza por el aumento del tamaño permanente de los espacios aéreos distales a los bronquíolos terminales. Es un componente de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), junto con la bronquitis crónica.
- Los subtipos son el centroacinar (el más frecuente, relacionado con el tabaquismo), el panacinar (que se ve en la carencia de α_1-antitripsina), el acinar distal y el irregular.
- El tabaquismo y los contaminantes inhalados provocan acumulaciones continuas de células inflamatorias que liberan elastasas y oxidantes, que destruyen las paredes alveolares.
- La mayoría de los pacientes con enfisema también tienen un cierto grado de bronquitis crónica, algo que cabe esperar, porque el consumo de cigarrillos es un factor de riesgo subyacente de ambas afecciones.

Otras formas de enfisema

A continuación se mencionan algunas dolencias a las que se aplica el término *enfisema* porque se asocian a hiperinsuflación pulmonar o cambios enfisematosos focales.

- ***Hiperinsuflación compensadora.*** Este término se utiliza en ocasiones para designar la dilatación de los alvéolos en respuesta a la pérdida de sustancia pulmonar en otro lugar. El mejor ejemplo es la hiperexpansión del parénquima pulmonar residual después de la extirpación quirúrgica de un pulmón o un lóbulo pulmonar enfermos.
- ***Hiperinsuflación obstructiva.*** En esta afección, el pulmón se expande porque hay aire atrapado en su interior. Una causa frecuente es la obstrucción subtotal de las vías respiratorias por un tumor o un cuerpo extraño. Otro ejemplo es la *hiperinsuflación lobular congénita* en lactantes, que probablemente es consecuencia de la hipoplasia del cartílago bronquial y que, en ocasiones, se asocia a otras anomalías congénitas cardíacas y pulmonares. La hiperinsuflación se produce en caso de lesiones obstructivas porque: 1) un agente obstructivo actúa como una válvula de bola, que permite entrar el aire en inspiración a la vez que impide su salida en espiración, o 2) porque el aire llega detrás de la obstrucción mediante *colaterales.* Esas colaterales constan de *poros de Kohn* y otras conexiones bronquioloalveolares accesorias directas (los *canales de Lambert*). La hiperinsuflación obstructiva es una urgencia potencialmente mortal, ya que la porción afectada se distiende lo suficiente como para comprimir el pulmón residual.
- ***Enfisema bulloso.*** Se trata de un término descriptivo para las grandes burbujas o bullas (espacios mayores de 1 cm de diámetro en estado distendido) subpleurales que pueden presentarse en cualquier forma de enfisema (fig. 15-9). Estas formas acentuadas localizadas del enfisema se producen cerca del vértice, en ocasiones cerca de una antigua cicatriz de tuberculosis. La rotura de las bullas puede dar lugar a un neumotórax.
- ***Enfisema intersticial***. La entrada de aire en el estroma del tejido conjuntivo del pulmón, mediastino o tejido subcutáneo produce *enfisema intersticial.* En la mayoría de los casos, los desgarros alveolares del enfisema pulmonar constituyen la puerta de entrada del aire en el estroma de pulmón, aunque raras veces las heridas del tórax, que permiten la entrada de aire, o las fracturas costales, que puncionan el tejido pulmonar, subyacen en este trastorno. Los desgarros alveolares se deben a incrementos rápidos de la presión dentro de los sacos alveolares, como sucede cuando se combinan tos y obstrucción bronquiolar. Los niños prematuros que reciben respiración con presión positiva y los adultos con respiración artificial son los que presentan el mayor riesgo.

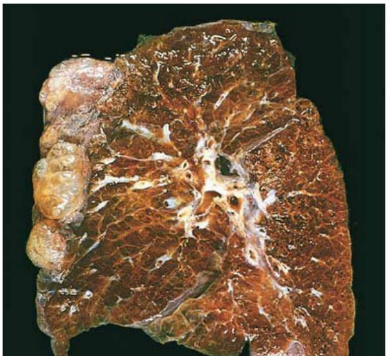


Figura 15-9 Enfisema bulloso. Obsérvense las grandes bullas subpleurales *(parte superior izquierda).*

Bronquitis crónica

La bronquitis crónica se define en la clínica como tos persistente con producción de esputo durante al menos 3 meses en 2 años consecutivos, en ausencia de cualquier otra causa identificable. Frecuente en fumadores habituales y en personas que respiran el aire contaminado de las ciudades, la bronquitis crónica es uno de los extremos del espectro de la EPOC. El enfisema está en el otro extremo. La mayoría de los pacientes se sitúa en algún punto intermedio y presenta características de ambas afecciones. Cuando la bronquitis crónica persiste durante años, puede acelerar el deterioro de la función pulmonar, provoca corazón pulmonar e insuficiencia cardíaca, o provoca metaplasia y displasia atípicas del epitelio respiratorio, proporcionando un terreno rico para la transformación cancerosa.

Patogenia. El factor principal o iniciador de la génesis de la bronquitis crónica es la exposición a sustancias inhaladas que son nocivas o irritantes, como el humo del tabaco (el 90% de los pacientes son fumadores) y el polvo de cereales, algodón y sílice.

- *Hipersecreción de moco.* La primera característica de la bronquitis crónica es la hipersecreción de moco en las vías respiratorias grandes, asociada a la hipertrofia de las glándulas submucosas en la tráquea y los bronquios. No se conoce con detalle la base de la hipersecreción de moco, pero parece implicar a mediadores inflamatorios, como la histamina y la IL-13. Con el tiempo, también se produce un importante incremento de las células caliciformes en las vías respiratorias pequeñas –bronquios pequeños y bronquíolos, menores de 2-3 mm de diámetro–, con la consiguiente producción excesiva de moco, que contribuye a su vez a la obstrucción de las vías respiratorias. Se cree que tanto la hipertrofia de las glándulas submucosas como el incremento de las células caliciformes son reacciones protectoras frente al humo del tabaco o a otros contaminantes (p. ej., del dióxido de azufre y del dióxido de nitrógeno).
- *Inflamación.* Los inhaladores que inducen bronquitis crónica provocan un daño celular que causa respuestas inflamatorias agudas y crónicas en las que están implicados los neutrófilos, los linfocitos y los macrófagos. La inflamación de larga evolución y la fibrosis acompañante que afectan a vías respiratorias pequeñas también pueden provocar la obstrucción crónica de las vías respiratorias. Esta característica es parecida a la descrita anteriormente al hablar del enfisema y es un denominador común de la EPOC.
- *Infección.* La infección no inicia la bronquitis crónica, pero parece ser importante para mantenerla, y puede ser fundamental para producir exacerbaciones agudas.

El humo de los cigarrillos predispone a la bronquitis crónica de varias formas. No solo daña las células que recubren las vías respiratorias, provocando inflamación crónica, sino que tam-

bién interfiere en la acción ciliar del epitelio respiratorio, impide la eliminación del moco y aumenta el riesgo de infección.

MORFOLOGÍA

Macroscópicamente, existe hiperemia, tumefacción y edema de las mucosas, acompañados con frecuencia por secreciones mucinosas o mucopurulentas excesivas. En ocasiones, los bronquios y bronquíolos están llenos de cilindros densos de secreciones y pus. Las características principales son inflamación crónica leve de las vías respiratorias (predominantemente, linfocitos) y aumento de tamaño de las glándulas secretoras de moco en la tráquea y los bronquios. Aunque la cifra de células caliciformes aumenta ligeramente, **el cambio más importante se refiere al tamaño de las glándulas mucosas (hiperplasia).** Este incremento puede evaluarse por la relación entre el grosor de la capa mucosa de glándulas y el grosor de la pared que separa el epitelio y el cartílago **(índice de Reid).** El índice de Reid (normalmente, 0,4) aumenta en la bronquitis crónica de forma proporcional a la intensidad y a la duración de la enfermedad. El epitelio bronquial puede mostrar metaplasia y displasia escamosas. Existe un estrechamiento importante de los bronquíolos, causado por el taponamiento por el moco, la inflamación y la fibrosis. En los casos más graves, puede haber obliteración de la luz debido a la fibrosis **(bronquiolitis obliterante).**

Características clínicas. El síntoma cardinal de la bronquitis crónica es una tos productiva persistente con esputo escaso. Durante muchos años no se presenta ningún otro deterioro funcional respiratorio, pero finalmente se desarrolla disnea de esfuerzo. Con el paso del tiempo, y normalmente cuando se continúa fumando, pueden aparecer otros elementos de la EPOC como la hipercapnia, la hipoxemia y una ligera cianosis *(«sopladores azules»).* La distinción entre la bronquitis crónica pura y la asociada al enfisema puede hacerse en el caso clásico (v. tabla 15-4), pero, como ya hemos comentado, muchos pacientes con EPOC presentan ambas afecciones. La bronquitis crónica grave de larga evolución conduce a corazón pulmonar e insuficiencia cardíaca. También puede sobrevenir la muerte a consecuencia del deterioro progresivo de la función respiratoria como consecuencia de las infecciones agudas superpuestas.

CONCEPTOS CLAVE

Bronquitis crónica

- La bronquitis crónica se define como tos productiva persistente durante al menos 3 meses consecutivos en al menos 2 años consecutivos.
- El consumo de cigarrillos es el factor de riesgo más importante. También contribuyen los contaminantes atmosféricos.
- Las características histopatológicas dominantes son la hipersecreción de moco y la inflamación persistente.
- La exploración histológica demuestra el aumento de las glándulas secretoras de moco, la hiperplasia de las células caliciformes, la inflamación crónica y la fibrosis de la pared bronquiolar.

Asma

El asma es un trastorno crónico de las vías respiratorias de conducción habitualmente causado por una reacción inmunitaria y caracterizado por una broncoconstricción episódica importante debida al aumento de la sensibilidad de las vías respiratorias ante diversos estímulos, inflamación de las paredes bronquiales y aumento de la secreción de moco. La enfermedad se manifiesta por episodios repetidos de sibilancias, sensación de falta de aire, opresión torácica y tos, en particular por la noche y/o a primera hora de la mañana. Esos síntomas se asocian habitualmente a broncoconstricción extensa pero de grado variable y limitación del flujo aéreo, que es como mínimo parcialmente reversible, espontáneamente o con tratamiento. Algunos de los estímulos desencadenan ataques en los pacientes, mientras que tendrían pocos o ningún efecto en personas con vías respiratorias normales. Más raras veces se presenta una crisis que no remite, conocida como asma aguda grave (anteriormente, *estado asmático*), que puede ser mortal. Normalmente, estos pacientes tienen una historia prolongada de asma. Entre las crisis, los pacientes pueden estar prácticamente asintomáticos. La incidencia de asma ha aumentado significativamente en el mundo occidental en los últimos 40-50 años, aunque en estos momentos parece haber alcanzado una meseta. Y, aunque el tratamiento del asma ha mejorado mucho, su prevalencia sigue aumentando en países de nivel socioeconómico bajo y medio, así como en algunos grupos étnicos en los que antes era baja.

El asma puede clasificarse como *atópica* (indicios de sensibilización a un alérgeno y activación inmunitaria, a menudo en un paciente con rinitis alérgica o eccema) o *no atópica* (sin signos de sensibilización al alérgeno). En ambos casos, los desencadenantes de los episodios de broncoespasmo son variados, como infecciones respiratorias (especialmente, víricas), exposición a agentes irritantes (p. ej., tabaco o humo), aire frío, estrés y ejercicio. Según algunos indicios, es clínicamente útil clasificar el asma de acuerdo a sus características clínicas y la biología subyacente. Un ejemplo es el asma alérgica de inicio temprano asociada a inflamación T_H2 provocada por linfocitos T, una característica que se observa en la mitad de los pacientes. Esta forma de asma responde bien a los corticoesteroides. Actualmente, no hay acuerdo sobre las definiciones y los criterios diagnósticos. El asma también puede clasificarse de acuerdo con los agentes o los acontecimientos que desencadenan la broncoconstricción. En ese caso, el asma se define como estacional, inducida por el ejercicio, medicamentosa (p. ej., por ácido acetilsalicílico) y ocupacional, y bronquitis asmática en fumadores.

Asma atópica. Este es el tipo más frecuente de asma, un **ejemplo clásico de reacción de hipersensibilidad mediada por IgE (tipo I),** que se comenta con más detalle en el capítulo 6. La enfermedad comienza habitualmente en la infancia y se desencadena por alérgenos ambientales, como polvo, polen, cucarachas, epitelios de animales y alimentos. Todos ellos actúan principalmente en sinergia con otros cofactores ambientales proinflamatorios, en especial infecciones respiratorias víricas. Es frecuente encontrar antecedentes familiares de asma, y la prueba cutánea con el antígeno agresor en esos pacientes provoca una reacción con habones y eritema cutáneo. El asma atópica también puede diagnosticarse por las concentraciones séricas elevadas de IgE sérica total o por los signos de sensibilización al alérgeno en las pruebas con radioalergosorbente sérico (que se conocen como RAST), que detecta la presencia de anticuerpos IgE que son específicos de cada alérgeno.

Asma no atópica. Las personas con asma no atópica no tienen signos de sensibilización al alérgeno, y los resultados de las pruebas cutáneas son habitualmente negativos. Los antecedentes familiares de asma son menos frecuentes. Las infecciones respiratorias víricas (p. ej., rinovirus, parainfluenza y virus respiratorio sincitial) son desencadenantes frecuentes. En algunos casos, los contaminantes aéreos inhalados, como el humo del tabaco, el dióxido de azufre, el ozono y el dióxido

de nitrógeno, también contribuyen a la inflamación y la hiperreactividad crónica de las vías respiratorias. Como ya se ha mencionado, en algunos casos las crisis son desencadenadas por acontecimientos aparentemente inocuos, como la exposición al frío e incluso el ejercicio.

Asma medicamentosa. Hay varios fármacos que pueden provocar asma. El *asma sensible al ácido acetilsalicílico* es un tipo poco frecuente que se presenta en personas con rinitis de repetición y pólipos nasales. Estas personas son sumamente sensibles a dosis pequeñas de ácido acetilsalicílico y otros antiinflamatorios no esteroideos, y presentan no solo crisis de asma, sino también urticaria. El ácido acetilsalicílico (y otros antiinflamatorios no esteroideos) desencadena el asma en estos pacientes al inhibir la vía de la ciclooxigenasa del ácido araquidónico, provocando un descenso rápido de la prostaglandina E_2. Normalmente, la prostaglandina E_2 inhibe enzimas que generan mediadores proinflamatorios como los leucotrienos B_4, C_4, D_4 y E_4, que parecen tener un papel central en el asma inducida por ácido acetilsalicílico.

Asma ocupacional. Esta forma de asma puede activarse por humos (resinas epoxi o plásticos), polvos orgánicos y químicos (madera, algodón o platino), gases (tolueno) u otros productos químicos (formaldehído, productos que contienen penicilina). Para inducir las crisis, que se presentan normalmente después de exposiciones repetidas, se necesitan solo cantidades ínfimas de los productos químicos. Los mecanismos subyacentes varían en función del estímulo; entre ellos están reacciones de tipo I, liberación directa de sustancias broncoconstrictoras y respuestas de hipersensibilidad de origen desconocido.

Patogenia. **El asma atópica se debe a una respuesta T_H2 e IgE en respuesta a alérgenos ambientales en personas genéticamente predispuestas.** La inflamación de las vías respiratorias ocupa el eje central de la fisiopatología de la enfermedad y provoca la disfunción de las vías respiratorias, en parte mediante la liberación de mediadores inflamatorios potentes y en parte mediante la remodelación de la pared de las vías respiratorias. La secreción local de factores de crecimiento aumenta a medida que se agrava la enfermedad, de manera que se induce la hipertrofia de las glándulas mucosas, la proliferación del músculo liso, la angiogenia, la fibrosis y la proliferación nerviosa. Diversas combinaciones de esos procesos explican los diferentes subtipos de asma, su respuesta al tratamiento y su evolución natural a lo largo de la vida de la persona.

La contribución de la respuesta inmunitaria, la genética y el entorno se comenta a continuación de manera independiente, si bien están estrechamente entrelazados.

Respuestas T_H2, IgE e inflamación. **Una anomalía fundamental en el asma es una respuesta T_H2 exagerada frente a antígenos ambientales que serían inocuos en condiciones normales** (fig. 15-10). Las células T_H2 segregan citocinas que favorecen la inflamación y estimulan a los linfocitos B para producir IgE y otros anticuerpos. Estas citocinas son la IL-4, que estimula la producción de IgE, la IL-5, que activa eosinófilos reclutados localmente, y la IL-13, que estimula la secreción de moco en las glándulas submucosas bronquiales y también favorece la producción de IgE por los linfocitos B. Los linfocitos T y las células epiteliales segregan quimiocinas que reclutan más linfocitos T y más eosinófilos, exacerbando de esta forma la reacción. Al igual que en otras reacciones alérgicas (v. capítulo 6), la IgE se une a los receptores Fc en los mastocitos submucosos, y la exposición repetida al alérgeno activa la liberación del contenido de los gránulos de los mastocitos y produce citocinas y otros mediadores, que inducen colectivamente la *reacción de fase temprana (hipersensibilidad inmediata)* y la *reacción de fase tardía.*

La reacción temprana se caracteriza por broncoconstricción, aumento de la producción de moco, grados variables de vasodilatación y aumento de la permeabilidad vascular. La broncoconstricción se pone en marcha por la estimulación directa de los receptores vagales subepiteliales (parasimpáticos) mediante reflejos tanto centrales como locales activados por los mediadores producidos por los mastocitos y otras células que participan en la reacción. La reacción tardía está dominada por el reclutamiento de los leucocitos, principalmente eosinófilos, neutrófilos y más linfocitos T. Aunque las células T_H2 son el tipo de linfocito T dominante implicado en la enfermedad, otros linfocitos T que contribuyen a la inflamación son las células T_H17 (productoras de IL-17), que reclutan neutrófilos.

En la respuesta asmática se han implicado muchos mediadores producidos por los leucocitos y las células epiteliales. La larga lista de «sospechosos» en el asma aguda puede clasificarse según la eficacia clínica de la intervención farmacológica con antagonistas de los mediadores específicos.

- Los mediadores cuya implicación en el broncoespasmo está apoyada claramente por la eficacia de la intervención farmacológica son: 1) *leucotrienos C_4, D_4* y *E_4*, que provocan broncoconstricción prolongada, aumento de la permeabilidad vascular y aumento de la secreción de moco, y 2) *acetilcolina,* liberada desde los nervios parasimpáticos intrapulmonares, que provoca la constricción del músculo liso de las vías respiratorias al estimular directamente los receptores muscarínicos.
- Un segundo grupo incluye los agentes presentes en la «escena del crimen» pero cuya función real en el asma alérgica aguda parece ser relativamente escasa a juzgar por la falta de eficacia de los antagonistas potentes o inhibidores de su síntesis: 1) *histamina,* un potente broncoconstrictor; 2) *prostaglandina D_2*, que provoca broncoconstricción y vasodilatación, y 3) *factor activador de plaquetas,* que provoca agregación plaquetaria y liberación de serotonina de sus gránulos. Estos mediadores aún podrían demostrar su importancia en algunos tipos de asma crónica o no alérgica.
- Por último, un tercer grupo de gran tamaño está formado por aquellos «sospechosos» para los cuales no existen antagonistas o inhibidores específicos, o no han sido estudiados suficientemente hasta la fecha. Hay varios prometedores tramientos en fase de desarrollo que antagonizan las vías de transducción de la señal IL-13/IL-4, incluidos los anticuerpos monoclonales anti-IL-13 y los antagonistas del receptor IL-4. Otros objetivos son la IL-1, el TNF, la IL-6, las quimiocinas (p. ej., eotaxina, también conocida como CCL11), los neuropéptidos, el óxido nítrico, la bradicinina y las endotelinas.

En consecuencia, está claro que hay múltiples mediadores que contribuyen a la respuesta asmática aguda. Además, la composición de esta «sopa de mediadores» puede variar en cada persona o en cada tipo diferente de asma. El reconocimiento de la importancia de las células y mediadores inflamatorios en el asma ha hecho que se conceda mayor importancia a los fármacos antiinflamatorios, como los corticoesteroides, en su tratamiento.

Susceptibilidad genética. **La susceptibilidad al asma atópica es multigénica y se asocia a menudo a una incidencia aumentada de otros trastornos alérgicos, como la rinitis alérgica (fiebre del heno) y eccema.** Los polimorfismos genéticos relacionados con el asma y otros trastornos alérgicos se des-

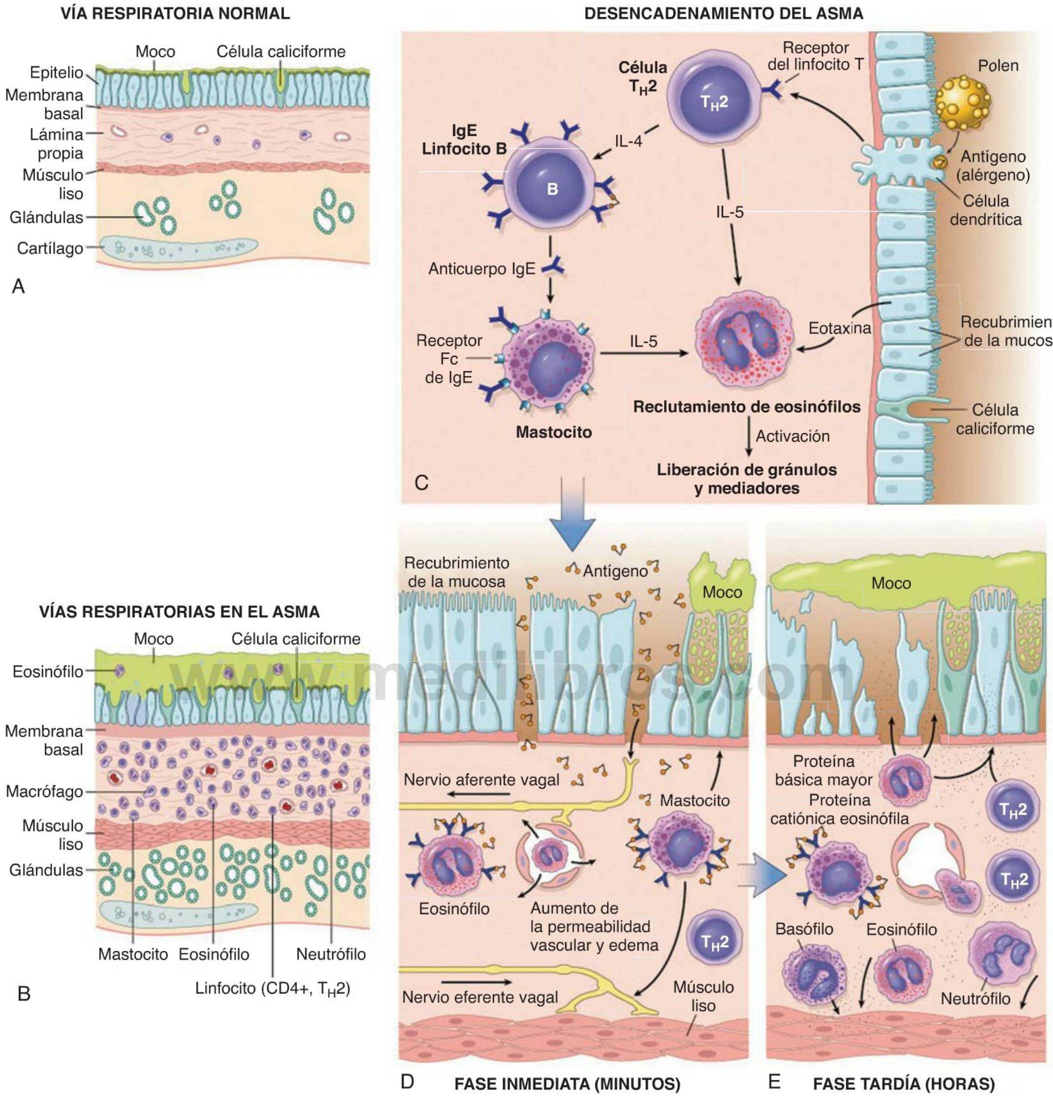


Figura 15-10 **A** y **B.** Comparación entre una vía respiratoria normal y una afectada por asma. Las vías respiratorias del asma se caracterizan por la acumulación de moco en la luz bronquial, secundaria al aumento del número de células caliciformes secretoras de moco en la mucosa, e hipertrofia de las glándulas submucosas, inflamación crónica intensa debida al reclutamiento de los eosinófilos, macrófagos y otras células inflamatorias, membrana basal engrosada e hipertrofia e hiperplasia de las células musculares lisas. **C.** Los alérgenos inhalados (antígeno) provocan una respuesta dominada por células T_H2 que favorece la producción de IgE y el reclutamiento de eosinófilos. **D.** La reexposición al antígeno (Ag) pone en marcha una reacción inmediata por la unión cruzada de la IgE unida a receptores Fc de los mastocitos, inducida por el Ag. Estas células liberan mediadores preformados que, directamente y a través de reflejos neuronales, inducen el broncoespasmo y aumentan la permeabilidad vascular, la producción de moco y el reclutamiento de leucocitos. **E.** Los leucocitos reclutados hasta el lugar de la reacción (neutrófilos, eosinófilos y basófilos; linfocitos y monocitos) liberan más mediadores, que inician la fase tardía del asma. Varios factores liberados desde los eosinófilos (p. ej., proteína básica mayor o proteína catiónica eosinófila) también provocan daños en el epitelio.

cribieron en el capítulo 6. Basta decir aquí que es probable que muchos de ellos influyan en las respuestas inmunitarias y en la reacción inflamatoria posterior. Algunas de las asociaciones más estrechas e interesantes son las siguientes:

- Un *locus* de susceptibilidad de asma está situado en el cromosoma 5q, cerca del grupo de genes que codifica las citocinas IL-3, IL-4, IL-5, IL-9 e IL-13 y el receptor IL-4. Entre los genes de este grupo, los polimorfismos del gen *IL-13*

tienen las asociaciones más estrechas y más coherentes con el asma o la enfermedad alérgica.
- Hay una clase particular de alelos HLA II vinculados a la producción de anticuerpos IgE frente a algunos antígenos, como el polen de ambrosía.
- Los polimorfismos del gen que codifica ADAM33, una metaloproteinasa, pueden estar relacionados con el aumento de la proliferación de las células musculares lisas bronquiales y fibroblastos, contribuyendo con ello a la hiperreactividad bronquial y a la fibrosis subepitelial.
- Las variantes del receptor β_2-adrenérgico se asocian a la hiperrespuesta diferencial de las vías respiratorias *in vivo* y a la respuesta *in vitro* a la estimulación β-agonista.
- Las variantes génicas del receptor de IL-4 se asocian a atopia, IgE sérica total elevada y asma.
- Las variantes de varios miembros de la familia de las quitinasas de mamíferos, las enzimas que escinden la quitina, un polisacárido contenido en muchos parásitos que afectan al hombre y en la pared celular de los hongos, se han asociado al asma. El aumento de las concentraciones séricas y de la expresión de YKL-40 en el pulmón (una glucoproteína de tipo quitinasa expresada y segregada por varias células) se correlaciona con la gravedad de la enfermedad, la remodelación de las vías respiratorias y la disminución de la función pulmonar.

Factores ambientales. **El asma es una enfermedad de las sociedades industrializadas, en las que la mayoría de las personas viven en ciudades.** Esta afirmación parece tener dos explicaciones. En primer lugar, los ambientes industrializados contienen muchos contaminantes aéreos que pueden actuar como alérgenos para iniciar la respuesta T_H2. En segundo lugar, la vida en la ciudad tiende a limitar la exposición de los niños muy pequeños a determinados antígenos, en particular a los antígenos microbianos, y dicha exposición parece proteger a los niños frente al asma y la atopia. Este efecto protector es aún más evidente si la exposición microbiana se produce durante la gestación en el seno materno. La idea de que la exposición microbiana al inicio del desarrollo reduce la incidencia posterior de enfermedades alérgicas (y de algunas enfermedades autoinmunitarias) se conoce como *hipótesis de la higiene.* Aunque no se conocen los mecanismos subyacentes en este efecto protector, ha motivado el desarrollo de estudios de probióticos y de posibles alérgenos que se administran a los niños para disminuir el riesgo de desarrollar alergias más adelante.

Las infecciones no son causa en sí mismas del asma ni desencadenan el asma, pero los niños pequeños con sensibilización a alérgenos aéreos que tienen infecciones víricas de vías respiratorias bajas (rinovirus de tipo C, virus sincitial respiratorio) presentan un riesgo entre 10 y 30 veces mayor de desarrollar asma persistente y/o grave. Hay infecciones, tanto víricas como bacterianas (identificadas en cultivos y con otras técnicas), que se asocian a exacerbaciones agudas de la enfermedad.

Con el tiempo, las crisis repetidas de exposición al alérgeno y de reacciones inmunitarias dan lugar a cambios estructurales en la pared bronquial, lo que se conoce como *«remodelación de las vías respiratorias»*. Estos cambios, que se describen más adelante con mayor detalle, consisten en hipertrofia e hiperplasia del músculo liso bronquial, lesión epitelial, aumento de la vascularización de las vías respiratorias, aumento de la hipertrofia de las glándulas mucosas subepiteliales y depósito de colágeno subepitelial.

MORFOLOGÍA

En los pacientes que mueren por asma grave aguda (estado asmático), los pulmones están distendidos por la hiperinsuflación y contienen áreas pequeñas de atelectasias. El hallazgo macroscópico más llamativo es la oclusión de los bronquios y bronquíolos por tapones de moco firmes y espesos que, a menudo, contienen epitelio desprendido. Un hallazgo característico en las muestras de esputo o de lavado broncoalveolar son las **espirales de Curschmann,** que pueden ser consecuencia de la extrusión de los tapones de moco desde los conductos glandulares mucosos subepiteliales o los bronquíolos. También se encuentran eosinófilos abundantes y **cristales de Charcot-Leyden,** formados estos últimos por una proteína eosinófila llamada galectina 10. Los otros hallazgos histológicos característicos del asma, que se conocen colectivamente como **«remodelación de las vías respiratorias»** (v. fig. 15-10*B* y 15-11), comprenden:

- Engrosamiento de la pared de las vías respiratorias.
- Fibrosis de la membrana subbasal (debido al depósito de colágeno de tipos I y III).
- Aumento de la vascularización.
- Aumento del tamaño de las glándulas submucosas y del número de células caliciformes en las vías respiratorias.
- Hipertrofia y/o hiperplasia del músculo de la pared bronquial.

Aunque la obstrucción aguda al flujo aéreo se atribuye principalmente a la broncoconstricción muscular, al edema agudo y al taponamiento por el moco, la remodelación de las vías respiratorias también puede contribuir a la obstrucción crónica irreversible de las vías respiratorias.

Evolución clínica. Una crisis asmática aguda clásica puede durar varias horas, pero en algunos pacientes los síntomas cardinales de opresión torácica, disnea, sibilancias y tos (con o sin producción de esputo) están presentes constantemente de forma amortiguada. En su forma más grave, el *estado asmático,* el paroxismo persiste durante días e incluso semanas, provocando en ocasiones una obstrucción al flujo aéreo tan importante que se produce cianosis intensa o incluso la muerte.

El diagnóstico se basa en la demostración del aumento de la obstrucción al flujo aéreo (respecto al valor inicial), dificultad espiratoria (espiración prolongada y sibilancias), eosinofilia en sangre periférica y hallazgo de eosinófilos, espirales de Curschmann y cristales de Charcot-Leyden en esputo (en particular en pacientes con asma atópica). En el paciente habitual, que presenta intervalos libres de dificultad respiratoria, la enfermedad es más desalentadora e incapacitante que mortal, y en la mayoría de los casos puede llevar una vida normal. El tratamiento se basa en la intensidad de la enfermedad. Hasta el 50% del asma infantil remite en la adolescencia, pero solo para regresar en la edad adulta en un número importante de pacientes. En los demás casos, se produce un deterioro variable de la función pulmonar inicial.

CONCEPTOS CLAVE

Asma

- El asma se caracteriza por una broncoconstricción reversible causada por la hiperrespuesta de las vías respiratorias a varios estímulos.
- El asma atópica se debe a una reacción inmunitaria mediada por T_H2 e IgE ante alérgenos ambientales y se caracteriza por una fase aguda (inmediata) y una fase tardía. Las citocinas T_H2 IL-4, IL-5 e IL-13 son mediadores importantes. Se está observando que la IL-17 y la IL-9 también son importantes en algunos pacientes con asma.

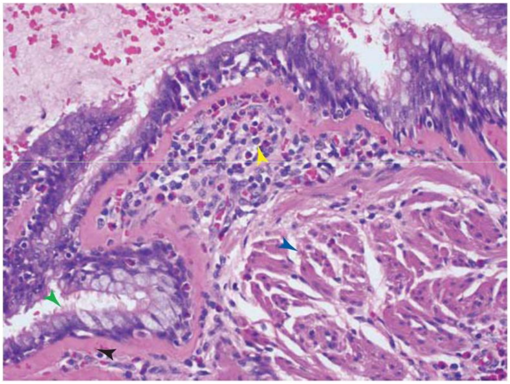


Figura 15-11 Bronquio de un paciente asmático que muestra hiperplasia de las células caliciformes *(punta de flecha verde)*, fibrosis de la membrana subbasal *(punta de flecha negra)*, inflamación eosinófila *(punta de flecha amarilla)* e hipertrofia muscular *(punta de flecha azul)*.

- Los desencadenantes del asma no atópica son menos conocidos, pero entre ellos están las infecciones víricas y la inhalación de contaminantes aéreos, que también pueden desencadenar un asma atópica.
- Los eosinófilos son las células inflamatorias clave en la mayoría de los subtipos de asma. También participan otras células inflamatorias como mastocitos, neutrófilos y linfocitos T.
- La remodelación de las vías respiratorias (fibrosis de la membrana subbasal, hipertrofia de glándulas bronquiales e hiperplasia del músculo liso) añade un componente irreversible a la enfermedad obstructiva.

Bronquiectasias

Las bronquiectasias son un trastorno en el que la destrucción del músculo liso y del tejido elástico por infecciones crónicas necrosantes provoca la dilatación permanente de bronquios y bronquíolos. Las bronquiectasias son ahora poco frecuentes, dado el mejor control de las infecciones pulmonares, pero aún pueden desarrollarse en relación con diversas afecciones como las siguientes:

- *Afecciones congénitas o hereditarias,* como la fibrosis quística, el secuestro intralobular pulmonar, las inmunodeficiencias, el síndrome de discinesia ciliar primaria y el síndrome de Kartagener.
- *Infecciones,* como la neumonía necrosante causada por bacterias, virus u hongos; puede tratarse de un episodio grave aislado o de infecciones repetidas.
- *Obstrucción bronquial,* debida a un tumor, cuerpos extraños o impactación de moco. En cualquier caso, las bronquiectasias se localizan en el segmento pulmonar obstruido.
- Otras afecciones, como la artritis reumatoide, el lupus eritematoso sistémico, la enfermedad inflamatoria intestinal, la EPOC y los trasplantes (rechazo crónico del pulmón y enfermedad de injerto contra anfitrión después del trasplante de médula ósea).
- Entre la cuarta parte y la mitad de los casos son *idiopáticos* y no encontramos las asociaciones que acabamos de mencionar.

Patogenia. La obstrucción y la infección son los componentes principales asociados a las bronquiectasias, y es probable que ambas sean necesarias para el desarrollo de las lesiones floridas. Después de la obstrucción bronquial se produce la alteración de los mecanismos normales de limpieza, provocándose la acumulación de secreciones en la zona distal a la obstrucción con infección e inflamación secundarias. Por el contrario, las infecciones graves de los bronquios provocan inflamación, a menudo con necrosis, fibrosis y, finalmente, dilatación de las vías respiratorias.

Ambos mecanismos pueden detectarse con facilidad en la forma grave de bronquiectasias que se asocia a la fibrosis quística (v. capítulo 10). En esta enfermedad, el defecto principal del transporte de hierro hace que la acción mucociliar sea defectuosa y provoque la obstrucción de las vías respiratorias por secreciones viscosas espesas. De esta forma, se crea el entorno idóneo para el desarrollo de infecciones bacterianas crónicas, que hacen que el daño se extienda a las paredes de las vías respiratorias. Los bronquios se dilatan cada vez más tras la destrucción del músculo liso y del tejido elástico de soporte, a la vez que aumenta la obliteración de los bronquíolos más pequeños como consecuencia de la fibrosis (bronquiolitis obliterante).

En la *discinesia ciliar primaria,* un síndrome autosómico recesivo con una frecuencia de 1 caso cada 15.000 a 40.000 nacimientos, la disfunción ciliar provocada por defectos en las proteínas motoras ciliares (p. ej., mutaciones que afectan a la dineína) contribuye a la retención de las secreciones y a las infecciones de repetición, lo cual, a su vez, provoca bronquiectasias. La función ciliar es necesaria durante el desarrollo para garantizar la rotación adecuada de los órganos en desarrollo en tórax y abdomen. En su ausencia, su ubicación final es una cuestión de azar. Por tanto, aproximadamente la mitad de los pacientes con discinesia ciliar primaria tienen *síndrome de Kartagener,* definido por un *situs inversus* o anomalías parciales de la lateralización asociadas a bronquiectasias y sinusitis. La ausencia de actividad ciliar interfiere en el aclaramiento bacteriano, predispone a la infección sinusal y bronquial, y afecta a la motilidad ciliar durante la embriogenia, provocando el *situs inversus.* Los hombres afectados suelen ser infértiles como consecuencia de anomalías de la motilidad de los espermatozoides.

La *aspergilosis broncopulmonar primaria* se presenta en pacientes con asma y fibrosis quística que experimentan períodos de exacerbación y remisión que desembocan en bronquiectasias proximales y fibrosis pulmonar. Esta afección es consecuencia de una reacción de hipersensibilidad frente al hongo *Aspergillus fumigatus.* La sensibilización a *Aspergillus* en el anfitrión alérgico provoca la activación de los linfocitos T T_H2 colaboradores, que tienen una función clave en el reclutamiento de eosinófilos y otros leucocitos. Típicamente, se encuentran concentraciones séricas elevadas de IgE, anticuerpos séricos frente a *Aspergillus,* inflamación intensa de las vías respiratorias con eosinófilos y formación de tapones de moco, factores todos ellos que tienen una función esencial en la patogenia.

MORFOLOGÍA

Las bronquiectasias afectan habitualmente a los lóbulos inferiores bilateralmente, en particular a las vías respiratorias que siguen trayectos verticales, y son más intensas en los bronquios y bronquíolos más distales. Cuando los tumores o la aspiración de cuerpos extraños provocan bronquiectasias, la afectación puede estar localizada en un solo segmento pulmonar. **Las vías respiratorias están dilatadas, en ocasiones hasta cuatro veces su tamaño normal.** Es característico que los bronquios y los bronquíolos estén tan dilatados que

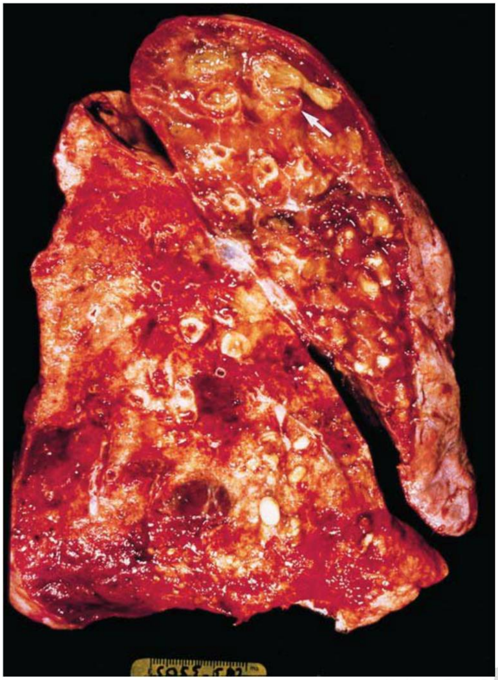


Figura 15-12 Bronquiectasias en un paciente con fibrosis quística que se sometió a un trasplante de pulmón. La superficie de corte del pulmón muestra bronquios periféricos muy dilatados llenos de secreciones mucopurulentas.

puedan seguirse casi hasta las superficies pleurales. Por el contrario, en el pulmón normal no puede seguirse a los bronquíolos a simple vista a una distancia menor de 2 o 3 cm de las superficies pleurales. En la superficie de corte del pulmón, los bronquios dilatados aparecen quísticos y están llenos de secreciones mucopurulentas (fig. 15-12).

Los hallazgos histológicos varían según la actividad y la cronicidad de la enfermedad. En el caso activo más florido se aprecia un exudado inflamatorio intenso agudo y crónico dentro de las paredes de bronquios y bronquíolos, asociado a descamación del epitelio de recubrimiento y a zonas extensas de ulceración. Puede haber seudoestratificación de las células cilíndricas o metaplasia escamosa del epitelio residual. En algunos casos, la necrosis destruye las paredes de bronquios o bronquíolos y forma abscesos pulmonares. En los casos más crónicos se desarrolla fibrosis de las paredes bronquiales y bronquiolares, que provoca grados variables de obliteración subtotal o total de las luces bronquiolares.

En el caso más habitual de bronquiectasias puede encontrarse una gran variedad de bacterias, como estafilococos, estreptococos, neumococos, microorganismos entéricos, bacterias anaerobias y microaerófilas y (en particular en niños) *Haemophilus influenzae* y *Pseudomonas aeruginosa.* En la aspergilosis broncopulmonar alérgica pueden verse algunas hifas micóticas con tinciones especiales dentro del contenido mucoinflamatorio de los bronquios segmentarios dilatados. En estadios finales, el hongo puede infiltrar la pared bronquial.

Evolución clínica. Las bronquiectasias provocan tos intensa y persistente, expectoración fétida, en ocasiones con esputo sanguinolento, disnea y ortopnea en casos graves y, a veces, hemoptisis, que puede ser masiva. Los síntomas son a menudo episódicos y se precipitan en caso de infecciones de vías respiratorias altas o cuando se introduce un agente patógeno nuevo. Los paroxismos de tos son particularmente frecuentes cuando el paciente se levanta por la mañana, ya que el cambio de posición hace que las colecciones de pus y las secreciones drenen hacia los bronquios. La insuficiencia respiratoria obstructiva puede provocar disnea y cianosis intensas. Sin embargo, gracias a las terapias actuales, consistentes en antibióticos más eficaces y fisioterapia, el resultado ha mejorado considerablemente y la esperanza de vida ha aumentado casi al doble. En consecuencia, el corazón pulmonar, los abscesos cerebrales y la amiloidosis son ahora complicaciones de las bronquiectasias menos frecuentes que en el pasado.

Enfermedades intersticiales difusas crónicas (restrictivas)

Los trastornos pulmonares restrictivos se presentan en dos situaciones generales: 1) *enfermedades intersticiales e infiltrantes crónicas,* como neumoconiosis y fibrosis intersticial de etiología desconocida, y 2) *trastornos de la pared torácica* (p. ej., enfermedades neuromusculares como poliomielitis, obesidad importante, enfermedades pleurales y cifoescoliosis), que no se van a comentar aquí.

Las enfermedades pulmonares intersticiales crónicas son un grupo heterogéneo de trastornos que se caracterizan predominantemente por inflamación y fibrosis del intersticio pulmonar. Muchas de las entidades son de etiología y patogenia desconocida, y algunas tienen un componente intraalveolar y otro intersticial. Existe una superposición frecuente en las características histopatológicas entre las diversas afecciones. Estos trastornos son responsables de aproximadamente el 15% de las enfermedades no infecciosas que atienden los neumólogos.

En general, los cambios funcionales clínicos y pulmonares son los de una *enfermedad pulmonar restrictiva.* Los pacientes tienen disnea, taquipnea, crepitantes teleinspiratorios y posible cianosis, sin sibilancias u otros signos de obstrucción de vías respiratorias. Las anomalías funcionales clásicas consisten en reducciones de la capacidad de difusión, del volumen pulmonar y de la distensibilidad pulmonar. Las radiografías de tórax muestran lesiones bilaterales que adoptan la forma de nódulos pequeños, líneas irregulares o *sombras en vidrio esmerilado,* todo lo cual corresponde a las áreas de fibrosis intersticial. Finalmente, pueden presentarse hipertensión pulmonar secundaria e insuficiencia cardíaca derecha asociada al corazón pulmonar. Si bien estas entidades pueden distinguirse entre sí fácilmente en las etapas iniciales, las formas avanzadas son difíciles de diferenciar porque todas provocan cicatrices y destrucción macroscópica del pulmón, que a menudo se conoce como *pulmón terminal* o *pulmón en panal de abejas.* Las enfermedades restrictivas difusas se clasifican en función de su histología y de las características clínicas (tabla 15-5).

Enfermedades fibrosantes

Fibrosis pulmonar idiopática

La fibrosis pulmonar idiopática (FPI) es un síndrome clínicopatológico definido por fibrosis intersticial pulmonar progresiva e insuficiencia respiratoria. En Europa es más habitual la denominación *alveolitis fibrosante criptógena.* La FPI tiene unas características radiológicas, anatomopatológicas y

Tabla 15-5 Categorías principales de la enfermedad pulmonar intersticial crónica

Fibrosante
Neumonía intersticial habitual (fibrosis pulmonar idiopática)
Neumonía intersticial inespecífica
Neumonía en organización criptógena
Asociada a enfermedad del tejido conjuntivo
Neumoconiosis
Reacciones medicamentosas
Neumonitis por radiación
Granulomatosa
Sarcoidosis
Neumonitis por hipersensibilidad
Eosinófila
Relacionada con el tabaquismo
Neumonía intersticial descamativa
Enfermedad pulmonar intersticial asociada a bronquiolitis
Otras
Histiocitosis de células de Langerhans
Proteinosis alveolar pulmonar
Neumonía intersticial linfoide

clínicas propias. El patrón histológico de la fibrosis se conoce como neumonía intersticial habitual (NIH), que a menudo se diagnostica por su aspecto característico en la TC. El patrón de la NIH también puede verse en otras enfermedades, principalmente enfermedades del tejido conjuntivo, neumonía crónica por hipersensibilidad y asbestosis. Estas entidades deben distinguirse de la FPI por sus características clínicas, analíticas e histológicas.

Patogenia. Aunque la causa de la FPI sigue siendo desconocida, parece que la fibrosis afecta a personas con predisposición genética que son propensas a sufrir la reparación aberrante de las lesiones repetidas que sufre la célula epitelial alveolar como consecuencia de exposiciones ambientales (fig. 15-13). Los factores implicados son los siguientes:

- *Factores ambientales.* Entre ellos, el más importante es el consumo de cigarrillos, que multiplica el riesgo de sufrir FPI. La incidencia de la FPI también aumenta en personas expuestas a humos de metales y polvo de madera, o que tienen profesiones como granjeros, peluqueros y canteros. Se ha propuesto que la exposición a agentes irritantes o toxinas medioambientales en cada uno de esos contextos provoca daños recurrentes en la célula epitelial alveolar. Recientemente, también se ha implicado la participación del reflujo gástrico.
- *Factores genéticos.* La inmensa mayoría de las personas fumadoras o expuestas a otros riesgos ambientales relacionados con la FPI no desarrollan el trastorno, lo que indica la existencia de factores adicionales. Entre los sospechosos, las variantes genéticas hereditarias son las más importantes. Un grupo de lesiones genéticas de particular interés son las mutaciones de la línea germinal con pérdida de función en los genes *TERT* y *TERC,* que codifican los componentes de la telomerasa. Como se recordará, la telomerasa es una enzima responsable del mantenimiento de los extremos de los cromosomas (los telómeros) y, por tanto, previene la senescencia celular. Hasta el 15% de las FPI familiares se asocian a defectos en el gen de la telomerasa, y hasta el 25% de los casos esporádicos de FPI se asocian al acortamiento anómalo de la telomerasa en los linfocitos de sangre periférica. Se desconoce la causa de este acortamiento y también si estas personas presentan asimismo acortamiento del telómero en las células epiteliales alveolares. Por otra parte, algunas formas familiares poco frecuentes de FPI se asocian a mutaciones de los genes que codifican componentes del surfactante. Estas mutaciones provocan defectos del plegamiento de las proteínas afectadas, activando la respuesta de proteínas no plegadas en los neumocitos de tipo II. A su vez, parece que este paso hace que los neumocitos sean más sensibles a las agresiones ambientales, potenciando la disfunción y la lesión consecuentes de la célula. Por último, aproximadamente un tercio de los casos de FPI se asocian a una variante genética frecuente que aumenta en gran medida la secreción de MUC5B, una mucina que hace que las células epiteliales alveolares sean sensibles a la lesión o que exagera los acontecimientos posteriores que conducen a la fibrosis.
- *Edad.* La FPI es una enfermedad de personas mayores que pocas veces aparece antes de los 50 años de edad. Se desconoce si esta asociación se debe al acortamiento de los telómeros relacionado con la edad o a otras modificaciones adquiridas también asociadas a la edad.

Es fácil imaginar que algunos de los factores citados pueden combinarse para exacerbar el daño y la senescencia de la

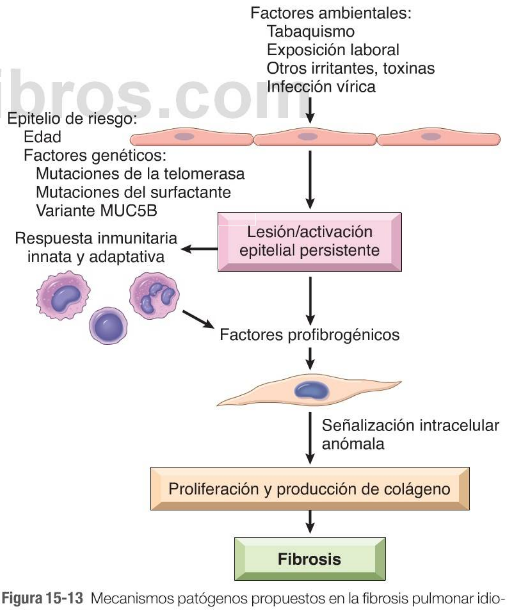


Figura 15-13 Mecanismos patógenos propuestos en la fibrosis pulmonar idiopática. Los factores ambientales que son potencialmente nocivos para el epitelio alveolar interactúan con los factores genéticos o relacionados con el envejecimiento y se asocian al riesgo de provocar una lesión epitelial persistente. Los factores segregados desde el epitelio lesionado/activado activan los fibroblastos intersticiales, posiblemente potenciados por los factores liberados desde las células inmunitarias congénitas y adaptativas producidos en respuesta a las señales de «peligro» emitidas por el epitelio dañado. Hay algunos indicios de que esos fibroblastos activados presentan anomalías que aumentan la señalización a través de la vía PI3K/AKT. Los fibroblastos activados sintetizan y depositan colágeno, con lo que provocan fibrosis intersticial y, en ocasiones, insuficiencia respiratoria.

célula epitelial alveolar, lo cual parece ser el acontecimiento iniciador de la FPI, pero hay que admitir que la patogenia de la FPI es compleja y mal conocida. Por ejemplo, no sabemos con precisión cómo el daño de la célula epitelial alveolar se traduce en fibrosis intersticial. Se ha propuesto un modelo según el cual las células epiteliales lesionadas son el origen de factores profibrogénicos como el TGF-β, mientras que otro modelo (no siendo ambos mutuamente excluyentes) propone que las células inmunitarias innatas y adaptativas producen estos factores como parte de la respuesta del anfitrión al daño celular epitelial. En otro trabajo se han descrito anomalías en los fibroblastos que implican variaciones en la señalización intracelular y presentan características que recuerdan a la transición epitelio-mesénquima (v. capítulo 7), pero no ha llegado a establecerse una relación causal con la fibrosis.

MORFOLOGÍA

Macroscópicamente, las superficies pleurales del pulmón presentan un aspecto en empedrado como consecuencia de la retracción de las cicatrices que siguen los tabiques interlobulillares. La superficie de corte muestra zonas de fibrosis, gomosas, firmes y blancas, preferentemente en los lóbulos inferiores, las **regiones subpleurales** y siguiendo los **tabiques interlobulillares.** Microscópicamente, la característica es la **fibrosis intersticial parcheada,** que varía con la intensidad (fig. 15-14) y con la edad. Las primeras lesiones contienen una proliferación exuberante de fibroblastos **(focos fibroblásticos).** Con el tiempo, esas áreas contienen más colágeno y menos células. Es bastante típica la existencia simultánea de lesiones precoces y tardías (fig. 15-15). La fibrosis densa provoca la destrucción de la arquitectura alveolar y la formación de espacios quísticos recubiertos por neumocitos de tipo II hiperplásicos o por epitelio bronquiolar **(fibrosis en panal de abeja).** Si se obtienen muestras adecuadas se pueden identificar esos cambios histológicos (es decir, áreas de fibrosis colágena densa con focos de pulmón relativamente normal y focos fibroblásticos), incluso en la FPI avanzada. En el interior de las zonas fibróticas se aprecia inflamación leve o moderada consistente principalmente en linfocitos mezclados con algunas células plasmáticas, neutrófilos, eosinófilos y mastocitos. Pueden verse focos de metaplasia escamosa e hiperplasia del músculo liso, junto a modificaciones debidas a la hipertensión arterial pulmonar (fibrosis de la íntima y engrosamiento de la media). En las exacerbaciones agudas puede haber daño alveolar difuso superpuesto a los cambios crónicos mencionados.

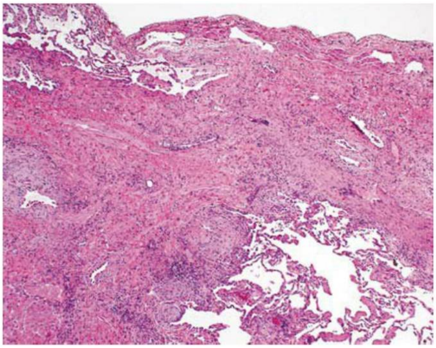


Figura 15-14 Neumonía intersticial normal. La fibrosis es más pronunciada en la región subpleural. (Por cortesía de la Dra. Nicole Cipriani, Department of Pathology, University of Chicago, Chicago, Ill.)

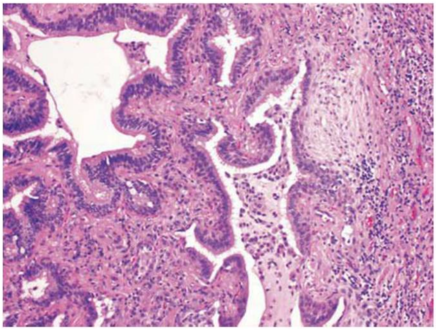


Figura 15-15 Neumonía intersticial normal. Foco de fibroblastos con fibras que discurren paralelas a la superficie y a la matriz extracelular mixoide azulada. A la izquierda puede verse una imagen en panal de abeja.

Evolución clínica. La FPI comienza de forma insidiosa, con aumento gradual de la *disnea de esfuerzo* y tos seca. La mayoría de los pacientes tienen entre 55 y 75 años de edad en el momento de la presentación. La hipoxemia, la *cianosis* y los dedos en palillos de tambor aparecen en etapas avanzadas. La progresión de cada paciente es impredecible. Normalmente se aprecia el deterioro gradual del estado pulmonar, a pesar del tratamiento médico con inmunodepresores como corticoesteroides, ciclofosfamida o azatioprina. Otros pacientes con FPI sufren exacerbaciones agudas de la enfermedad subyacente y siguen una evolución clínica de rápido deterioro. La mediana de supervivencia es 3 años desde el diagnóstico. El trasplante de pulmón es el único tratamiento definitivo.

Neumonía intersticial inespecífica

El concepto de neumonía intersticial inespecífica surgió al detectarse un grupo de pacientes con enfermedad pulmonar intersticial difusa en cuyas biopsias de pulmón no se observaban las características diagnósticas de cualquiera de las demás enfermedades intersticiales conocidas. A pesar de denominarse «inespecífica», es importante diagnosticar esta entidad porque estos pacientes tienen un pronóstico mucho peor que otros con neumonía intersticial típica. La neumonía intersticial inespecífica puede ser idiopática o puede asociarse a una enfermedad del tejido conjuntivo.

MORFOLOGÍA

Por su histología, la neumonía intersticial inespecífica presenta un patrón celular o fibrosante. El patrón celular consiste principalmente en una inflamación intersticial crónica leve o moderada que contiene linfocitos y algunas células plasmáticas, con una distribución uniforme o parcheada. El patrón fibrosante presenta lesiones fibróticas intersticiales difusas o parcheadas, aproximadamente en el mismo estadio de desarrollo todas ellas, una distinción importante respecto a la neumonía intersticial típica. No hay focos fibroblásticos, panal de abeja, membranas hialinas ni granulomas.

Evolución clínica. Los pacientes se presentan con disnea y tos de varios meses de duración. Se trata normalmente de mujeres no fumadoras en su sexta década de la vida. Las características principales en la tomografía computarizada de alta resolución son las opacidades reticulares bilaterales y simétricas que predominan en los lóbulos inferiores. Las personas que presentan

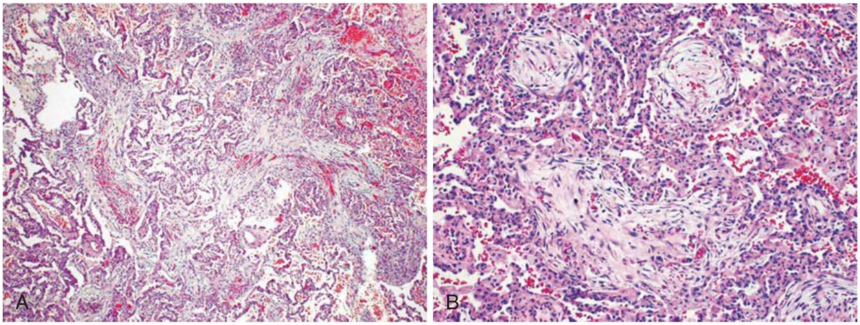


Figura 15-16 Neumonía en organización criptógena. Algunos espacios alveolares están llenos de aglomerados de fibroblastos (cuerpos de Masson), mientras que las paredes alveolares son relativamente normales. **A.** Pequeño aumento. **B.** Gran aumento.

el patrón celular son algo más jóvenes que las que presentan el patrón fibrosante y tienen mejor pronóstico.

Neumonía en organización criptógena

El término neumonía en organización criptógena es sinónimo del término más habitual *neumonía en organización con bronquiolitis obliterante,* si bien ahora se prefiere usar el primero porque incluye las características esenciales de un síndrome clínico-patológico de etiología desconocida y evita confusiones con otras enfermedades de las vías respiratorias, como la bronquiolitis obliterante. Los pacientes acuden con tos y disnea y presentan en las radiografías zonas parcheadas subpleurales o peribronquiales de consolidación del espacio aéreo. Histológicamente, la neumonía en organización criptógena se caracteriza por la presencia de tapones polipoideos de tejido conjuntivo laxo organizado (cuerpos de Masson) dentro de los conductos alveolares, alvéolos y, a menudo, bronquíolos (fig. 15-16). El tejido conjuntivo tiene la misma antigüedad en todas las zonas y la estructura del pulmón es normal. No hay fibrosis intersticial ni pulmón en panal de abeja. Algunos pacientes se recuperan espontáneamente, pero la mayoría necesita tratamiento con corticoesteroides orales durante 6 meses o más para que su recuperación sea completa.

Es importante tener presente que la neumonía en organización con fibrosis intraalveolar se desarrolla principalmente como una respuesta a infecciones o a la lesión inflamatoria de los pulmones. Entre las causas están la neumonía vírica o bacteriana, toxinas inhaladas, fármacos, enfermedades del tejido conjuntivo y enfermedad de injerto contra anfitrión en receptores de un trasplante de médula ósea. En estos pacientes, el pronóstico depende de la causa subyacente.

Afectación pulmonar en enfermedades autoinmunitarias

Muchas enfermedades autoinmunitarias (también conocidas como enfermedades del tejido conjuntivo por su asociación frecuente a la artritis), principalmente el lupus eritematoso sistémico, la artritis reumatoide, la esclerosis sistémica progresiva (esclerodermia) y la dermatomiositis-polimiositis, pueden afectar al pulmón en algún momento de su evolución. La afectación pulmonar puede adoptar diversos patrones histológicos, siendo los más frecuentes la neumonía intersticial inespecífica, la neumonía intersticial típica, la esclerosis vascular, la neumonía en organización y la bronquiolitis.

- *Artritis reumatoide:* la afectación pulmonar se presenta en el 30 al 40% de los pacientes como: 1) pleuritis crónica, con o sin derrame; 2) neumonitis intersticial difusa con fibrosis; 3) nódulos reumatoideos intrapulmonares; 4) bronquiolitis folicular, o 5) hipertensión pulmonar.
- *Esclerosis sistémica* (esclerodermia): fibrosis intersticial difusa (el patrón intersticial inespecífico es más frecuente que el patrón intersticial típico) y afectación pleural.
- *Lupus eritematoso:* infiltrados parenquimatosos parcheados transitorios o, en ocasiones, neumonitis lúpica grave, así como pleuritis y derrame pleural.

La afectación pulmonar de esas enfermedades presenta un pronóstico variable determinado por la extensión y el patrón histológico de la afectación.

CONCEPTOS CLAVE

Enfermedades pulmonares intersticiales crónicas

- La fibrosis pulmonar intersticial difusa da lugar a enfermedades pulmonares restrictivas que se caracterizan por la disminución de la distensibilidad pulmonar y de la capacidad vital forzada (CVF). La relación entre el FEV_1 y la CVF es normal.
- La fibrosis pulmonar idiopática es el prototipo de las enfermedades pulmonares restrictivas. Se caracteriza por fibrosis intersticial parcheada con focos fibroblásticos y formación de espacios quísticos (pulmón en panal de abeja). Este patrón histológico se conoce como neumonía intersticial típica.
- La causa de la fibrosis pulmonar idiopática es desconocida, pero los análisis genéticos parecen indicar la participación de la senescencia del epitelio alveolar (debida al acortamiento de los telómeros), el estrés celular relacionado con el plegamiento anómalo de las proteínas, la señalización anómala de los fibroblastos alveolares y la alteración de la producción de mucinas. La lesión resultante en las células epiteliales alveolares pone en marcha un acontecimiento que aumenta la producción local de citocinas fibrogénicas, como el TGF-β.
- Las demás enfermedades que provocan la fibrosis intersticial difusa son un grupo heterogéneo poco conocido, pero la mayoría tienen un pronóstico mejor que la fibrosis pulmonar idiopática.

Neumoconiosis

El término *neumoconiosis,* acuñado originalmente para describir la reacción de un pulmón no neoplásico ante la inhalación de polvos minerales que se encuentran en los entornos laborales, ahora también incluye enfermedades inducidas por partículas, tanto orgánicas como inorgánicas,

Tabla 15-6 Enfermedades pulmonares causadas por contaminantes atmosféricos

Agente	Enfermedad	Exposición
Polvos minerales		
Polvo de carbón	Antracosis Máculas Fibrosis masiva progresiva Síndrome de Caplan	Minería del carbón (en particular, carbones duros)
Sílice	Silicosis Síndrome de Caplan	Fundiciones, chorros de arena, minería pesada, corte de piedras, otros
Amianto	Asbestosis Placas pleurales Síndrome de Caplan Mesotelioma Carcinoma de pulmón, laringe, estómago, colon	Minería, harineras, fabricación, instalación y extracción de aislamientos
Berilio	Beriliosis aguda Granulomatosis por berilio Carcinoma de pulmón (¿?)	Minería, manufacturas
Óxido de hierro	Siderosis	Soldaduras
Sulfato de bario	Baritosis	Minería
Óxido de estaño	Estannosis	Minería
Polvos orgánicos que inducen neumonitis por hipersensibilidad		
Heno mohoso	Pulmón del granjero	Granjeros
Bagazo	Bagazosis	Fabricación de tableros, papel
Excrementos de aves	Pulmón del criador de pájaros	Manipulación de pájaros
Polvos orgánicos que inducen asma		
Algodón, lino y cáñamo	Bisinosis	Fabricación textil
Polvo de cedro rojo	Asma	Maderas y carpintería
Humos y vapores de agentes tóxicos		
Óxido nitroso, dióxido de azufre, amoníaco, benceno, insecticidas	Bronquitis, asma Edema de pulmón SDRA Lesión de la mucosa Envenenamiento fulminante	Exposición laboral y accidental

SDRA, síndrome de dificultad respiratoria aguda.

y humos y vapores químicos. En la tabla 15-6 se presenta una clasificación simplificada. La implantación de regulaciones que limitan la exposición laboral se ha traducido en un descenso importante de las enfermedades asociadas al polvo.

Si bien las neumoconiosis son consecuencia de la exposición laboral de sobras conocida a agentes aerógenos específicos, la contaminación atmosférica también tiene efectos nocivos en la población general, especialmente en zonas urbanas (v. capítulo 9), y efectos graves, incluso mortales, en personas con EPOC o enfermedades cardíacas. La contaminación atmosférica aumenta el riesgo de asma, en especial en los niños. Los esfuerzos para reducir la contaminación atmosférica han sido eficaces en países occidentales, pero la industrialización de otras partes del mundo, China en particular, ha generado niveles peligrosos de contaminación atmosférica. Es posible mejorar incluso en EE. UU., ya que algunos datos indican que incluso niveles bajos de contaminación atmosférica también tienen efectos nocivos en la salud.

Patogenia. El desarrollo de la neumoconiosis depende de: 1) la cantidad de polvo retenida en los pulmones y las vías respiratorias; 2) la forma, el tamaño y la flotabilidad de las partículas; 3) la solubilidad y la reactividad fisicoquímica de la partícula, y 4) los posibles efectos añadidos de otros irritantes (p. ej., tabaquismo concomitante). En la mayoría de los casos, esas partículas estimulan las células inmunitarias innatas residentes de los pulmones, provocando las enfermedades que comentaremos a continuación. Los siguientes principios generales pueden aplicarse a las neumoconiosis:

- La cantidad de polvo retenida en los pulmones está determinada por la concentración de polvo en el aire ambiente, la duración de la exposición y la efectividad de los mecanismos de limpieza. Cualquier factor, como el consumo de cigarrillos, que deteriore el aclaramiento mucociliar aumenta significativamente la acumulación del polvo en los pulmones.
- Las partículas más peligrosas miden de 1 a 5 μm de diámetro, ya que son las que pueden llegar a las vías respiratorias terminales pequeñas y a los sacos aéreos, depositándose en sus recubrimientos.
- La solubilidad y la citotoxicidad de las partículas, que dependen en gran medida del tamaño de estas, modifican la respuesta del pulmón. En general, las partículas pequeñas compuestas por sustancias dañinas de alta solubilidad pueden producir un daño pulmonar de inicio rápido. Estas partículas provocan principalmente una lesión pulmonar aguda. Las partículas más grandes suelen ser más resistentes a la disolución, pueden persistir dentro del parénquima pulmonar durante años y tienden a provocar neumoconiosis fibrosante colágena, como es típico de la *silicosis*.

- Las células epiteliales pueden captar otras partículas, o estas pueden atravesar el recubrimiento de células epiteliales e interaccionar directamente con los fibroblastos y los macrófagos intersticiales. Algunas partículas pueden llegar a los vasos linfáticos mediante el drenaje directo o dentro de los macrófagos que migran, iniciando una respuesta inmunitaria ante los componentes de las partículas o a las proteínas propias modificadas por las partículas.
- Por último, algunos tipos de partículas activan el inflamasoma (v. capítulo 3) cuando son fagocitadas por los macrófagos. Estas respuestas inmunitarias innatas y adaptativas amplifican la intensidad y la duración de la reacción local.
- El tabaquismo empeora los efectos de todos los polvos minerales inhalados, pero en particular los causados por el amianto. Los efectos de las partículas inhaladas no están confinados solo al pulmón, ya que los solutos que liberan pueden entrar en la sangre, y la inflamación del pulmón provoca respuestas sistémicas.

En general, solo un pequeño porcentaje de personas expuestas desarrolla enfermedades respiratorias laborales, lo que implica la predisposición genética a su desarrollo. Muchas de las enfermedades mencionadas en la tabla 15-6 son bastante poco frecuentes. Por tanto, a continuación se presentan solo algunas de las que causan fibrosis de pulmón.

Neumoconiosis de los mineros del carbón

La neumoconiosis de los mineros del carbón es una enfermedad pulmonar causada por la inhalación de partículas de carbón y otras formas mixtas de polvo. Las medidas de reducción del polvo en las minas de carbón que se han aplicado en todo el mundo han reducido drásticamente la incidencia de esta enfermedad. El espectro de hallazgos en el pulmón en los mineros del carbón es muy amplio, desde la antracosis asintomática, la neumoconiosis simple de los mineros del carbón con poca o ninguna disfunción pulmonar, hasta la neumoconiosis complicada de los mineros del carbón o la *fibrosis masiva progresiva,* en la cual se compromete la función pulmonar. El silicato contaminante del polvo de carbón favorece la enfermedad progresiva. En la mayoría de los casos, el polvo del carbón es el culpable principal, y se ha demostrado que las lesiones complicadas contienen mucho más polvo que las lesiones simples. Los mineros del carbón también desarrollan enfisema y bronquitis crónica de forma independiente del tabaquismo.

MORFOLOGÍA

La **antracosis** es la lesión pulmonar más inocua que induce el carbón en estos mineros, y también se ve en cierto grado en personas que viven en las ciudades y en fumadores. Tras ser inhalado, el pigmento del carbón es deglutido por los macrófagos alveolares o intersticiales y luego se acumula en el tejido conjuntivo siguiendo a los linfáticos, incluidos los linfáticos pleurales, o en el tejido linfoide organizado que recorre los bronquios o el hilio pulmonar.

La neumoconiosis simple de los mineros del carbón se caracteriza por **máculas de carbón** (1-2 mm de diámetro) y **nódulos de carbón** algo más grandes. Las máculas de carbón corresponden a macrófagos cargados de carbón. Los nódulos también contienen una red delicada de fibras de colágeno. Aunque esas lesiones están dispersas por todo el pulmón, la afectación es más intensa en los lóbulos superiores y en las zonas superiores de los lóbulos inferiores. Se localizan principalmente en zonas adyacentes a los bronquíolos respiratorios, el lugar donde se acumula el polvo inicialmente. Con el tiempo, se produce la dilatación de los alvéolos adyacentes, dando lugar en ocasiones a un **enfisema centrolobulillar.**

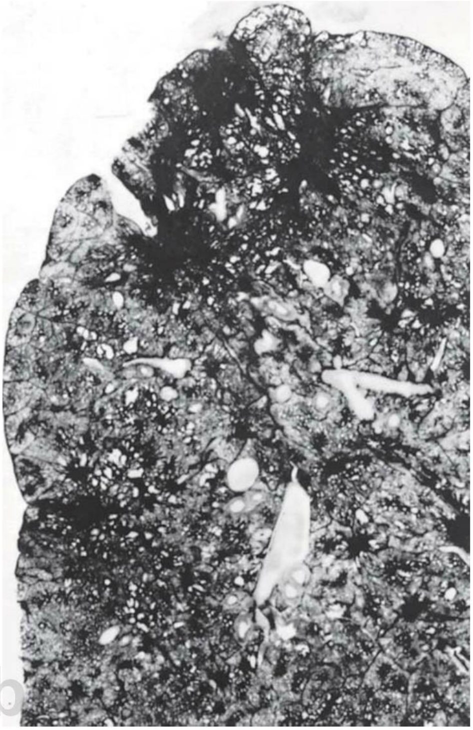


Figura 15-17 Fibrosis masiva progresiva superpuesta a una neumoconiosis de los mineros del carbón. Las extensas cicatrices ennegrecidas se localizan principalmente en el lóbulo superior. Obsérvense la extensión de las cicatrices hacia el parénquima circundante y la retracción de la pleura adyacente. (Por cortesía de los Dres. Werner Laquer y Jerome Kleinerman, the National Institute of Occupational Safety and Health, Morgantown, W.Va.)

La **neumoconiosis complicada de los mineros del carbón** (fibrosis masiva progresiva) se produce sobre una enfermedad de base simple y, en general, requiere muchos años para desarrollarse. Se caracteriza por cicatrices intensamente ennegrecidas de 1 cm o mayores, en ocasiones de hasta 10 cm de diámetro máximo. Normalmente son múltiples (fig. 15-17). Microscópicamente, las lesiones consisten en colágeno denso y pigmento. El centro de la lesión es a menudo necrótico, principalmente como consecuencia de la isquemia local.

Evolución clínica. La neumoconiosis de los mineros del carbón es normalmente benigna y provoca un pequeño descenso de la función pulmonar. Las formas leves de neumoconiosis complicada de los mineros del carbón no afectan significativamente a la función pulmonar. En una minoría de casos (menos del 10%) se desarrolla una fibrosis masiva progresiva que aumenta la disfunción pulmonar, hipertensión pulmonar y corazón pulmonar. Cuando se desarrolla, la fibrosis masiva progresiva puede seguir empeorando aunque cese la exposición continuada al polvo. A diferencia de la silicosis (que se comenta a continuación), no existen datos convincentes de que el polvo de carbón aumente la susceptibilidad a la tuberculosis. Tampoco hay datos convincentes de que la neumoconiosis de los mineros del carbón predisponga al cáncer en

ausencia de tabaquismo. Por el contrario, el uso doméstico del carbón bituminoso para cocinar y calefacción se asocia al aumento de riesgo de muerte por cáncer de pulmón en ambos sexos.

Silicosis

La silicosis es una enfermedad pulmonar frecuente causada por la inhalación de dióxido de silicona cristalino proinflamatorio (sílice) que se presenta normalmente tras décadas de exposición en forma de neumoconiosis fibrosante nodular lentamente progresiva. En la actualidad, la silicosis es la enfermedad laboral crónica más prevalente en el mundo. La dosis y la raza son importantes en el desarrollo de la silicosis (las personas afroamericanas tienen un riesgo mayor que las de raza blanca). Como se muestra en la tabla 15-6, los trabajadores de un gran número de profesiones tienen riesgo, incluidos los que trabajan en la reparación, rehabilitación o demolición de estructuras de hormigón, como edificios y carreteras. Con menor frecuencia, la enfermedad se presenta en trabajadores que producen tela vaquera envejecida mediante chorros de arena, en canteros y en joyeros que utilizan moldes de yeso. En ocasiones, la exposición intensa a lo largo de meses o pocos años provoca silicosis aguda, un trastorno que se caracteriza por la acumulación de material lipoproteináceo abundante dentro de los alvéolos (morfológicamente idéntico a la proteinosis alveolar, que se comentará más adelante).

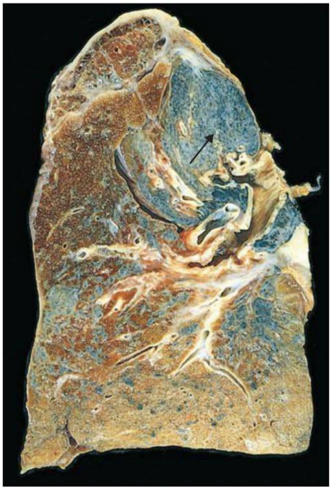


Figura 15-18 Silicosis avanzada. La cicatrización ha contraído el lóbulo superior hasta formar una masa pequeña y oscura *(flecha)*. Obsérvese el denso engrosamiento pleural. (Por cortesía del Dr. John Godleski, Brigham and Women's Hospital, Boston, Mass.)

Patogenia. La sílice se produce tanto en forma cristalina como amorfa, pero las formas cristalinas (cuarzo, cristobalita y tridimita) son mucho más fibrogénicas. De ellas, el cuarzo es el implicado con mayor frecuencia. Tras la inhalación, los macrófagos fagocitan las partículas. Los cristales de sílice fagocitados activan el inflamasoma, provocando la liberación de mediadores inflamatorios, en particular IL-1 e IL-18. La respuesta a la sílice, relativamente benigna, de los mineros del carbón y de la hematita parece deberse al recubrimiento de la sílice con otros minerales, en especial los componentes de la arcilla, lo que hace que la sílice sea menos tóxica. Aunque los silicatos amorfos son biológicamente menos activos que la sílice cristalina, la carga pulmonar importante de esos minerales también produce lesiones.

MORFOLOGÍA

La silicosis se caracteriza macroscópicamente en sus primeros estadios por nódulos discretos diminutos, apenas palpables, de color claro o ennegrecido (si también hay polvo de carbón) en los ganglios linfáticos hiliares y zonas superiores de los pulmones. A medida que avanza la enfermedad, estos nódulos se unen en **cicatrices duras de colágeno** (fig. 15-18). Algunos nódulos pueden sufrir ablandamiento central y cavitación debido a tuberculosis sobreañadida o a isquemia. Las lesiones fibróticas también pueden aparecer en los ganglios linfáticos hiliares y la pleura. En ocasiones, estas láminas finas de calcificación afectan a los ganglios linfáticos y se ven en las radiografías a modo de **calcificación en cáscara de huevo** (es decir, calcio que rodea una zona no calcificada). Si la enfermedad continúa evolucionando, la expansión y la coalescencia de las lesiones pueden producir fibrosis masiva progresiva. La exploración histológica demuestra la presencia de la lesión típica, que se caracteriza por una zona central de fibras de colágeno arremolinadas con una zona periférica de macrófagos cargados de polvo (fig. 15-19). El estudio de los nódulos con el microscopio de luz polarizada demuestra las partículas birrefringentes de silicato (la sílice es débilmente birrefringente).

Evolución clínica. Las radiografías de tórax muestran normalmente una nodularidad fina en las zonas superiores del pulmón. Las pruebas de función pulmonar son normales o con afectación solo moderada al comienzo de la evolución, y la mayoría de los pacientes no desarrolla disnea hasta que se presenta la fibrosis masiva progresiva. La enfermedad sigue empeorando incluso cuando el paciente ya no está expuesto. La silicosis mata lentamente, pero el deterioro de la función pulmonar limita gravemente la actividad. Se asocia a un aumento de la susceptibilidad a la *tuberculosis,* que parece deberse a que la sílice cristalina inhibe la capacidad de los macrófagos pulmonares de matar a las micobacterias fagocitadas. El inicio de la silicosis puede ser lento e insidioso (entre 10 y 30 años después de la exposición; es el más frecuente), acelerado (en los primeros 10 años de exposición) o rápido (semanas o meses después de la exposición intensa a polvo fino rico en sílice; es poco frecuente). Los pacientes con silicosis tienen dos veces más riesgo de desarrollar cáncer de pulmón.

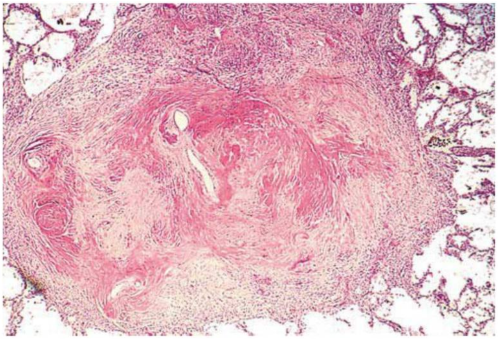


Figura 15-19 Varios nódulos de sílice y colágeno coalescentes. (Por cortesía del Dr. John Godleski, Brigham and Women's Hospital, Boston, Mass.)

Enfermedades relacionadas con el amianto

El amianto es una familia de silicatos hidratados cristalinos proinflamatorios que se asocian a fibrosis pulmonar, carcinoma, mesotelioma y otros cánceres. El uso del amianto está estrictamente restringido en muchos países desarrollados, pero el control es escaso, o nulo, en países menos desarrollados del mundo. Las enfermedades relacionadas con el amianto son:

- Placas fibrosas localizadas o, raras veces, fibrosis pleural difusa.
- Derrames pleurales, recurrentes.
- Fibrosis intersticial parenquimatosa *(asbestosis).*
- Carcinoma de pulmón.
- Mesoteliomas.
- Neoplasias laríngeas, de ovario y, quizás, otras neoplasias extrapulmonares, incluidos los carcinomas de colon. Se ha propuesto aumento de riesgo de enfermedades autoinmunitarias sistémicas y de enfermedad cardiovascular.

El aumento de la incidencia de cáncer relacionado con el amianto en familiares de personas que trabajan con ese mineral ha alertado al público general sobre los riesgos de la exposición, incluso de bajo nivel. No obstante, aún es motivo de debate si es necesario implantar los caros programas de eliminación del amianto en entornos como los escolares, cuando hay concentraciones de fibras de amianto bajas en aire, pero medibles.

Patogenia. **La capacidad de causar enfermedades de las distintas formas del amianto depende de su concentración, tamaño, forma y solubilidad.** El amianto se presenta en dos formas geométricas distintas, *serpentina* y *anfíbol.* La forma crisotilo serpentina supone el 90% del amianto utilizado en la industria. Los anfíboles, aunque son menos prevalentes, son más patógenos que el crisotilo, en particular con respecto a la inducción del mesotelioma, un tumor maligno que deriva de las células de revestimiento de las superficies pleurales.

La mayor capacidad patógena de los anfíboles está relacionada, aparentemente, con sus propiedades aerodinámicas y su solubilidad. El crisotilo, con su estructura ensortijada más flexible, tiene más probabilidades de quedar impactado en las vías respiratorias altas y se elimina por el mecanismo elevador mucociliar. Además, una vez atrapado en los pulmones, el crisotilo se va lavando gradualmente de esos tejidos porque es más soluble que los anfíboles. Por el contrario, los anfíboles rectos y rígidos pueden alinearse con la corriente aérea; de este modo, consiguen llegar a zonas más profundas de los pulmones, donde pueden penetrar en las células epiteliales y llegar al intersticio. Tanto anfíboles como serpentinas son fibrogénicos, y el aumento de su presencia se asocia a una incidencia mayor de enfermedades relacionadas con el amianto.

Al contrario que otros polvos inorgánicos, el amianto también actúa como iniciador y promotor del tumor. Algunos de sus efectos oncógenos están mediados por radicales libres reactivos generados por fibras de amianto, que se localizan sobre todo en la zona distal del pulmón, cerca de las capas mesoteliales. Los agentes químicos tóxicos adsorbidos en las fibras de amianto también contribuyen a su oncogenia. Por ejemplo, la adsorción sobre las fibras de amianto de carcinógenos del humo del tabaco puede ser la base de una sinergia notable entre el tabaquismo y el desarrollo de carcinoma de pulmón en trabajadores del amianto. El tabaquismo también potencia el efecto del amianto al interferir en el aclaramiento mucociliar de las fibras. En un estudio sobre trabajadores del amianto se encontró un incremento de cinco veces de carcinoma de pulmón solo con la exposición al amianto, mientras que la exposición al amianto y el tabaquismo juntos provocan un aumento del riesgo de 55 veces.

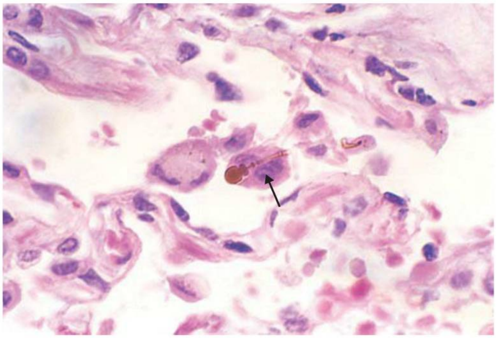


Figura 15-20 Detalle a gran aumento de un cuerpo de amianto que demuestra el aspecto arrosariado típico y los extremos con protuberancias *(flecha).*

Al igual que sucede con los cristales de sílice, **una vez fagocitadas por los macrófagos, las fibras de amianto activan el inflamasoma y estimulan la liberación de factores proinflamatorios y mediadores fibrogénicos.** La lesión inicial se produce en las bifurcaciones de las vías respiratorias y conductos pequeños, en los que las fibras de amianto aterrizan y penetran, y son tóxicas de forma directa para las células parenquimatosas pulmonares. Los macrófagos, tanto alveolares como intersticiales, intentan ingerir y eliminar las fibras. El depósito a largo plazo de las fibras y la liberación persistente de los mediadores (como las especies reactivas del oxígeno, proteasas, citocinas y factores de crecimiento) provocan en último término inflamación pulmonar intersticial generalizada y fibrosis intersticial.

MORFOLOGÍA

La asbestosis se caracteriza por **fibrosis pulmonar intersticial difusa,** que es indistinguible de la fibrosis intersticial difusa debida a otras causas, excepto por la presencia de múltiples **cuerpos de amianto.** Los cuerpos de amianto son **bastones fusiformes o arrosariados de color marrón dorado que tienen un centro translúcido y consisten en fibras de amianto recubiertas con material proteináceo que contiene hierro** (fig. 15-20). Aparecen cuando los macrófagos fagocitan las fibras de amianto. El hierro parece proceder de la ferritina de los fagocitos. Otras partículas inorgánicas pueden estar recubiertas con complejos de hierro-proteínas similares y se denominan **cuerpos ferruginosos.** En los pulmones de personas normales pueden encontrarse cuerpos de amianto aislados.

La asbestosis comienza como fibrosis alrededor de los bronquíolos respiratorios y los conductos alveolares y se extiende afectando a los sacos alveolares y alvéolos adyacentes. El tejido fibroso distorsiona la estructura, creando espacios aéreos aumentados de tamaño rodeados por paredes fibrosas gruesas. Finalmente, la estructura de las regiones afectadas adopta forma de panal de abejas. El patrón de la fibrosis es similar al que se observa en la fibrosis intersticial habitual, con focos fibroblásticos y grados variables de fibrosis, con la única diferencia de la presencia de cuerpos de amianto numerosos. Al contrario que en la neumoconiosis de los trabajadores del carbón y en la silicosis, la afectación en la asbestosis comienza en los lóbulos inferiores y subpleurales. Los lóbulos medio y superior de los pulmones se ven afectados a medida que avanza la fibrosis. La cicatrización puede rodear y estrechar las arterias y arteriolas pulmonares, lo que provoca hipertensión pulmonar y corazón pulmonar.

Las **placas pleurales,** la manifestación más frecuente de la exposición al amianto, son placas bien delimitadas de colágeno denso



Figura 15-21 Placas pleurales relacionadas con el amianto. Se ven grandes placas fibrocálcicas definidas en la superficie pleural del diafragma. (Por cortesía del Dr. John Godleski, Brigham and Women's Hospital, Boston, Mass.)

(fig. 15-21) que a menudo están calcificadas. Se desarrollan en particular en las caras anterior y posterolateral de la **pleura parietal** y sobre las cúpulas del diafragma. El tamaño y el número de las placas pleurales no se correlacionan con el nivel de exposición al amianto ni con el tiempo transcurrido desde la exposición. No contienen cuerpos de amianto y solo aparecen en personas sin antecedentes ni signos de exposición al amianto en casos aislados. La exposición al amianto puede inducir con poca frecuencia derrames pleurales, normalmente serosos, pero que pueden ser sanguinolentos en algunos casos. En pocas ocasiones puede producirse una fibrosis pleural visceral difusa, que, en casos avanzados, conduce a la adhesión del pulmón a la pared torácica.

Los trabajadores expuestos al amianto desarrollan tanto carcinomas de pulmón como mesoteliomas (pleurales y peritoneales) (v. las secciones sobre cáncer de pulmón y tumores pleurales).

Evolución clínica. Los signos clínicos de las asbestosis son muy parecidos a los causados por otras enfermedades pulmonares intersticiales difusas (comentadas anteriormente). Pocas veces aparecen antes de 10 años tras la primera exposición, y son más frecuentes después de 20 a 30 años. La disnea es normalmente la primera manifestación. Primero aparece con el ejercicio, pero después se presenta incluso en reposo. Cuando aparece, la tos asociada a la producción de esputo se debe al tabaquismo más que a la asbestosis. La radiografía de tórax muestra densidades lineales irregulares, en particular en ambos lóbulos inferiores. Cuando la neumoconiosis avanza, se desarrolla el patrón en panal de abeja. La enfermedad puede mantenerse sin cambios o puede evolucionar a insuficiencia respiratoria, corazón pulmonar y muerte. Las placas pleurales son normalmente asintomáticas y se detectan en las radiografías como densidades circunscritas. La asbestosis complicada por el cáncer de pulmón o de pleura se asocia a un pronóstico particularmente sombrío.

CONCEPTOS CLAVE

Neumoconiosis

- La neumoconiosis comprende un grupo de enfermedades fibrosantes crónicas del pulmón que aparecen como consecuencia de la exposición a partículas orgánicas e inorgánicas, principalmente polvo mineral.
- Los macrófagos alveolares pulmonares tienen un papel central en la patogenia de la lesión pulmonar, pues favorecen la inflamación y producen especies reactivas del oxígeno y citocinas fibrogénicas.
- La enfermedad inducida por el polvo de carbón varía desde la antracosis asintomática hasta la neumoconiosis simple de los mineros del carbón (máculas o nódulos de carbón y enfisema centrolobulillar) y la fibrosis masiva progresiva (FMP), que se manifiesta por aumento de la disfunción pulmonar, hipertensión pulmonar y corazón pulmonar.
- La silicosis es la neumoconiosis más frecuente en todo el mundo, y la sílice cristalina (p. ej., cuarzo) es el responsable habitual. La enfermedad pulmonar es progresiva incluso cuando cesa la exposición.
- Las manifestaciones de la silicosis varían desde nódulos silicóticos asintomáticos hasta zonas grandes de fibrosis densa. Las personas afectadas también muestran una mayor susceptibilidad a la tuberculosis. Además, el riesgo de cáncer de pulmón se duplica.
- Las fibras de amianto se presentan en dos formas. Los anfíboles rígidos tienen un potencial fibrogénico y carcinógeno mayor que los crisotilos de tipo serpentina.
- La exposición al amianto está relacionada con seis procesos patológicos: 1) fibrosis intersticial parenquimatosa (asbestosis); 2) placas pleurales localizadas (asintomáticas) o, en pocas ocasiones, fibrosis pleural difusa; 3) derrames pleurales recurrentes; 4) cáncer de pulmón; 5) mesoteliomas pleurales y peritoneales malignos, y 6) cáncer de laringe.
- El consumo de cigarrillos aumenta el riesgo de cáncer de pulmón en caso de exposición al amianto; incluso los familiares de los trabajadores expuestos al amianto tienen un riesgo aumentado de cáncer y de mesotelioma.

Complicaciones de los tratamientos

Enfermedades pulmonares de origen medicamentoso. Se ha demostrado la existencia de un número cada vez mayor de medicamentos de venta con receta que provocan alteraciones agudas y crónicas de la estructura y la función pulmonares, fibrosis intersticial, bronquiolitis obliterante y neumonía eosinófila. Por ejemplo, los fármacos citotóxicos utilizados contra el cáncer (p. ej., bleomicina) provocan daño pulmonar primario y fibrosis porque producen toxicidad directa y estimulan la entrada de células inflamatorias en los alvéolos. La amiodarona, un fármaco utilizado para tratar las arritmias cardíacas, se concentra preferentemente en el pulmón y provoca una neumonitis importante en el 5 al 15% de los pacientes que la reciben. La tos inducida por los inhibidores de la ECA es muy frecuente.

El abuso de sustancias ilegales por vía intravenosa provoca a menudo infecciones pulmonares. Además, en la microvasculatura pulmonar se introducen macropartículas que provocan granulomas y fibrosis.

Enfermedades pulmonares inducidas por radiación. La neumonitis por radiación es una complicación bien conocida de la radioterapia de los tumores torácicos (pulmón, esófago, mama y mediastino). Con mayor frecuencia afecta al pulmón situado dentro del campo de radiación y se presenta en formas tanto agudas como crónicas. La *neumonitis aguda por radiación* (alveolitis linfocítica o neumonitis por hipersensibilidad) se presenta entre 1 y 6 meses después de la radiación en el 3 al 44% de los pacientes, dependiendo de la dosis y la edad. Se manifiesta por fiebre, disnea que no es proporcional al volumen de pulmón irradiado, derrame pleural e infiltrados que corresponden habitualmente a la zona de irradiación previa. Estos síntomas pueden resolverse por completo con corticoesteroides en algunos casos, mientras que en otros evoluciona a *neumonitis crónica por radiación* (fibrosis pulmonar). Esta última es consecuencia de la reparación de las células

endoteliales y epiteliales dañadas. También puede presentarse sin antecedentes de síntomas pulmonares. Los cambios morfológicos se corresponden con un daño alveolar difuso, con atipia importante en las células de tipo II y fibroblastos hiperplásicos. La atipia de las células epiteliales y las células espumosas que aparecen en las paredes de los vasos también son características del daño por radiación.

Enfermedades granulomatosas

Sarcoidosis

La sarcoidosis es una enfermedad granulomatosa sistémica de origen desconocido que puede afectar a muchos tejidos y órganos. La sarcoidosis adopta con muchos patrones clínicos, pero la linfadenopatía hiliar bilateral y la afectación pulmonar son los más frecuentes, presentándose en el 90% de los casos. Las lesiones oculares y cutáneas son las siguientes en frecuencia. Dado que otras enfermedades, incluidas las infecciones micobacterianas y micóticas, y la beriliosis, también producen granulomas no caseificantes, el diagnóstico es de exclusión.

La sarcoidosis se presenta en adultos menores de 40 años de edad, pero puede afectar a todos los grupos de edad. La prevalencia es mayor en mujeres, pero existen grandes variaciones en los distintos países y poblaciones. En EE. UU., las tasas son más altas en el sudeste y 10 veces mayores en los sujetos de raza negra respecto a los de raza blanca. Por el contrario, la enfermedad es poco frecuente en chinos y personas procedentes del Sudeste asiático. Los patrones de la afectación orgánica también varían con la raza.

Patogenia. Si bien la etiología de la sarcoidosis sigue siendo desconocida, varías líneas de evidencia indican que se trata de una enfermedad debida a la alteración de la regulación inmunitaria en personas genéticamente predispuestas. Se desconoce si también participa en la patogenia la exposición a algún agente ambiental o infeccioso.

Factores inmunitarios. En el medio local de los granulomas sarcoides se aprecian varias anomalías inmunitarias que indican la implicación de una respuesta inmunitaria celular ante un antígeno no identificado. Estas anomalías son:

- La acumulación intraalveolar e intersticial de linfocitos T CD4+, con cocientes de linfocitos T CD4/CD8 que varían desde 5:1 hasta 15:1, lo que indica la afectación patógena de linfocitos T CD4+ colaboradores. Existe una expansión oligoclonal de subgrupos de linfocitos T determinados por el análisis del reordenamiento de receptores de linfocitos T, lo que concuerda con una proliferación dirigida por antígenos.
- Concentraciones aumentadas de citocinas T_H1 derivadas de los linfocitos T, como la IL-2 y el IFN-γ, que pueden ser responsables de la expansión de linfocitos y de la activación de los macrófagos, respectivamente.
- Concentraciones elevadas de varias citocinas en el entorno local (IL-8, TNF, proteína 1α inflamatoria de macrófagos) que favorecen el reclutamiento de más linfocitos T y monocitos y contribuyen a la formación de granulomas. En particular, los macrófagos alveolares activados liberan el TNF en concentraciones altas, por lo que su concentración en el líquido broncoalveolar es un marcador de actividad de la enfermedad.
- Deterioro de la función de células dendríticas.

Además, en las personas con sarcoidosis se encuentran anomalías inmunitarias sistémicas:

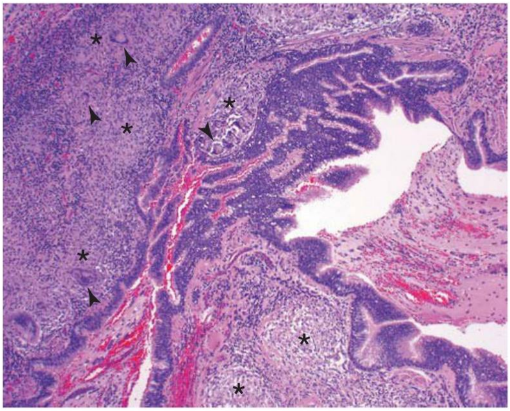


Figura 15-22 Bronquio con granulomas no caseificantes característicos de la sarcoidosis *(asteriscos)*, con muchas células gigantes multinucleadas *(puntas de flecha)*. Obsérvese la localización subepitelial de los granulomas.

- Anergia a antígenos habituales de las pruebas cutáneas como *Candida* o derivado purificado de proteínas (PPD) de la tuberculosis.
- Hipergammaglobulinemia policlonal, otra manifestación de la desregulación de los linfocitos T colaboradores.

Factores genéticos. Los indicios de influencias genéticas comprenden la agrupación familiar y racial de casos y la asociación a determinados genotipos HLA (p. ej., HLA-A1 y HLA-B8).

MORFOLOGÍA

Se ha descrito la afectación de prácticamente todos los órganos corporales por la sarcoidosis, al menos en casos aislados. Sea cual sea el tejido afectado, contiene **granulomas no necrosantes** bien formados (fig. 15-22) compuestos por agregados de macrófagos epitelioides densamente agrupados, a menudo con células gigantes. La necrosis central es poco frecuente. Si la enfermedad se cronifica, los granulomas pueden quedar rodeados por unos márgenes fibrosos o ser reemplazados finalmente por cicatrices fibrosas hialinas. Dentro de las células gigantes de aproximadamente el 60% de los granulomas se encuentran concreciones laminadas compuestas de calcio y proteínas que se conocen como **cuerpos de Schaumann** e inclusiones estrelladas conocidas como **cuerpos asteroides.** Aunque característicos, estos detalles microscópicos no son patognomónicos de la sarcoidosis, ya que los cuerpos asteroides y de Schaumann pueden encontrarse en otras enfermedades granulomatosas (p. ej., tuberculosis).

Los **pulmones** son una localización frecuente de la afectación. Macroscópicamente, normalmente no hay alteraciones demostrables, si bien la coalescencia de los granulomas en los casos avanzados produce nódulos pequeños que son palpables o visibles, como consolidaciones no cavitadas y no caseificantes, de 1-2 cm de tamaño. Las lesiones se distribuyen principalmente siguiendo los linfáticos que rodean los bronquios y los vasos sanguíneos, si bien también se observan lesiones alveolares y afectación pleural. La frecuencia relativamente elevada con que se encuentran granulomas en la submucosa bronquial explica el elevado rendimiento diagnóstico de las broncoscopias con toma de biopsias. Parece haber una marcada tendencia a que las lesiones del pulmón cicatricen, de manera que a menudo se encuentran grados variados de fibrosis e hialinización. Los **ganglios linfáticos** se ven afectados en casi todos los casos, en particular los

ganglios hiliares y mediastínicos, pero también cualquier otro ganglio del cuerpo. Los ganglios están típicamente aumentados de tamaño, bien delimitados y a veces calcificados. Las amígdalas se ven afectadas en el 25 al 33% de los casos.

El **bazo** se ve afectado en el 75% de los pacientes, pero está aumentado de tamaño solo en el 20%. En ocasiones, los granulomas pueden unirse para formar nódulos pequeños que son visibles macroscópicamente. La afectación del **hígado** es algo menos frecuente que la del bazo. Puede estar moderadamente aumentado de tamaño y contiene granulomas dispersos, más en las tríadas portales que en el parénquima lobulillar. La biopsia con aguja puede ser diagnóstica.

La **médula ósea** está afectada en el 20% de los casos. Las lesiones óseas visibles en las radiografías tienen tendencia a afectar a los huesos de las falanges de manos y pies, creando áreas pequeñas circunscritas de resorción ósea dentro de la cavidad medular, y un patrón reticulado difuso en toda la cavidad, con ensanchamiento de las diáfisis o formación de hueso nuevo en las superficies externas.

Las **lesiones cutáneas,** que se encuentran en el 25% de los casos, adoptan diversos aspectos, como nódulos subcutáneos definidos, placas eritematosas focales ligeramente elevadas o lesiones planas ligeramente enrojecidas y descamativas, que se parecen a las del lupus eritematoso sistémico. Las lesiones también pueden verse en las mucosas de la cavidad oral, la laringe y las vías respiratorias altas. La **afectación ocular,** que se ve en el 25% de los casos, adopta la forma de iritis o iridociclitis uni- o bilateral. Después, pueden aparecer opacidades corneales, glaucoma y pérdida total de la visión. Estas lesiones oculares se acompañan con frecuencia de inflamación de las glándulas lagrimales y supresión del lagrimeo. La sarcoidosis bilateral de la parótida y de las glándulas submaxilares y sublinguales es la afectación uveoparotídea conocida como síndrome de Mikulicz (v. capítulo 16). La afectación **muscular** se diagnostica pocas veces, ya que puede ser asintomática. La debilidad muscular, el dolorimiento, la sensibilidad y el cansancio deben hacer pensar en una miositis sarcoide oculta, que puede diagnosticarse mediante biopsia muscular. Los granulomas sarcoides se presentan en ocasiones en el corazón, los riñones, el sistema nervioso central (neurosarcoidosis; aparece en el 5-15% de los casos) y las glándulas endocrinas, en particular en la hipófisis, y también en otros tejidos corporales.

Evolución clínica. Dada su intensidad variable y su distribución tisular inconstante, la sarcoidosis puede adoptar diversas formas de presentación. Puede descubrirse de forma inesperada en radiografías rutinarias, en forma de adenopatías hiliares bilaterales, o presentarse con linfadenopatías periféricas, lesiones cutáneas, afectación ocular, esplenomegalia o hepatomegalia. Sin embargo, en la gran mayoría de los casos, los pacientes solicitan atención médica por anomalías respiratorias (disnea, tos, dolor torácico o hemoptisis) o por la aparición de signos y síntomas generales (fiebre, cansancio, pérdida de peso, anorexia, sudores nocturnos) de inicio insidioso.

La sarcoidosis sigue una evolución impredecible. Puede ser inexorablemente progresiva o puede estar marcada por períodos de actividad intercalados con remisiones, a veces permanentes, que pueden ser espontáneas o inducidas por corticoesteroides. En conjunto, del 65 al 70% de los pacientes afectados se recuperan con manifestaciones residuales mínimas o nulas. El 20% de los casos pierde permanentemente parte de la función pulmonar o de la visión. Del 10 al 15% restante, algunos fallecen por el daño cardíaco o en el sistema nervioso central, pero la mayoría muere por fibrosis pulmonar progresiva y corazón pulmonar.

CONCEPTOS CLAVE

Sarcoidosis

- La sarcoidosis es una enfermedad multisistémica de etiología desconocida. Su característica histopatológica diagnóstica es la presencia de granulomas no caseificantes en varios tejidos.
- Las anomalías inmunitarias incluyen concentraciones altas de linfocitos T CD4+ en el pulmón que segregan citocinas dependientes de T_H1, como IFN-γ e IL-2 localmente.
- Las manifestaciones clínicas incluyen el aumento de tamaño de los ganglios linfáticos, afectación ocular (síndrome seco [ojos secos], iritis o iridociclitis), lesiones cutáneas (eritema nudoso, nódulos subcutáneos indoloros) y afectación visceral (hígado, piel, médula). La afectación pulmonar se describe en el 90% de los casos, con formación de granulomas y fibrosis intersticial.

Neumonitis por hipersensibilidad

El término *neumonitis por hipersensibilidad* describe un espectro de trastornos pulmonares de mecanismo inmunitario, predominantemente intersticiales, causados por la exposición intensa y, a menudo, prolongada a antígenos orgánicos inhalados. Las personas afectadas tienen una sensibilidad anómala o una reactividad potenciada al antígeno causante que, al contrario que en el asma, provoca cambios anatomopatológicos que afectan principalmente a las paredes alveolares (de ahí el sinónimo «*alveolitis alérgica extrínseca*»). Es importante diagnosticar estas enfermedades al comienzo de su evolución, ya que tienden a evolucionar a una enfermedad pulmonar fibrótica crónica grave, que puede evitarse si se retira el agente medioambiental.

Lo habitual es que la hipersensibilidad sea consecuencia de la inhalación de polvo orgánico, que contiene antígenos animales formados por esporas de bacterias termófilas, hongos, proteínas animales o productos bacterianos. Se describen muchos síndromes, dependiendo de la ocupación o de la exposición del sujeto. El *pulmón del granjero* es consecuencia de la exposición a polvo generado por el heno húmedo y caliente recién cortado, que permite la proliferación rápida de las esporas de actinomicetos termófilos. El *pulmón del criador de palomas* se debe a las proteínas del suero, excretas o plumas de las aves. El *pulmón del humidificador* o *del aire acondicionado* se debe a bacterias termófilas que se acumulan en los reservorios de agua caliente. Es fácil olvidar las aves mascotas y los sótanos mohosos si no se pregunta específicamente por ellos.

Varias líneas de evidencia indican que la neumonitis por hipersensibilidad es una enfermedad de mecanismo inmunitario:

- Las muestras de lavado broncoalveolar obtenidas durante la fase aguda presentan concentraciones elevadas de quimiocinas proinflamatorias, como la proteína 1α inflamatoria de macrófagos y la IL-8.
- Las muestras del lavado broncoalveolar también presentan cifras elevadas de linfocitos T CD4+ y CD8+.
- La mayoría de los pacientes tienen anticuerpos específicos frente al antígeno causante en el suero.
- Asimismo, se ha demostrado la presencia de complemento e inmunoglobulinas dentro de las paredes del vaso mediante inmunofluorescencia.
- La presencia de granulomas no caseificantes en dos tercios de los pacientes indica que las reacciones de hipersensibilidad mediadas por linfocitos T (tipo IV) frente a los antígenos implicados también son frecuentes y tienen una función patógena.

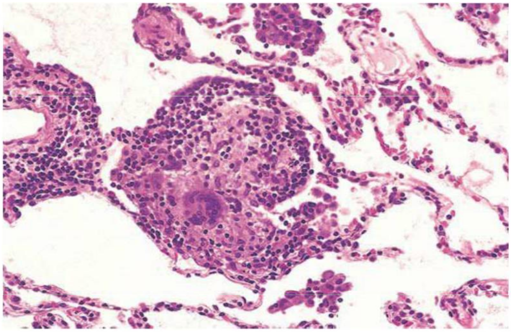


Figura 15-23 Neumonitis por hipersensibilidad. Los granulomas intersticiales de estructura laxa y la inflamación crónica son característicos.

MORFOLOGÍA

Los cambios histológicos se centran típicamente en los bronquíolos y entre ellos están: 1) neumonitis intersticial, con presencia fundamentalmente de linfocitos, células plasmáticas y macrófagos (los eosinófilos son poco frecuentes); 2) granulomas caseificantes en dos tercios de los pacientes (fig. 15-23), y 3) fibrosis intersticial con focos fibroblásticos, en panal de abeja y bronquiolitis obliterante (en estadios tardíos). En más de la mitad de los pacientes también se demuestran infiltrados intraalveolares.

Características clínicas. Las manifestaciones clínicas son variadas. Las crisis agudas, que se producen después de la inhalación de polvo antigénico en pacientes sensibilizados, consisten en episodios recidivantes de fiebre, disnea, tos y leucocitosis. En la radiografía de tórax pueden verse infiltrados intersticiales micronodulares, y las pruebas de función pulmonar muestran un trastorno restrictivo agudo. Los síntomas aparecen entre 4 y 6 h después de la exposición y pueden durar 12 h o varios días y reaparecen con la reexposición. Si la exposición es continua y prolongada, aparece una forma crónica de la enfermedad que conduce a insuficiencia respiratoria progresiva, disnea y cianosis, y a una disminución de la capacidad pulmonar total y la distensibilidad pulmonar, un cuadro parecido al de otras formas de neumopatía intersticial crónica.

Eosinofilia pulmonar

Aunque es relativamente poco frecuente, hay varias entidades clínico-patológicas que se caracterizan por el infiltrado de eosinófilos, reclutados en parte por los niveles elevados de agentes atrayentes de eosinófilos en los alvéolos, como IL-5.

La eosinofilia pulmonar se divide en las siguientes categorías:

- *Neumonía eosinófila aguda con insuficiencia respiratoria.* Se trata de una enfermedad aguda de etiología desconocida. Es de inicio rápido, con fiebre, disnea e insuficiencia respiratoria hipoxémica. La radiografía de tórax muestra infiltrados difusos, y el líquido de lavado broncoalveolar contiene más de un 25% de eosinófilos. La histología muestra daño alveolar difuso y muchos eosinófilos. Se produce una respuesta rápida a los corticoesteroides.
- La *eosinofilia secundaria*, que se presenta en varias infecciones parasitarias, micóticas y bacterianas, en la neumonitis por hipersensibilidad y en alergias a fármacos; y asociada al asma, a la aspergilosis broncopulmonar alérgica o a vasculitis (síndrome de Churg-Strauss).
- *Neumonía eosinófila crónica idiopática,* caracterizada por áreas focales de consolidación celular de la sustancia pulmonar distribuidas principalmente en los campos pulmonares periféricos. En estas lesiones, es prominente la presencia de muchos agregados de linfocitos y eosinófilos dentro de las paredes septales y los espacios alveolares. A menudo se encuentra fibrosis intersticial y neumonía en organización. Esos pacientes tienen tos, fiebre, sudores nocturnos, disnea y pérdida de peso, todo lo cual responde a los corticoesteroides. La neumonía eosinófila crónica se diagnostica cuando se excluyen otras causas de eosinofilia pulmonar crónica.

Enfermedades intersticiales relacionadas con el tabaquismo

Las enfermedades relacionadas con el tabaquismo se pueden agrupar en enfermedades obstructivas (enfisema y bronquitis crónica, que ya se han comentado) y restrictivas o intersticiales. La mayoría de los pacientes afectados por la fibrosis pulmonar idiopática son fumadores, pero aún no se ha aclarado la función del consumo de cigarrillos en su patogenia. La neumonía intersticial descamativa y la enfermedad pulmonar intersticial asociada a bronquiolitis también se asocian a enfermedades pulmonares intersticiales asociadas al tabaquismo.

Neumonía intersticial descamativa

La neumonía intersticial descamativa se caracteriza por grandes colecciones de macrófagos en los espacios aéreos en un fumador o exfumador. Originalmente, se pensaba que los macrófagos eran neumocitos descamados, de ahí el nombre erróneo de «neumonía intersticial descamativa».

MORFOLOGÍA

El hallazgo más llamativo es la acumulación de un gran número de macrófagos con citoplasma abundante que contiene un pigmento marrón pulverulento **(macrófagos del fumador)** en los espacios aéreos (fig. 15-24). En el citoplasma de los macrófagos puede verse hierro finamente granulado. Algunos de los macrófagos contienen cuerpos laminares (formados por surfactante) dentro de las vacuolas

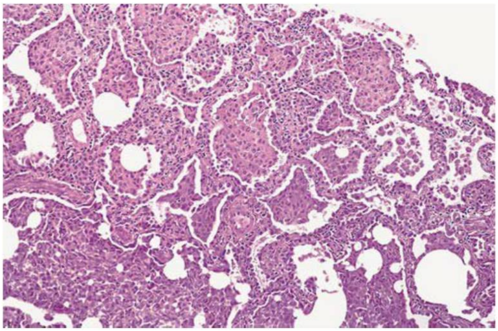


Figura 15-24 Neumonía intersticial descamativa. Detalle a mediano aumento del pulmón que muestra la acumulación de una gran cantidad de macrófagos dentro de los espacios alveolares y un engrosamiento fibroso solo ligero de las paredes alveolares.

fagocíticas, derivados, presumiblemente, de los neumocitos de tipo II necróticos. Los tabiques alveolares están engrosados por un infiltrado inflamatorio escaso de linfocitos, células plasmáticas y eosinófilos ocasionales. Los tabiques están revestidos por neumocitos cúbicos y aumentados de tamaño. La fibrosis intersticial, cuando aparece, es leve. Suele haber enfisema.

La neumonía intersticial descamativa se presenta habitualmente en la cuarta o quinta década de la vida, y actualmente es tan frecuente en hombres como en mujeres. Prácticamente todos los pacientes fuman cigarrillos. Los síntomas de presentación incluyen disnea y tos seca de inicio insidioso durante semanas o meses, asociadas a menudo a deformidad en palillos de tambor de los dedos. Las pruebas funcionales pulmonares muestran una anomalía restrictiva ligera con reducción moderada de la capacidad de difusión del dióxido de carbono. Los pacientes con neumonía intersticial descamativa responden de forma excelente a los corticoesteroides y al abandono del tabaquismo, pero algunos casos pueden evolucionar a fibrosis intersticial.

Enfermedad pulmonar intersticial asociada a bronquiolitis

La enfermedad pulmonar intersticial asociada a bronquiolitis se caracteriza por inflamación crónica y fibrosis peribronquiolar. Es una lesión histológica frecuente en fumadores de cigarrillos. Se caracteriza por la presencia de macrófagos intraluminales pigmentados en los bronquíolos respiratorios de primer y segundo orden. En su forma más leve, es un hallazgo casual en los pulmones de fumadores o exfumadores. El término *enfermedad pulmonar intersticial asociada a la bronquiolitis* se utiliza en pacientes que desarrollan síntomas pulmonares significativos, anomalías de la función pulmonar y anomalías en los estudios de imagen.

MORFOLOGÍA

A pequeño aumento, los cambios son parcheados y siguen una distribución bronquiolocéntrica. Los bronquíolos respiratorios, los conductos alveolares y los espacios peribronquiolares contienen agregados de macrófagos con pigmento marrón pulverulento **(macrófagos del fumador)** parecidos a los que se ven en la neumonía intersticial descamativa. Se aprecia un infiltrado parcheado submucoso y peribronquiolar de linfocitos e histiocitos. También puede apreciarse fibrosis peribronquiolar, que expande los tabiques alveolares contiguos. El enfisema centrolobulillar es frecuente, pero no es grave. La neumonía intersticial descamativa se encuentra a menudo en diferentes partes del mismo pulmón.

Los síntomas son leves e incluyen disnea y tos de inicio gradual en pacientes que son normalmente fumadores en la cuarta o quinta década de la vida, con exposiciones medias de más de 30 paquetes-año de consumo de cigarrillos. El abandono del tabaquismo normalmente mejora el cuadro.

Histiocitosis de células de Langerhans pulmonar

La histiocitosis de células de Langerhans pulmonar es una enfermedad poco frecuente que se caracteriza por colecciones focales de células de Langerhans (acompañadas a menudo por eosinófilos). A medida que estas lesiones evolucionan, se produce la cicatrización, provocando la destrucción de las vías respiratorias y dañando los alvéolos, con la consiguiente aparición de espacios quísticos irregulares. Los estudios de imagen del tórax presentan anomalías quísticas y nodulares características. Las células de Langerhans son células dendríticas inmaduras con núcleos hendidos y con surcos y citoplasma abundante. Son positivas para S100, CD1a y CD207 (langerina), y negativas para CD68.

Más del 95% de los pacientes afectados son adultos fumadores relativamente jóvenes que mejoran cuando dejan de fumar, lo que indica que, en algunos casos, las lesiones son un proceso inflamatorio reactivo. No obstante, en otros casos presentan mutaciones adquiridas en la cinasa serina/treonina BRAF, una característica compatible con un proceso neoplásico que también se observa habitualmente en las proliferaciones de células de Langerhans que afectan a otros tejidos (v. capítulo 13). La naturaleza neoplásica puede explicar por qué la enfermedad evoluciona en algunos pacientes, llegando a necesitar incluso un trasplante de pulmón.

Proteinosis alveolar pulmonar

La proteinosis alveolar pulmonar (PAP) es una enfermedad poco frecuente que se debe a defectos relacionados con el factor estimulante de colonias de los granulocitos-macrófagos (GM-CSF) o con disfunción de los macrófagos pulmonares, que causan la acumulación del surfactante en los espacios intraalveolares y bronquiolares. Radiológicamente, la PAP se caracteriza por opacidades pulmonares asimétricas bilaterales de aspecto parcheado. Existen tres clases distintas de enfermedad –autoinmunitaria (denominada anteriormente adquirida), secundaria y congénita–,todas ellas con un patrón parecido de cambios histológicos.

- La *PAP autoinmunitaria* se debe a la presencia de anticuerpos circulantes neutralizantes específicos para el GM-CSF. Se manifiesta principalmente en adultos; representa el 90% de todos los casos de PAP y no hay ninguna predisposición genética. La eliminación del gen del GM-CSF en ratones induce PAP. Estos ratones se «curan» si reciben tratamiento con GM-CSF. La pérdida de señalización GM-CSF bloquea la diferenciación terminal de los macrófagos alveolares, deteriorando su capacidad de catabolizar el surfactante.
- La *PAP secundaria* es poco frecuente y se asocia a varias enfermedades, como trastornos hematopoyéticos, procesos malignos, inmunodeficiencias, intolerancia a la proteína lisinúrica (un error congénito del metabolismo de los aminoácidos) y silicosis aguda y otros síndromes por inhalación. Se ha propuesto que estas enfermedades deterioran de alguna forma la maduración o la función de los macrófagos, lo que a su vez hace que el aclaramiento del surfactante desde los espacios alveolares sea inadecuado.
- La *PAP hereditaria* es muy poco frecuente, se presenta en recién nacidos y se debe a mutaciones que alteran los genes implicados en la señalización del GM-CSF (mutaciones del gen GM-CSF y del receptor del GM-CSF).

MORFOLOGÍA

La enfermedad se caracteriza por un precipitado granular homogéneo peculiar en el interior de los alvéolos, que contiene proteínas del surfactante. Su presencia provoca una consolidación focal o confluente de zonas extensas de los pulmones, con una reacción inflamatoria mínima (fig. 15-25). En consecuencia, se produce un incremento importante del tamaño y el peso del pulmón. El precipitado alveolar es positivo con ácido peryódico de Schiff, y contiene hendiduras de colesterol y proteínas de surfactante (que pueden demostrarse mediante tinciones inmunohistoquímicas). Desde el punto de vista de la ultraestructura, las laminillas del surfactante de los neumocitos de tipo II son normales.

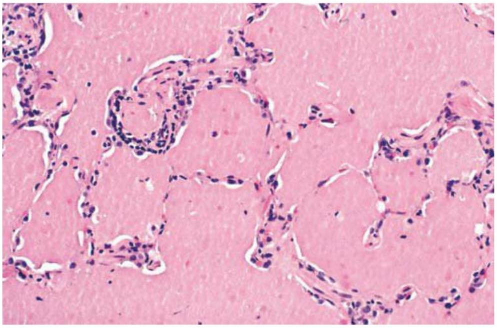


Figura 15-25 Proteinosis alveolar primaria. Los alvéolos están llenos de un precipitado granular amorfo y denso con proteínas y lípidos, mientras que las paredes alveolares son normales.

La mayoría de los pacientes adultos acuden con tos y esputo abundante, que, con frecuencia, contiene material gelatinoso.

Algunos pacientes tienen síntomas de años de evolución, a menudo con un cuadro febril. Esos pacientes tienen riesgo de desarrollar infecciones secundarias por varios microorganismos. Puede haber disnea progresiva, cianosis e insuficiencia respiratoria, pero otros pacientes siguen una evolución benigna, con la posible resolución de las lesiones. El lavado pulmonar total es el tratamiento de referencia, y es beneficioso con independencia del defecto subyacente. El tratamiento con GM-CSF es seguro y eficaz en más de la mitad de los casos de PAP autoinmunitaria, mientras que el tratamiento dirigido del trastorno subyacente puede ser útil en la PAP secundaria.

Trastornos por disfunción del surfactante

Los trastornos con disfunción del surfactante son enfermedades causadas por mutaciones de genes que codifican las proteínas implicadas en el transporte o la secreción del surfactante. Los genes mutados son los siguientes:

- El gen del *miembro 3 de las proteínas del casete de unión al ATP (ABCA3)* es el que muta con mayor frecuencia en los trastornos con disfunción del surfactante. Se trata de un trastorno autosómico recesivo, y normalmente se presenta en los primeros meses de vida con insuficiencia respiratoria rápidamente progresiva y muerte. Con menor frecuencia, solicitan asistencia niños mayores y adultos con enfermedad pulmonar intersticial crónica.
- El gen de la *proteína C del surfactante* es el segundo más frecuentemente mutado en los trastornos con disfunción del surfactante. Se trata de un defecto autosómico dominante con penetrancia e intensidad variables en el 45% de los casos y esporádica en el 55% restante. Sigue una evolución muy variable.
- El gen de la *proteína B del surfactante* es el que muta con menor frecuencia y se asocia a la forma autosómica recesiva de los trastornos por disfunción del surfactante. Normalmente, se trata de un lactante a término que desarrolla rápidamente una dificultad respiratoria progresiva poco después del nacimiento. La muerte se produce entre los 3 y 6 meses de edad.

MORFOLOGÍA

Se encuentran grados variables de depósito de material granular rosa intraalveolar, hiperplasia de neumocitos de tipo II, fibrosis intersticial y simplificación alveolar. Las tinciones inmunohistoquímicas muestran la ausencia de proteínas C y B del surfactante en las correspondientes deficiencias. Desde el punto de vista de la ultraestructura, las anomalías de los cuerpos laminares de los neumocitos de tipo II pueden verse en las tres variedades. Los cuerpos laminares pequeños con núcleos electrodensos son diagnósticos de la mutación *ABCA3* (fig. 15-26).

Enfermedades de origen vascular

Embolia e infarto de pulmón

La embolia de pulmón es una causa importante de morbimortalidad, sobre todo en pacientes encamados pero también en toda una serie de afecciones que se asocian a hipercoagulabilidad. Los coágulos de sangre que ocluyen las arterias pulmonares grandes son casi siempre de origen embólico. La procedencia habitual de los trombos –venas profundas de las piernas (> 95% de los casos)– y la magnitud del problema clínico se comentan en el capítulo 4. La embolia pulmonar causa más de 50.000 muertes en EE. UU. cada año. Su incidencia en autopsia ha variado desde el 1% en población general de pacientes hospitalarios hasta el 30% en pacientes que mueren como consecuencia de quemaduras graves, traumatismos o fracturas. Es la única causa de muerte, o uno de los factores contribuyentes más importantes, en el 10% de los adultos que mueren de forma súbita en los hospitales. Por el contrario, las trombosis pulmonares de grandes vasos son poco frecuentes y se desarrollan solo en presencia de hipertensión pulmonar, ateroesclerosis pulmonar e insuficiencia cardíaca.

Patogenia. **La embolia de pulmón se presenta en pacientes que tienen una afección predisponente que aumenta la tendencia a la coagulación (trombofilia).** Los pacientes tienen a menudo enfermedades cardíacas o cáncer, o han estado inmovilizados durante varios días o semanas antes de que aparezca la embolia sintomática. Los pacientes con una frac-

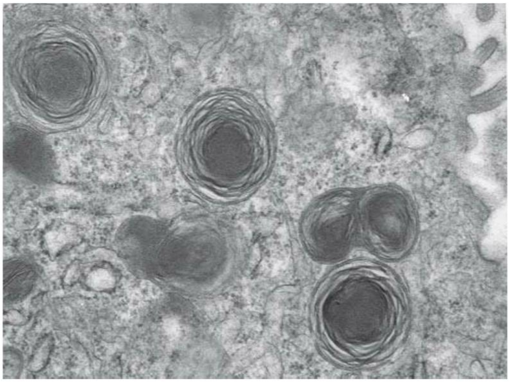


Figura 15-26 Proteinosis alveolar pulmonar asociada a la mutación del gen *ABC3*. Microfotografía electrónica que muestra neumocitos de tipo II que contienen pequeñas laminillas de surfactante con núcleos electrodensos, un aspecto que es característico de los casos asociados a mutaciones *ABCA3*.

tura de cadera tienen un riesgo particularmente alto. Los estados de hipercoagulabilidad primarios (p. ej., anomalías del factor V de Leiden, mutaciones de la protrombina y síndrome antifosfolipídico) o secundarios (como obesidad, cirugía reciente, cáncer, uso de anticonceptivos orales o embarazo) son factores de riesgo importantes. Las vías venosas centrales permanentes pueden ser un nido para la formación de trombos en la aurícula derecha, que pueden embolizar a los pulmones. En raras ocasiones, la embolia de pulmón puede contener grasa, aire o un tumor. En los pacientes que fallecen después de recibir compresiones torácicas durante la reanimación cardiopulmonar se ven a menudo pequeños émbolos de médula ósea.

La respuesta fisiopatológica y el significado clínico de la embolia de pulmón dependen del grado en que se obstruye el flujo sanguíneo arterial pulmonar, del tamaño de los vasos ocluidos, del número de émbolos y de la salud cardiovascular del paciente. La embolia tiene dos consecuencias fisiopatológicas nocivas: *compromiso respiratorio* debido a la existencia de un segmento no perfundido pero ventilado y *compromiso hemodinámico* debido al aumento de la resistencia al flujo sanguíneo pulmonar causado por la obstrucción embólica. A menudo se produce la muerte súbita, principalmente como consecuencia del bloqueo del flujo sanguíneo a través de los pulmones. La muerte también puede deberse a una insuficiencia cardíaca aguda derecha *(corazón pulmonar agudo).*

MORFOLOGÍA

Los émbolos grandes se alojan en la arteria pulmonar principal, en sus ramas mayores o en la bifurcación a modo de émbolos en silla de montar (fig. 15-27). Los émbolos pequeños viajan hacia vasos más periféricos, en los que pueden causar hemorragia o infarto. Cuando la función cardiovascular es adecuada, el aporte a través de las arterias bronquiales mantiene el parénquima pulmonar. En este caso, puede haber hemorragia, pero no hay infarto. En los casos en que la función cardiovascular ya está comprometida, como en los pacientes con enfermedad cardíaca o pulmonar, puede producirse un infarto. En conjunto, aproximadamente el 10% de los émbolos causan un infarto. Aproximadamente el 75% de los infartos afectan a los lóbulos inferiores, y en más del 50% aparecen lesiones múltiples. Su tamaño varía desde apenas visible a lesiones masivas que afectan a zonas extensas de un lóbulo. Normalmente, se extiende hacia la periferia del pulmón en forma de cuña, con el vértice mirando hacia el hilio del pulmón. En muchos casos, se identifica un vaso ocluido cerca del vértice del infarto. La embolia de pulmón puede distinguirse de un coágulo formado *post mortem* por la presencia de líneas de Zahn en el trombo (v. capítulo 4).

El infarto pulmonar es clásicamente hemorrágico y aparece como una zona de color rojo-azulado en los primeros estadios (fig. 15-28). A menudo, la superficie yuxtapuesta de la pleura está cubierta por un exudado fibrinoso. Los eritrocitos comienzan a lisarse en 48 h y el infarto se torna más pálido hasta llegar finalmente a un color pardo-rojizo cuando aparece hemosiderina. Con el paso del tiempo, la sustitución fibrosa comienza en los márgenes como una zona periférica gris o blanca que, en último término, convierte el infarto en una cicatriz retraída. Histológicamente, la zona hemorrágica muestra necrosis isquémica de las paredes alveolares, los bronquíolos y los vasos. Si el infarto se debe a un émbolo infectado, la reacción inflamatoria neutrófila puede ser intensa. Estas lesiones se conocen como **infartos sépticos,** algunos de los cuales se transformarán en un absceso.

Evolución clínica. **Un émbolo pulmonar grande es una de las pocas causas de muerte prácticamente instantánea.** En



Figura 15-27 Gran émbolo en silla de montar procedente de la vena femoral, que se encuentra entre las arterias pulmonares derecha e izquierda. (Tomado de la colección docente del Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, Tex.)

esos casos, durante la reanimación cardiopulmonar se dice que el paciente ha presentado una *disociación electromecánica,* en la cual el electrocardiograma muestra ritmo pero no se palpan pulsos porque no entra sangre en la circulación arterial pulmonar. Sin embargo, el síndrome clínico puede simular un infarto de miocardio si el paciente sobrevive después de una embolia pulmonar mensurable, con dolor torácico intenso, disnea y shock. Los *émbolos pequeños* son silentes o provocan solo dolor torácico transitorio y tos. Los infartos de pulmón se manifiestan con disnea, taquipnea, fiebre, dolor torácico, tos y hemoptisis. La pleuritis fibrinosa sobreañadida puede producir un roce de fricción pleural.

Los hallazgos en la *radiografía de tórax* son variados, y pueden ser normales o mostrar un infarto pulmonar, normalmente 12 a 36 h después de que se haya producido, por el *infiltrado en forma de cuña.* El diagnóstico de la embolia de pulmón se establece normalmente mediante la angiografía con tomografía computarizada espiral. Raras veces es necesario utilizar otros métodos diagnósticos, como la gammagrafía de ventilación perfusión o la angiografía pulmonar. La trombosis venosa profunda puede diagnosticarse mediante ecografía dúplex. Después de la lesión aguda inicial, los émbolos se resuelven a menudo mediante contracción y fibrinólisis, en particular en personas relativamente jóvenes. Si no se resuelven, con el tiempo, los émbolos pequeños múltiples pueden provocar hipertensión pulmonar y corazón pulmonar crónico. Quizás el aspecto más importante es que un émbolo pequeño puede

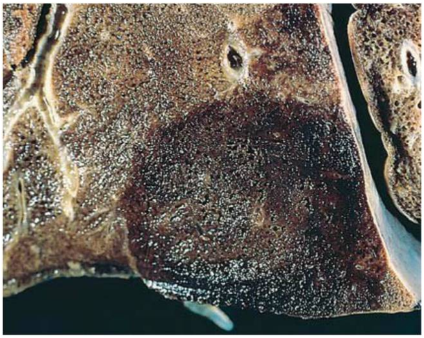


Figura 15-28 Infarto pulmonar agudo hemorrágico.

presagiar la llegada de otro más grande. En caso de subyacer una afección predisponente, los pacientes que sufren una embolia de pulmón tienen un 30% de posibilidades de sufrir una segunda embolia.

La prevención de la embolia de pulmón es un reto clínico importante que no tiene fácil solución. El tratamiento profiláctico incluye la deambulación precoz en el postoperatorio y el posparto, el uso de calcetines elásticos y medias de compresión gradual para pacientes encamados y la anticoagulación de los pacientes de alto riesgo. El tratamiento de la embolia de pulmón consiste en anticoagulación y medidas de soporte. La trombólisis puede ofrecer algún beneficio en caso de complicaciones graves (p. ej., shock), pero comporta un riesgo alto de hemorragia. En los pacientes con riesgo de embolia de pulmón repetida en los que la anticoagulación esté contraindicada, se puede implantar un filtro en la vena cava inferior (un «paraguas») que recoja los coágulos antes de que lleguen a los pulmones.

CONCEPTOS CLAVE

Embolia de pulmón

- Prácticamente todos los trombos de arterias pulmonares grandes son de origen embólico y se originan, normalmente, en las venas profundas de la parte distal de la pierna.
- Los factores de riesgo comprenden el reposo prolongado en cama, cirugía de la pierna, traumatismo grave, ICC, uso de anticonceptivos orales (en especial, los que contienen dosis altas de estrógenos), cáncer diseminado y enfermedades genéticas con hipercoagulabilidad.
- La inmensa mayoría (del 60 al 80%) de los émbolos son clínicamente silentes; una minoría (5%) causan un corazón pulmonar agudo, shock o muerte (normalmente por émbolos grandes «en silla de montar»), y el resto provocan un infarto pulmonar.
- El riesgo de recaída es alto.

Hipertensión pulmonar

La hipertensión pulmonar se define como una presión arterial pulmonar media igual o mayor a 25 mmHg en reposo. Basándose en mecanismos subyacentes, la Organización Mundial de la Salud ha clasificado la hipertensión pulmonar en cinco grupos. Estos grupos son: 1) hipertensión arterial pulmonar, que engloba diversos trastornos que afectan principalmente a las arterias musculares pulmonares pequeñas; 2) hipertensión pulmonar secundaria a insuficiencia cardíaca izquierda; 3) hipertensión pulmonar derivada de una enfermedad parenquimatosa pulmonar o hipoxemia; 4) hipertensión pulmonar tromboembólica crónica, y 5) hipertensión pulmonar de base multifactorial.

Patogenia. Como se desprende de la clasificación anterior, la hipertensión pulmonar tiene diversas causas. Se asocia con mayor frecuencia a afecciones cardiopulmonares estructurales que aumentan el flujo sanguíneo pulmonar, la resistencia vascular pulmonar o la resistencia del corazón izquierdo al flujo sanguíneo. Algunas de las causas más frecuentes son las siguientes:

- *Enfermedades pulmonares obstructivas o intersticiales crónicas* (grupo 3). Estas enfermedades obliteran los capilares alveolares, aumentando la resistencia pulmonar al flujo sanguíneo y también, de forma secundaria, la presión arterial pulmonar.
- *Antecedentes de cardiopatía congénita o adquirida* (grupo 2). Por ejemplo, la estenosis mitral aumenta la presión en la aurícula izquierda y la presión venosa pulmonar que se transmite finalmente al lado arterial de la vasculatura pulmonar, provocando hipertensión.
- *Tromboembolia de repetición* (grupo 4). La embolia pulmonar de repetición puede causar hipertensión pulmonar porque reduce el área transversal funcional del lecho vascular pulmonar, lo cual, a su vez, aumenta la resistencia vascular pulmonar.
- *Enfermedades autoinmunitarias* (grupo 1). Varias de esas enfermedades (en particular, la esclerosis sistémica) afectan a la vasculatura pulmonar y/o al intersticio, aumentando la resistencia vascular y provocando hipertensión.
- *La apnea obstructiva del sueño* (también del grupo 3) es un trastorno frecuente que se asocia a obesidad e hipoxemia. Se sabe que puede ser un factor contribuyente significativo al desarrollo de hipertensión pulmonar y corazón pulmonar.

La hipertensión pulmonar se encuentra en casos aislados en pacientes en los que se excluyen todas las causas conocidas; es lo que se conoce como *hipertensión arterial pulmonar idiopática.* Sin embargo, quizá sea una denominación errónea, ya que hasta el 80% de los casos de hipertensión pulmonar «idiopática» (que a veces se conoce como hipertensión pulmonar primaria) tienen una base genética, heredándose en ocasiones como un rasgo autosómico dominante. En las familias afectadas existe penetrancia incompleta, y solo del 10 al 20% de los familiares desarrollan realmente la enfermedad.

Como sucede a menudo, se ha aprendido mucho sobre la patogenia de la hipertensión pulmonar investigando las bases moleculares de la forma familiar, infrecuente, de la enfermedad. La primera mutación que se descubrió en la hipertensión arterial pulmonar familiar fue en el receptor de la proteína morfogenética ósea de tipo 2 (BMPR2). En el 75% de los casos familiares de hipertensión pulmonar y en el 25% de los casos esporádicos se observan mutaciones inactivadoras en la línea germinal del gen BMPR2. Después, se han descubierto otras mutaciones que también afectan a la vía BMPR2 y a la señalización intracelular. Asimismo, se ha demostrado que el gen BMPR2 está inhibido en los pulmones de algunos pacientes con hipertensión arterial pulmonar que no tienen mutaciones en este gen.

La proteína BMPR2 es una proteína de la superficie celular que pertenece a la superfamilia del receptor del TGF-β, que se une a varias citocinas, incluidos el TGF-β, la proteína morfogenética ósea (BMP), la activina y la inhibina. Aunque originariamente está descrita en el contexto del crecimiento óseo, ahora sabemos que la señalización BMP-BMPR2 es importante para la embriogenia, la apoptosis y la proliferación y diferenciación de la célula.

Aún quedan detalles por perfilar, pero parece que la insuficiencia haploide de BMPR2 provoca la disfunción y la proliferación de las células endoteliales y musculares lisas vasculares. Como solo del 10 al 20% de las personas con mutaciones en *BMPR2* desarrollan la enfermedad, es probable que haya genes modificadores y/o desencadenantes ambientales que también contribuyan a la patogenia del trastorno. Se ha propuesto un modelo en dos pasos por el cual una persona genéticamente susceptible con una mutación *BMPR2* requiere la presencia de daños genéticos o ambientales para desarrollar la enfermedad (fig. 15-29).

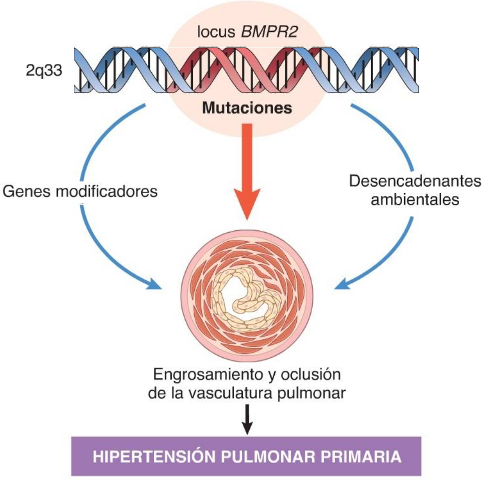


Figura 15-29 Patogenia de la hipertensión pulmonar primaria (idiopática). Consúltense los detalles en el texto.

MORFOLOGÍA

Sea cual sea su etiología, todas las formas de hipertensión pulmonar se asocian a **hipertrofia de la media de las arterias pulmonares musculares y elásticas, ateroesclerosis en las arterias pulmonares e hipertrofia ventricular derecha.** La presencia de muchos trombos en organización o recanalizados apunta como causa a las embolias pulmonares recurrentes, mientras que la coexistencia de fibrosis pulmonar difusa o de enfisema y bronquitis crónica graves indica la hipoxia crónica como el acontecimiento iniciador. Las modificaciones que sufren los vasos pueden afectar a todo el árbol arterial, desde las arterias pulmonares principales hasta las arteriolas (fig. 15-30). En los casos más graves, se forman depósitos ateromatosos en la arteria pulmonar y en sus ramas principales, simulando una ateroesclerosis sistémica (aunque en menor grado). Las arteriolas y pequeñas arterias (de 40 a 300 µm de diámetro) son las que presentan la afectación más prominente, con hipertrofia de la media y fibrosis de la íntima muy llamativas que, en ocasiones, estrechan la luz de los canales identificados. En un extremo del espectro de modificaciones anatomopatológicas se encuentra la lesión plexiforme, así llamada por la presencia de un «penacho» de formaciones capilares que producen una red que llena la luz de las arterias pequeñas y dilatadas de paredes finas y que puede extenderse fuera del vaso. Las lesiones plexiformes son más prominentes en la hipertensión pulmonar idiopática y familiar (grupo 1), en la cardiopatía congénita no reparada con derivación izquierda-derecha (grupo 2) y en la hipertensión pulmonar asociada a la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y a fármacos (también grupo 1).

Evolución clínica. La hipertensión pulmonar idiopática es más frecuente en mujeres de 20 a 40 años de edad, y también se ve ocasionalmente en niños pequeños. Los signos y síntomas clínicos de todas las formas de hipertensión pulmonar son evidentes solo en la enfermedad avanzada. En los casos de enfermedad idiopática, las características de presentación son disnea y cansancio, aunque algunos pacientes tienen dolor torácico de tipo anginoso. Con el tiempo, aparecen dificultad respiratoria grave, cianosis e hipertrofia ventricular derecha y muerte por corazón pulmonar descompensado, a menudo con tromboembolia y neumonía superpuestas, habitualmente en un plazo de 2 a 5 años en el 80% de los pacientes.

Las opciones de tratamiento dependen de la causa subyacente. En los casos de enfermedad secundaria, el tratamiento se dirige al factor desencadenante (p. ej., enfermedad tromboembólica o hipoxemia). Se han utilizado diversos vasodilatadores con éxito variable en los casos del grupo 1 o de enfermedad refractaria perteneciente a otros grupos. El trasplante de pulmón constituye el tratamiento definitivo en pacientes seleccionados.

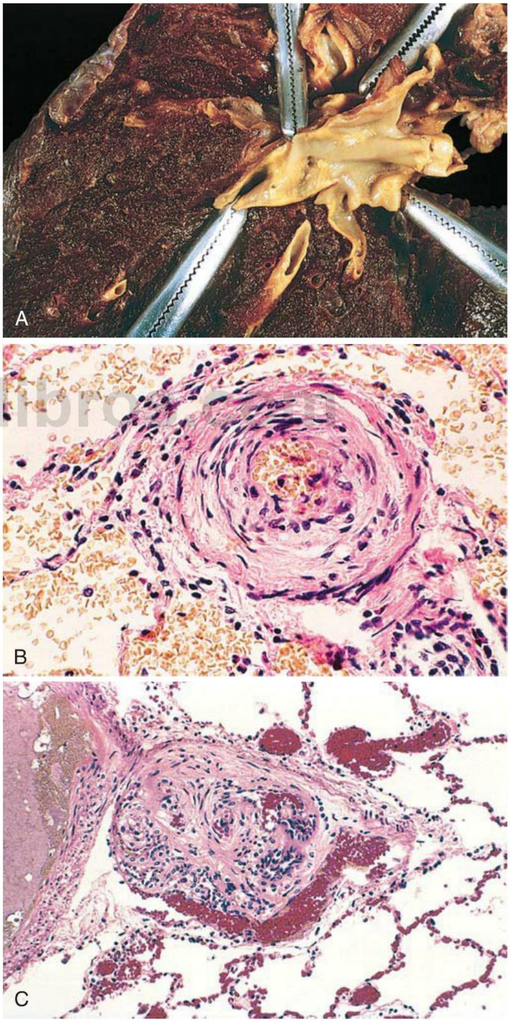


Figura 15-30 Modificaciones vasculares en la hipertensión arterial pulmonar. **A.** Formación de un ateroma, un hallazgo limitado habitualmente a los vasos grandes. **B.** Hipertrofia importante de la media. **C.** Lesión plexiforme de arterias pequeñas que es característica de la hipertensión pulmonar avanzada.

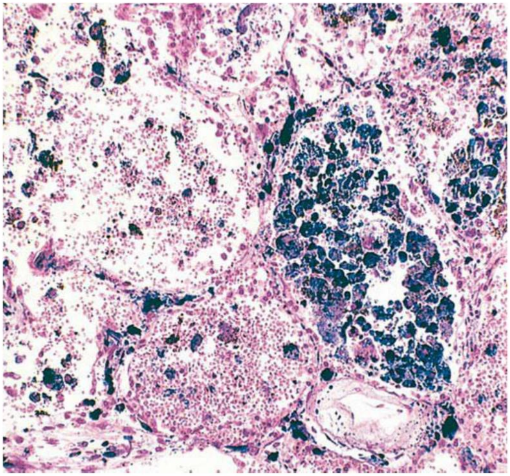


Figura 15-31 Síndrome de hemorragia pulmonar difusa. Se aprecian una hemorragia intraalveolar aguda y macrófagos cargados de hemosiderina, lo que refleja una hemorragia previa (tinción del hierro con azul de Prusia).

Síndromes de hemorragia pulmonar difusa

La hemorragia pulmonar es una complicación muy espectacular de algunos trastornos pulmonares intersticiales, los llamados *síndromes de hemorragia pulmonar* (fig. 15-31). Entre ellos están los siguientes: 1) el síndrome de Goodpasture; 2) la hemosiderosis pulmonar idiopática, y 3) la hemorragia asociada a vasculitis, que se encuentra en afecciones como la vasculitis por hipersensibilidad, la granulomatosis de Wegener y el lupus eritematoso sistémico (v. capítulo 11).

Síndrome de Goodpasture

El síndrome de Goodpasture es una enfermedad autoinmunitaria poco frecuente en la cual las lesiones renales y pulmonares se deben a autoanticuerpos circulantes frente al dominio no colágeno de la cadena α3 del colágeno IV. Cuando este anticuerpo causa solo enfermedad renal, se denomina enfermedad frente a la membrana basal glomerular. El término *síndrome de Goodpasture* designa al 40-60% de los pacientes que desarrollan una hemorragia pulmonar, además de la enfermedad renal. Los anticuerpos inician la destrucción inflamatoria de la membrana basal de los glomérulos renales y los alvéolos pulmonares, dando lugar a una *glomerulonefritis rápidamente progresiva* y a *neumonitis intersticial hemorrágica necrosante.* Aunque pueden verse afectados pacientes de todas las edades, la mayoría de los casos se presentan en adolescentes o adultos en la tercera década de la vida y, a diferencia de lo que sucede en muchas otras enfermedades autoinmunitarias, predomina en hombres. La mayoría de los afectados son fumadores.

Patogenia. La inmunopatogenia del síndrome y la naturaleza de los antígenos de Goodpasture se describen en el capítulo 20. Aún se desconoce el desencadenante que inicia la producción de anticuerpos frente a la membrana basal. Como los epítopos que dan lugar a anticuerpos anticolágeno están normalmente ocultos en el interior de la molécula, se presupone que para desenmascarar los epítopos crípticos es necesaria la participación de algún daño ambiental, como una infección vírica, la exposición a disolventes orgánicos (utilizados para la limpieza en seco) o el tabaquismo. Igual que sucede en otros trastornos autoinmunitarios, la predisposición genética se indica por la asociación con determinados subtipos HLA (p. ej., HLA-DRB1*1501 y *1502).

MORFOLOGÍA

En el caso clásico, los pulmones son pesados, con áreas de consolidación pardo-rojiza. Histológicamente, hay necrosis focal de las paredes alveolares asociada a hemorragias intraalveolares. A menudo, los alvéolos contienen macrófagos con hemosiderina (v. fig. 15-31). En estadios posteriores puede haber engrosamiento fibroso de los tabiques, hipertrofia de los neumocitos de tipo II y organización de la sangre en los espacios alveolares. En muchos casos, los estudios de inmunofluorescencia revelan depósitos lineales de inmunoglobulinas a lo largo de las membranas basales de las paredes de los tabiques. Los riñones muestran los hallazgos característicos de la glomerulonefritis proliferativa focal en casos iniciales o glomerulonefritis con semilunas en los pacientes con una glomerulonefritis rápidamente progresiva. Los depósitos lineales de inmunoglobulinas y complemento son diagnósticos. Aparecen en las pruebas de inmunofluorescencia siguiendo las membranas basales glomerulares, incluso en los pocos pacientes que no presentan enfermedad renal.

Características clínicas. La mayoría de los casos comienzan clínicamente con síntomas respiratorios, principalmente hemoptisis, y signos radiográficos de consolidación pulmonar focal. Pronto aparecen las manifestaciones de glomerulonefritis, que llevan a una insuficiencia renal rápidamente progresiva. La causa de muerte más frecuente es la uremia. El pronóstico de esta enfermedad, que era sombrío, ha mejorado mucho mediante el empleo intensivo de la *plasmaféresis.* Parece que este procedimiento es beneficioso porque elimina los anticuerpos frente a la membrana basal circulantes y los mediadores químicos de la lesión inmunitaria. El tratamiento inmunodepresor simultáneo inhibe la producción de anticuerpos en el futuro, mejorando tanto la hemorragia pulmonar como la glomerulonefritis.

Hemosiderosis pulmonar idiopática

La hemosiderosis pulmonar idiopática es un trastorno poco frecuente que se caracteriza por una hemorragia alveolar difusa intermitente. La mayoría de los casos se presentan en niños pequeños, si bien también se ha descrito la enfermedad en adultos. Se presenta de forma insidiosa con tos productiva, hemoptisis y anemia asociada a infiltrados pulmonares difusos parecidos a los que aparecen en el síndrome de Goodpasture.

La causa y la patogenia son desconocidas, y no se detectan anticuerpos frente a la membrana basal en suero o tejido. No obstante, la respuesta favorable a la inmunodepresión a largo plazo con prednisona y/o azatioprina indica que, en el daño capilar pulmonar que subyace a la hemorragia alveolar, podría estar implicado un mecanismo inmunitario. Además, el seguimiento a largo plazo de los pacientes muestra que algunos de ellos desarrollan otros trastornos inmunitarios.

Polivasculitis con granulomatosis

Llamada anteriormente granulomatosis de Wegener, esta enfermedad autoinmunitaria afecta con mayor frecuencia a las vías respiratorias altas y/o los pulmones, siendo la hemoptisis el síntoma de presentación habitual. Sus características se comentan en el capítulo 11. Aquí, baste con resaltar que la

biopsia transbronquial del pulmón proporciona el único tejido disponible para el diagnóstico. Como la cantidad de tejido es pequeña, podrían no observarse la necrosis ni la vasculitis granulomatosa. Las características importantes para el diagnóstico son la capilaritis y los granulomas dispersos mal formados (a diferencia de los encontrados en la sarcoidosis, que son redondeados y están bien definidos).

Infecciones pulmonares

Las infecciones de vías respiratorias son más frecuentes que las de cualquier otro órgano y explican la mayoría de los días de trabajo perdidos en la población general. En la inmensa mayoría de los casos se trata de infecciones de vías respiratorias altas causadas por virus (resfriado común, faringitis), si bien las infecciones pulmonares bacterianas, víricas, por micoplasmas y micóticas (neumonía) son responsables de una gran parte de la morbilidad y ocupan el octavo lugar como causa de muerte (son responsables del 2,3% de todas las muertes) en EE. UU. La neumonía puede definirse en términos generales como cualquier infección del parénquima pulmonar.

Los mecanismos de defensa antimicrobianos pulmonares se describen en el capítulo 8. La neumonía puede aparecer siempre que esos mecanismos de defensa locales estén deteriorados o cuando se menoscabe la resistencia sistémica del anfitrión. Los factores que afectan a la resistencia comprenden enfermedades crónicas, carencias inmunitarias, tratamiento con inmunodepresores y leucopenia. Los factores que comprometen los mecanismos de defensa locales del pulmón son muchos, por ejemplo:

- *Pérdida o supresión del reflejo de la tos* como resultado del coma, la anestesia, los trastornos neuromusculares, los fármacos o dolor torácico (puede provocar la *aspiración* del contenido gástrico).
- *Lesión del aparato mucociliar* por deterioro de la función ciliar o por destrucción del epitelio ciliado, debido al humo de los cigarrillos, inhalación de gases calientes o corrosivos, enfermedades víricas o defectos genéticos de la función ciliar (p. ej., síndrome de cilios inmóviles).
- *Acumulación de secreciones* en procesos como la fibrosis quística y la obstrucción bronquial.
- *Interferencia con la acción fagocítica* o bactericida de los macrófagos alveolares por alcohol, humo del tabaco, anoxia o intoxicación por oxígeno.
- Congestión y edema de pulmón.

Los defectos de la inmunidad innata (incluidos los defectos de los neutrófilos y del complemento) y la inmunodeficiencia humoral aumentan la incidencia de infecciones por bacterias piógenas. Las mutaciones en la línea germinal de MyD88 (un adaptador para varios TLR que es importante para la activación del factor de transcripción NFκB) también se asocian a neumonías bacterianas destructivas (neumocócicas). Por otro lado, los defectos inmunitarios mediados por células (congénitos y adquiridos) aumentan las infecciones por microorganismos intracelulares como micobacterias y virus del herpes, así como por microorganismos de virulencia muy baja, como *Pneumocystis jiroveci*.

Hay otros aspectos que merece la pena resaltar. En primer lugar, parafraseando al físico francés Louis Cruveilhier en 1919 (durante la epidemia de gripe), «la gripe condena y la infección añadida ejecuta». Esto es particularmente cierto en pacientes debilitados. Por ejemplo, la causa de muerte más frecuente en las epidemias de gripe es la neumonía bacteriana sobreañadida. En segundo lugar, aunque la puerta de entrada de la mayoría de las neumonías bacterianas es el tracto respiratorio, puede producirse la diseminación hematógena hacia los pulmones desde otros órganos, una vía difícil de distinguir de la neumonía primaria. Por último, muchos pacientes que tienen enfermedades crónicas adquieren una neumonía terminal durante su hospitalización *(infección nosocomial)*. Las bacterias habituales en el entorno hospitalario pueden tener una resistencia adquirida a antibióticos; las oportunidades de diseminación aumentan; es frecuente que se realicen procedimientos invasivos, como intubaciones e inyecciones, y las bacterias pueden contaminar el equipo utilizado en las unidades de cuidados respiratorios.

La neumonía se clasifica en función del agente etiológico específico, lo que determina el tratamiento, o por la situación clínica en la que se produce la infección si no puede aislarse un patógeno (lo que sucede en el 50% de los casos). En este segundo caso, la lista de patógenos sospechosos se estrecha considerablemente, lo cual orienta el tratamiento antimicrobiano empírico. Tal como se indica en la tabla 15-7, la neumonía puede aparecer en diversas situaciones clínicas («síndromes de neumonía»), y los patógenos implicados son razonablemente específicos de cada categoría.

Neumonías bacterianas extrahospitalarias

La neumonía aguda extrahospitalaria se refiere a una infección pulmonar en personas por lo demás sanas que se adquiere en un entorno normal (al contrario que la neumonía nosocomial). Puede ser bacteriana o vírica. Las características clínicas y radiológicas no muestran una sensibilidad suficiente como para diferenciar ambas entidades. Se han desarrollado varios biomarcadores para identificar a los pacientes con una infección bacteriana y definir su pronóstico. De ellos, la proteína C reactiva y la procalcitonina, ambas reactantes de fase aguda que se producen principalmente en el hígado, están significativamente más elevadas en las infecciones bacterianas que en las víricas.

La infección bacteriana se presenta a menudo después de una infección vírica de vías respiratorias altas. La invasión bacteriana del parénquima pulmonar hace que los alvéolos se llenen de un exudado inflamatorio, lo que provoca la consolidación («solidificación») del tejido pulmonar. Las variables que determinan la forma concreta de la neumonía son muchas, como el agente etiológico específico, la reacción del anfitrión y la extensión de la afectación. Las situaciones predisponentes comprenden edades extremas, enfermedades crónicas (insuficiencia cardíaca congestiva, EPOC y diabetes), inmunodeficiencias congénitas o adquiridas y disminución o ausencia de la función esplénica (enfermedad falciforme o postesplenectomía, lo que aumenta el riesgo de infección por bacterias encapsuladas como los neumococos).

Streptococcus pneumoniae

***Streptococcus pneumoniae*, o *neumococo*, es el agente etiológico más frecuente de la neumonía extrahospitalaria.** El estudio del esputo con tinción de Gram es un paso importante para el diagnóstico de la neumonía aguda. La presencia de neutrófilos abundantes que contienen los diplococos típicos, grampositivos con forma de lanceta, apoya el diagnóstico de neumonía neumocócica, pero cabe recordar que *S. pneumoniae* forma parte de la flora endógena en el 20% de los adultos, por lo que es fácil obtener resultados falsos positivos. El aislamiento de los neumococos en los hemocultivos es más específico, pero menos sensible (en las primeras fases de la enfermedad, es positivo solo en el 20 al 30% de los casos). En los

Tabla 15-7 Síndromes de neumonía

Neumonía aguda extrahospitalaria
Streptococcus pneumoniae
Haemophilus influenzae
Moraxella catarrhalis
Staphylococcus aureus
Legionella pneumophila
Enterobacteriaceae (Klebsiella pneumoniae) y especies de *Pseudomonas*
Mycoplasma pneumoniae
Especies de *Chlamydia* (*C. pneumoniae, C. psittaci* y *C. trachomatis*)
Coxiella burnetii (fiebre Q)
Virus: virus respiratorio sincitial, parainfluenza y metapneumovirus humano (niños); gripe A y B (adultos); adenovirus (servicio militar)
Neumonía asociada a la atención sanitaria
Staphylococcus aureus sensible a meticilina
Staphylococcus aureus resistente a meticilina
Pseudomonas aeruginosa
Streptococcus pneumoniae
Neumonía nosocomial
Bacilos gramnegativos, *Enterobacteriaceae* (especies de *Klebsiella, Serratia marcescens, Escherichia coli*) y especies de *Pseudomonas*
Staphylococcus aureus (normalmente, resistente a meticilina)
Neumonía por aspiración
Flora oral anaerobia *(Bacteroides, Prevotella, Fusobacterium, Peptostreptococcus)*, mezclada con bacterias aerobias *(Streptococcus pneumoniae, Staphylococcus aureus, Haemophilus influenzae, Pseudomonas aeruginosa)*
Neumonía crónica
Nocardia
Actinomyces
Granulomatosa: *Mycobacterium tuberculosis* y micobacterias atípicas, *Histoplasma capsulatum, Coccidioides immitis, Blastomyces dermatitidis*
Neumonía necrosante y absceso pulmonar
Bacterias anaerobias (muy frecuentes), con o sin infección aerobia combinada
Staphylococcus aureus, Klebsiella pneumoniae, Streptococcus pyogenes y neumococos de tipo 3 (infrecuente)
Neumonía en el anfitrión inmunocomprometido
Citomegalovirus
Pneumocystis jiroveci
Mycobacterium avium-intracellulare
Aspergilosis invasiva
Candidiasis invasiva
Bacterias, virus y hongos «habituales» (mencionados aquí)

pacientes con riesgo elevado de sufrir sepsis neumocócica se utilizan vacunas antineumocócicas que contienen polisacáridos capsulares de los serotipos más frecuentes.

Haemophilus influenzae

Haemophilus influenzae es un microorganismo gramnegativo pleomorfo que se presenta en formas encapsuladas y no encapsuladas. Hay seis serotipos de la forma encapsulada (tipos a-f), siendo el tipo b el más virulento. Los anticuerpos producidos frente a la cápsula protegen al anfitrión de la infección por *H. influenzae;* por tanto, en la vacuna contra *H. influenzae* más utilizada se incluye el polisacárido b capsular. La administración sistemática de vacunas conjugadas frente a *H. influenzae* ha reducido significativamente la incidencia de la enfermedad causada por el serotipo b, mientras que, por el contrario, ha aumentado la provocada por formas no encapsuladas, también conocidas como *no tipificables.* Se trata de microorganismos menos virulentos que se extienden por la superficie de las vías respiratorias altas y producen otitis media (infección del oído medio), sinusitis y bronconeumonía. Los recién nacidos y los niños con enfermedades asociadas como prematuridad, procesos malignos e inmunodeficiencias tienen un riesgo elevado de desarrollar la infección invasiva.

La neumonía por *H. influenzae* puede presentarse después de una infección respiratoria vírica, y se considera una urgencia pediátrica por su elevada mortalidad. La laringotraqueobronquitis descendente provoca la obstrucción de la vía respiratoria cuando los bronquios más pequeños se taponan por exudados densos, ricos en fibrina, que contienen neutrófilos, parecidos a los observados en las neumonías neumocócicas. La consolidación pulmonar es normalmente lobulillar y parcheada, pero puede ser confluente, y afecta a todo el lóbulo pulmonar. Antes de que se dispusiera de la vacuna, *H. influenzae* era una causa frecuente de meningitis supurativa en niños de hasta 5 años de edad. *H. influenzae* también provoca una conjuntivitis aguda purulenta (ojo rojo) en niños y puede causar septicemia, endocarditis, pielonefritis, colecistitis y artritis supurativa en pacientes de mayor edad predispuestos. *H. influenzae* es la causa bacteriana más frecuente de exacerbación aguda en la EPOC.

Moraxella catarrhalis

Moraxella catarrhalis es un microorganismo que se detecta cada vez con mayor frecuencia como causa de neumonía bacteriana, en especial en ancianos. Es la segunda causa bacteriana de exacerbación aguda de la EPOC. Junto a *S. pneumoniae* y *H. influenzae, M. catarrhalis* es una de las tres causas más frecuentes de otitis media en niños.

Staphylococcus aureus

Staphylococcus aureus es una causa importante de neumonía bacteriana secundaria en niños y adultos sanos después de una enfermedad vírica de vías respiratorias (p. ej., sarampión en niños y gripe tanto en niños como en adultos). La neumonía estafilocócica se asocia a una incidencia elevada de complicaciones, como absceso pulmonar y empiema. Los *adictos a drogas por vía intravenosa* tienen un riesgo alto de desarrollar una neumonía estafilocócica en relación con la endocarditis. También es una causa de muerte importante por neumonía nosocomial.

Klebsiella pneumoniae

Klebsiella pneumoniae es la causa más frecuente de neumonía bacteriana por gramnegativos. Afecta habitualmente a personas debilitadas y malnutridas, en particular a los *alcohólicos crónicos*. El esputo mucoide y espeso (a menudo teñido de sangre) es característico, porque el microorganismo produce en abundancia un polisacárido capsular viscoso que el paciente expectora con dificultad.

Pseudomonas aeruginosa

Aunque *Pseudomonas aeruginosa* provoca principalmente infecciones nosocomiales, se menciona en este apartado por su aparición en pacientes con fibrosis quística o inmunodeprimidos. Es frecuente en pacientes neutropénicos, y tiende a invadir los vasos sanguíneos, con la consiguiente diseminación extrapulmonar. La septicemia por *Pseudomonas* es una enfermedad fulminante.

Legionella pneumophila

Legionella pneumophila es el agente causante de la enfermedad de los legionarios, un epónimo que se refiere a las formas epidémicas y esporádicas de la neumonía causada por este

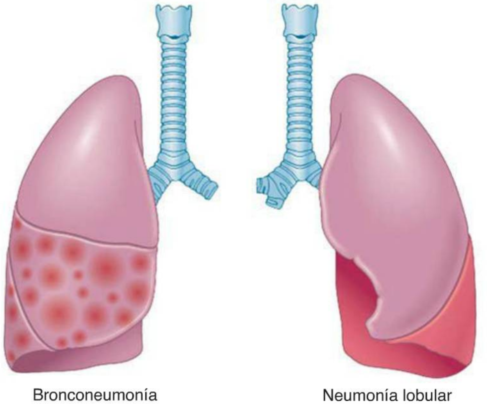


Figura 15-32 Comparación entre la bronconeumonía y la neumonía lobular.

microorganismo. También es la causa de la fiebre de Pontiac, una infección autolimitada de las vías respiratorias altas relacionada. Este microorganismo crece en entornos como torres de refrigeración y sistemas de conducción de agua potable. El modo de transmisión es la inhalación de los microorganismos en aerosol o la aspiración de agua potable contaminada. La neumonía por *Legionella* es frecuente en personas con afecciones predisponentes cardíacas, renales, inmunitarias o hematológicas. Los receptores de un trasplante de órganos resultan especialmente susceptibles. Puede ser muy grave, requiere hospitalización con frecuencia y la mortalidad puede alcanzar el 50% en pacientes inmunodeprimidos. El diagnóstico rápido se consigue mediante la demostración de los antígenos de *Legionella* en orina o mediante un resultado positivo en el análisis de anticuerpos fluorescentes realizado en muestras de esputo. El cultivo sigue siendo la prueba de referencia.

Mycoplasma pneumoniae

Las infecciones por *Mycoplasma* son particularmente frecuentes en niños y adultos jóvenes. Se presentan esporádicamente o en epidemias locales en comunidades cerradas (colegios, acuartelamientos y presidios).

MORFOLOGÍA

La neumonía bacteriana sigue dos patrones de distribución anatómica: bronconeumonía lobulillar y neumonía lobular (fig. 15-32). La consolidación parcheada del pulmón es la característica dominante de la **bronconeumonía** (fig. 15-33), mientras que la consolidación de una gran parte o de todo un lóbulo define la **neumonía lobular** (fig. 15-34). Estas clasificaciones anatómicas son difíciles de aplicar en la práctica, ya que ambos patrones se superponen. La afectación parcheada puede llegar a ser confluente, con la consolidación de prácticamente todo el lóbulo. Sin embargo, un tratamiento antibiótico eficaz limita la afectación a una consolidación subtotal. Además, los mismos microorganismos pueden producir cualquiera de los patrones en función de la susceptibilidad del paciente. **Desde el punto de vista clínico, lo más importante es identificar el agente causante y determinar la extensión de la enfermedad.**

En la **neumonía lobular** se han descrito clásicamente cuatro estadios de respuesta inflamatoria: congestión, hepatización roja, hepatización gris y resolución. En el primer estadio de **congestión,** el pulmón se aprecia pesado, pastoso y rojo. Se caracteriza por ingurgitación vascular, líquido intraalveolar con escasos neutrófilos y, a menudo, presencia de abundantes bacterias. El estadio de **hepatización roja** que se presenta a continuación se caracteriza por un exudado masivo confluente en el que los neutrófilos, los eritrocitos y la fibrina llenan los espacios alveolares (fig. 15-35*A*). En el estudio macroscópico, el lóbulo se aprecia rojo, firme y sin aire, con una consistencia similar a la del hígado, de ahí el término hepatización. El estadio de **hepatización gris** que se produce después está marcado por la desintegración progresiva de los eritrocitos y la persistencia de un exudado fibrinoso supurativo (fig. 15-35*B*), lo que provoca una coloración gris-parda. En el estadio final de **resolución,** el exudado



Figura 15-33 Bronconeumonía. Corte del pulmón que muestra parches de consolidación *(flechas).*



Figura 15-34 Neumonía lobular: hepatización gris. La consolidación es uniforme en el lóbulo inferior.

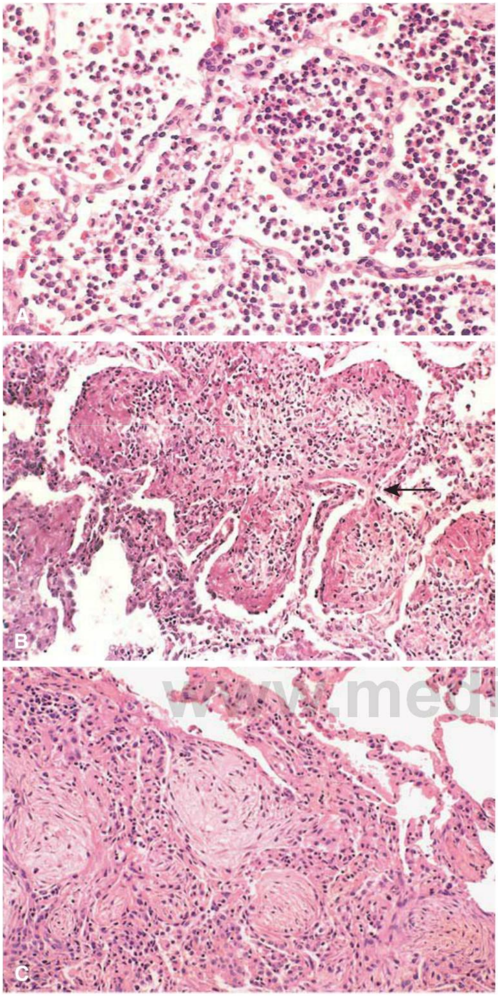


Figura 15-35 Estadios de la neumonía bacteriana. **A.** Neumonía aguda. Los capilares congestionados del tabique y la abundancia de neutrófilos intraalveolares son característicos de la hepatización roja precoz. Aún no se han formado las redes de fibrina. **B.** Organización temprana del exudado intraalveolar; se aprecia cómo sale focalmente a través de los poros de Kohn *(flecha)*. **C.** Neumonía organizada avanzada. Los exudados se han convertido en masas fibromixoides ricas en macrófagos y fibroblastos.

que hay dentro de los espacios alveolares se degrada mediante digestión enzimática para producir restos granulares semilíquidos que se reabsorben o son ingeridos por los macrófagos, expectorados u organizados por los fibroblastos que crecen en ese entorno (fig. 15-35*C*). La reacción pleural fibrinosa que se produce en respuesta a la inflamación subyacente, presente a menudo en las primeras fases si la consolidación se extiende hacia la superficie **(pleuritis),** se puede resolver de forma similar, aunque con mayor frecuencia se organiza causando un engrosamiento fibroso o adherencias permanentes.

Los focos de **bronconeumonía** son áreas consolidadas de inflamación aguda supurativa. La consolidación puede estar confinada a un lóbulo, pero con mayor frecuencia es multilobular, bilateral y basal, como consecuencia de la tendencia de las secreciones a descender por gravedad hacia los lóbulos inferiores. Las lesiones completamente desarrolladas son ligeramente elevadas, secas, granulares, rojo-grisáceo o amarillas y de márgenes mal delimitados (v. fig. 15-33). Histológicamente, la reacción provoca la aparición de un exudado con abundantes neutrófilos que llena los bronquios, los bronquíolos y los espacios alveolares adyacentes (v. fig. 15-35*A*).

Las **complicaciones** de la neumonía comprenden: 1) destrucción y necrosis del tejido, que provoca la **formación de un absceso** (particularmente frecuente en caso de infecciones por neumococos de tipo 3 o *Klebsiella*); 2) diseminación de la infección a la cavidad pleural, provocando una reacción fibrinosa supurativa intrapleural que se conoce como **empiema,** y 3) **diseminación bacteriémica** hacia las válvulas cardíacas, el pericardio, el cerebro, los riñones, el bazo o las articulaciones, provocando abscesos metastásicos, endocarditis, meningitis o artritis supurativa.

Evolución clínica. Los síntomas principales de la neumonía bacteriana aguda extrahospitalaria consisten en fiebre de inicio brusco, escalofríos con temblores y tos productiva con esputo mucopurulento. Algunos pacientes pueden tener hemoptisis. Cuando hay pleuritis, se acompaña de dolor pleurítico y roce pleural por fricción. El lóbulo entero es radiopaco en la neumonía lobular, mientras que en la bronconeumonía se aprecian zonas focales de opacidad.

El cuadro clínico se modifica sustancialmente con la administración de antibióticos. Los pacientes tratados pueden estar relativamente afebriles, con pocos signos clínicos, de 48 a 72 h después del inicio de los antibióticos. La identificación del microorganismo y la determinación de su sensibilidad a los antibióticos son las claves del tratamiento adecuado. Actualmente fallecen menos del 10% de los pacientes con una neumonía tan grave que justifica la hospitalización, y en la mayoría de estos casos la muerte es consecuencia de una complicación, como empiema, meningitis, endocarditis o pericarditis, o de algún factor predisponente, como debilidad o alcoholismo crónico.

Neumonía vírica extrahospitalaria

Las infecciones víricas más frecuentes se deben al virus de la gripe de tipos A y B, virus sincitial respiratorio, metapneumovirus humano, adenovirus, rinovirus y virus de la rubéola y la varicela. Cualquiera de estos agentes puede causar meramente una infección de vías respiratorias altas, que se diagnostica como resfriado común, o una infección más grave de las vías respiratorias bajas. Los factores que favorecen esta diseminación de la infección comprenden edades extremas, malnutrición, alcoholismo y enfermedades debilitantes subyacentes.

Si bien los detalles moleculares varían, todos los virus que causan neumonía producen enfermedad por unos mecanismos generales parecidos. Estos virus tienen tropismos que les permiten unirse a las células que recubren las vías respiratorias y entrar en ellas. La replicación vírica y la expresión génica provocan cambios citopáticos que inducen muerte celular e inflamación secundaria. El resultado, es decir, el daño y el deterioro que sufren las defensas pulmonares, como el aclaramiento mucociliar, puede predisponer a sobreinfecciones bacterianas, que, a menudo, son más graves que la propia infección vírica.

Infecciones por el virus de la gripe

Los virus de la gripe de tipo A infectan a seres humanos, cerdos, caballos y aves, y son la causa principal de pandemias y epidemias de gripe. El genoma de este virus codifica varias proteínas, aunque las más importantes por la virulencia que confieren al virus son la hemaglutinina y la neuraminidasa. La hemaglutinina tiene tres subtipos principales (H1-H3), mientras que la neuraminidasa tiene dos (N1, N2). Ambas proteínas forman parte de la cubierta del virus de la gripe, que consiste en una bicapa lipídica. La hemaglutinina es particularmente importante, ya que sirve para unir el virus a su objetivo celular mediante residuos de ácido siálico situados en los polisacáridos de superficie. Después de la captación del virus en las vesículas endosómicas, la acidificación del endosoma pone en marcha un cambio de conformación de la hemaglutinina que permite la fusión de la cubierta vírica con la membrana de la célula anfitrión, liberando el ARN del genoma vírico en el citoplasma de la célula. Por su parte, la neuraminidasa facilita la liberación de viriones recién formados, que salen de las células infectadas escindiendo los residuos de ácido siálico. Los anticuerpos neutralizantes del anfitrión frente a la hemaglutinina y la neuraminidasa del virus previenen y mejoran, respectivamente, la infección por el virus de la gripe al interferir en esas funciones.

El genoma vírico está formado por ocho cadenas sencillas de ARN, cada una de las cuales codifica una o más proteínas. El ARN está empaquetado en hélices mediante nucleoproteínas que determinan el tipo del virus de la gripe (A, B o C). En un momento dado, un único subtipo de virus A de la gripe predomina en todo el mundo. Las epidemias de la gripe se deben a mutaciones espontáneas que alteran los epítopos antigénicos de las proteínas hemaglutinina y neuraminidasa del virus. Estos cambios antigénicos *(desviación antigénica)* dan lugar a cepas nuevas del virus, cuyas diferencias son suficientes para eludir, al menos en parte, los anticuerpos antigripales producidos por los sujetos de la población en respuesta a exposiciones previas a otras cepas del virus de la gripe. No obstante, estas cepas nuevas guardan un parecido suficiente con las cepas precedentes para que algunos miembros de la población sean al menos parcialmente resistentes a la infección. Por el contrario, las pandemias, que son más duraderas y más extensas que las epidemias, se presentan cuando ambos genes de hemaglutinina y neuraminidasa son reemplazados mediante recombinación con virus de la gripe de otros animales *(desplazamiento antigénico).* En este caso, prácticamente todos los sujetos son susceptibles a un virus de la gripe nuevo. El ensamblaje del virus implica el empaquetamiento de cada uno de los ocho ARN del virus en viriones diferentes, y es fácil ver cómo la infección de un animal con dos tipos diferentes de gripe puede provocar la alternancia del material genético dentro de las células coinfectadas, creando una cepa vírica completamente nueva. En consecuencia, el genoma habitual del virus de la gripe garantiza que los desplazamientos antigénicos que provocan pandemias sean inevitables.

Si el anfitrión carece de anticuerpos protectores, el virus infecta a los neumocitos y provoca varios cambios citopáticos. Poco después de entrar en los neumocitos, la infección provocada por el virus inhibe los canales de sodio, produciendo desplazamientos de electrólitos y agua que conducen a la acumulación de líquido en la luz alveolar. A continuación se produce la muerte de las células infectadas por varios mecanismos como la inhibición de la traducción del ARNm de las células infectadas y la activación de las caspasas, lo que conduce a la apoptosis. La muerte de las células epiteliales exacerba la acumulación de líquido y libera «señales de peligro» que activan a los macrófagos residentes. Además, antes de su muerte, las células epiteliales infectadas liberan varios mediadores inflamatorios, incluidas varias quimiocinas y citocinas, lo que añade más «leña» al «fuego» inflamatorio. Además, los mediadores liberados desde las células epiteliales y los macrófagos activan el endotelio pulmonar cercano, lo que permite la unión y extravasación de los neutrófilos hacia el intersticio, en el primer o segundo día de la infección. En algunos casos, la infección vírica puede causar una lesión pulmonar suficiente como para provocar un síndrome de dificultad respiratoria aguda, pero con mayor frecuencia la enfermedad pulmonar grave e incluso mortal es consecuencia de una neumonía bacteriana sobreañadida. De ellas, las neumonías secundarias causadas por *Staphylococcus aureus* son particularmente frecuentes y, a menudo, ponen en peligro la vida del paciente.

El control de la infección se basa en varios mecanismos del anfitrión. La presencia de productos víricos induce respuestas inmunitarias innatas en las células infectadas, como la producción de interferón α y β. Esos mediadores regulan positivamente la expresión del gen *MX1,* que codifica una GTPasa que interfiere en la transcripción del gen de la gripe y en la replicación del virus. Al igual que sucede con otras infecciones víricas, las células citolíticas naturales y los linfocitos T citotóxicos pueden reconocer y matar las células infectadas del anfitrión, limitando la replicación y la diseminación del virus hacia los neumocitos adyacentes. La respuesta inmunitaria celular se potencia, finalmente, por el desarrollo de respuestas de anticuerpos hacia las proteínas hemaglutinina y neuraminidasa del virus.

La idea de lo que puede suceder en pandemias futuras procede del estudio de las pandemias del pasado. El análisis del ADN de los genomas de virus recuperados en pulmones de un soldado que falleció en la gran pandemia de la gripe de 1918, que mató a entre 20 y 40 millones de personas en todo el mundo, permitió identificar secuencias de gripe porcina compatibles con un «desplazamiento antigénico» en el origen del virus. La primera pandemia de gripe de este siglo, en 2009, también se debió a un desplazamiento antigénico relacionado con un virus de origen porcino. Provocó infecciones particularmente graves en adultos jóvenes, aparentemente porque las personas más mayores tenían anticuerpos frente a cepas del virus de la gripe pasadas que conferían una protección al menos parcial. Las enfermedades asociadas, como diabetes, enfermedades cardíacas o pulmonares e inmunodepresión, también se asociaron a un riesgo mayor de infección grave.

¿Cuál podría ser el origen de la siguiente gran pandemia? No hay certeza, pero la preocupación se centra en la gripe aviar, que normalmente infecta a las aves. Una de estas cepas, el tipo H5N1, se ha extendido por el mundo en aves salvajes y domésticas. A fecha de junio de 2011, se habían notificado a la Organización Mundial de la Salud un total de 562 infecciones por el virus de la gripe H5N1 y 325 muertes en seres humanos (en 15 países). Casi todos los casos se habían adquirido por contacto estrecho con aves domésticas, produciéndose la mayoría de las muertes por neumonía. Por fortuna, la transmisión del virus aviar H5N1 actual es ineficiente, aunque si esta cepa se recombina con otra que sea muy infecciosa para el ser humano podría surgir un virus que sería capaz de transmitirse entre personas (y, por tanto, de causar la siguiente gran pandemia).

Metapneumovirus humano

El metapneumovirus humano (MPH), un paramixovirus descubierto en 2001, se encuentra en todo el mundo y se asocia a infecciones de vías respiratorias altas y bajas. Puede infectar a cualquier grupo de edad, pero se ve con mayor frecuencia en niños pequeños, ancianos y pacientes inmunodeprimidos. El MPH causa infecciones graves como bronquiolitis y neumonía, y es

responsable del 5 al 10% de las hospitalizaciones y del 12 al 20% de las visitas ambulatorias de niños que padecen infecciones agudas de vías respiratorias. Estas infecciones son clínicamente indistinguibles de las causadas por el virus sincitial respiratorio humano y a menudo se confunden con una gripe. La primera infección por el MPH tiene lugar en la primera infancia, pero las reinfecciones son frecuentes a lo largo de la vida, en especial en pacientes mayores. Los métodos diagnósticos consisten en análisis de PCR para el ARN vírico e inmunofluorescencia directa. La ribavirina es el único tratamiento antivírico existente en estos momentos para la infección por MPH en el hombre. Se utiliza principalmente en pacientes inmunodeprimidos con una enfermedad grave. Aunque el trabajo está en marcha, aún debe desarrollarse una vacuna clínicamente eficaz y segura.

Síndrome respiratorio agudo grave

El síndrome respiratorio agudo grave (SRAG) apareció por primera vez en noviembre de 2002 en la provincia china de Cantón (Guangdong), y posteriormente se extendió hacia Hong Kong, Taiwán, Singapur, Vietnam y Toronto, donde también se produjeron brotes importantes. La facilidad de los viajes intercontinentales claramente contribuyó a esta rápida diseminación inicial. Sin embargo, la epidemia no fue a más, quizás en parte como consecuencia de las medidas de salud pública. Los últimos casos de SRAG fueron infecciones relacionadas con laboratorios descritas en abril de 2004. La causa del SRAG era un coronavirus nuevo. Los coronavirus causan muchas infecciones respiratorias de vías altas, pero el virus del SRAG difería de los demás en que infectaba las vías respiratorias bajas y se extendía por todo el cuerpo. El SRAG es un claro ejemplo de la aparición súbita de un agente infeccioso nuevo (v. capítulo 8), pero ha desaparecido por completo desde 2004, de una forma tan misteriosa como apareció. No sabemos si volverá a aparecer ni cuándo.

MORFOLOGÍA

Todas las infecciones víricas producen cambios morfológicos similares. Las infecciones respiratorias altas se caracterizan por hiperemia y tumefacción de la mucosa, infiltrado linfomonocítico y plasmocítico de la submucosa, y producción excesiva de las secreciones de moco. La mucosa tumefacta y el exudado viscoso pueden taponar los canales nasales, los senos o las trompas de Eustaquio, provocando una infección bacteriana supurativa secundaria. En niños, es frecuente una amigdalitis inducida por virus que provoca hiperplasia del tejido linfoide dentro del anillo de Waldeyer.

En la **laringotraqueobronquitis** y la **bronquiolitis** víricas se observa tumefacción de las cuerdas vocales y producción abundante de moco. El deterioro de la función broncociliar fomenta la sobreinfección bacteriana, con supuración más intensa. El taponamiento de las vías respiratorias pequeñas puede dar lugar a atelectasias pulmonares focales. Si la afectación bronquiolar es más intensa, el taponamiento generalizado de las vías respiratorias secundarias y terminales por los restos celulares, la fibrina y el exudado inflamatorio puede culminar, si se prolonga, en organización y fibrosis, con bronquiolitis obliterante y daño pulmonar permanente.

La afectación del pulmón puede ser parcheada o afectar a lóbulos completos uni- o bilateralmente. Las áreas afectadas son rojo-azuladas y están congestionadas. La pleuritis y el derrame pleural son infrecuentes. Los patrones histológicos dependen de la gravedad de la enfermedad. **La caraterística predominante es una reacción inflamatoria intersticial que afecta a las paredes de los alvéolos.** Los tabiques alveolares están engrosados y edematosos, y contienen un infiltrado inflamatorio mononuclear de linfocitos, macrófagos y, en ocasiones, células plasmáticas. En los casos agudos, también pueden verse neutrófilos. Los alvéolos pueden estar libres de exudado, pero en muchos pacientes hay material proteináceo intraalveolar y exudado celular. Cuando el cuadro se complica con un SDRA, las paredes alveolares son recubiertas por membranas hialinas de color rosa (v. fig. 15-4). La arquitectura normal del pulmón se reconstruye tras la erradicación de la infección.

La sobreinfección bacteriana modifica este cuadro, al causar bronquitis ulcerosa, bronquiolitis y neumonía bacteriana. Algunos virus, como los del herpes simple, varicela y adenovirus, pueden asociarse a necrosis del epitelio bronquial y alveolar e inflamación aguda. Los cambios citopáticos víricos característicos se describen en el capítulo 8.

Evolución clínica. La evolución clínica de las infecciones víricas es muy variada. Muchos casos están enmascarados como infecciones de vías respiratorias altas graves o *resfriados de pecho*. Incluso las personas con una neumonía atípica florida tienen pocos síntomas localizadores. La tos puede estar ausente y las principales manifestaciones pueden consistir solo en fiebre, cefalea, dolores musculares y dolores en las piernas. El edema y el exudado se localizan estratégicamente para causar desequilibrios entre la ventilación y el flujo sanguíneo y provocan síntomas que no guardan proporción con los escasos signos físicos.

Las infecciones víricas suelen ser leves y se resuelven espontáneamente sin dejar secuelas duraderas. Sin embargo, las neumonías víricas intersticiales pueden adquirir proporciones de epidemia y, entonces, incluso una tasa de complicaciones baja puede dar lugar a una morbimortalidad significativa, como sucede en las epidemias de gripe.

Neumonía asociada a la atención sanitaria

La neumonía asociada a la atención sanitaria se ha descrito recientemente como una entidad clínica diferenciada asociada a factores de riesgo significativos como son: una hospitalización reciente de al menos 2 días de duración, remisión desde una residencia de ancianos o centro asistencial de larga estancia, visitas a un hospital o consulta de hemodiálisis y tratamiento antibiótico intravenoso, quimioterapia o cuidado de heridas recientes. Los microorganismos aislados con mayor frecuencia son *Staphylococcus aureus* y *P. aeruginosa* resistentes a meticilina. La mortalidad es mayor en estos pacientes que en los casos de neumonía extrahospitalaria.

Neumonía nosocomial

Las neumonías nosocomiales se definen como infecciones pulmonares adquiridas durante la estancia hospitalaria. Son habituales en pacientes que presentan una enfermedad subyacente grave, inmunodepresión, tratamiento antibiótico prolongado o dispositivos de acceso invasivos, como catéteres intravasculares. Los pacientes con ventilación mecánica tienen un riesgo particularmente alto. Si se superponen a una enfermedad subyacente (que causó la hospitalización), las infecciones nosocomiales son complicaciones graves y, a menudo, mortales. Los aislados más frecuentes son cocos grampositivos (principalmente, *S. aureus* y *S. pneumoniae)* y bacilos gramnegativos (*Enterobacteriaceae* y *Pseudomonas*). En la neumonía asociada al respirador se describen microorganismos similares, pero los bacilos gramnegativos son más frecuentes.

CONCEPTOS CLAVE

Neumonía aguda

- *S. pneumoniae* (neumococo) es la causa más frecuente de neumonía aguda extrahospitalaria; la distribución de la inflamación es normalmente lobular.

- Las neumonías lobulares evolucionan siguiendo cuatro estadios: congestión, hepatización roja, hepatización gris y resolución.
- Otras causas frecuentes de neumonía aguda extrahospitalaria son *H. influenzae* y *M. catarrhalis* (asociados ambos a exacerbaciones agudas de EPOC), *S. aureus* (secundaria a infecciones respiratorias víricas), *K. pneumoniae* (alcohólicos crónicos), *P. aeruginosa* (personas con fibrosis quística, quemados y pacientes con neutropenia) y *L. pneumophila*, sobre todo en receptores de trasplantes de órganos.
- El término *microorganismos atípicos* se usa para referirse a *Mycoplasma pneumoniae, Chlamydophila pneumoniae, Coxiella burnetii* y virus (gripe de tipos A y B o metapneumovirus humano), ya que no son detectables en la tinción de Gram ni crecen en el medio de cultivo bacteriológico estándar.
- Las neumonías bacterianas se caracterizan por inflamación neutrófila predominantemente intraalveolar, mientras que las víricas muestran inflamación linfocítica intersticial. Pueden verse las inclusiones víricas características.
- El absceso de pulmón se debe a microorganismos anaerobios o a infecciones mixtas, y afecta a personas debilitadas después de la aspiración de la flora oral.

Neumonía por aspiración

La neumonía por aspiración se produce en pacientes muy debilitados o que aspiran el contenido gástrico mientras están inconscientes (p. ej., después de un ictus) o por vómitos repetidos. Estos pacientes tienen anomalías en los reflejos nauseoso y de deglución, que predisponen a la aspiración. La neumonía resultante es en parte química, debido a los efectos irritantes del ácido gástrico, y en parte bacteriana (por la flora oral). Normalmente se recupera más de un microorganismo en el cultivo, siendo más habituales los aerobios que los anaerobios. Este tipo de neumonía es a menudo necrosante, sigue una evolución clínica fulminante y a menudo es causa de muerte. En los casos en que los pacientes sobreviven, el absceso de pulmón es una complicación habitual.

Por el contrario, la microaspiración es frecuente en cualquier persona, en especial en presencia de enfermedad por reflujo gastroesofágico. Suele producir granulomas necrosantes pequeños y mal formados con reacción de cuerpo extraño con células gigantes multinucleadas. Normalmente no tiene consecuencias, pero puede exacerbar otras enfermedades pulmonares como el asma, la fibrosis intersticial y el rechazo del pulmón trasplantado.

Absceso pulmonar

El término *absceso pulmonar* describe un proceso supurativo local que produce necrosis del tejido pulmonar. Los procedimientos quirúrgicos o dentales orofaríngeos, las infecciones sinusales o bronquiales y las bronquiectasias tienen un papel importante en su desarrollo.

Etiología y patogenia. Aunque en las circunstancias adecuadas cualquier patógeno puede producir un absceso, los microorganismos aislados con mayor frecuencia son estreptococos aerobios y anaerobios, *S. aureus* y varios microorganismos gramnegativos. Las infecciones mixtas aparecen a menudo como consecuencia de la importante función de la inhalación de material extraño. Los *microorganismos anaerobios* se encuentran normalmente en la cavidad oral y comprenden miembros de los géneros *Bacteroides, Fusobacterium* y *Peptococcus,* componentes exclusivos de los aislados en el 60% de los casos. Los microorganismos causantes se introducen por los mecanismos siguientes:

- *Aspiración de material infeccioso* (la causa más frecuente). Es particularmente frecuente en el alcoholismo agudo, coma, anestesia, sinusitis, sepsis de origen gingivodental y debilitamiento, en los que los reflejos de la tos están deprimidos. La aspiración causa primero una neumonía que evoluciona a necrosis tisular y formación de un absceso de pulmón.
- *Antecedentes de infección pulmonar primaria.* La formación de abscesos después de una neumonía se asocia habitualmente a *S. aureus, K. pneumoniae* y neumococo de tipo 3. El riesgo es especialmente alto después de un trasplante o en caso de inmunodepresión de cualquier otro origen.
- *Embolia séptica.* Los émbolos infectados procedentes de una tromboflebitis en cualquier parte de la circulación venosa sistémica o de vegetaciones de una endocarditis infecciosa bacteriana que afecta al lado derecho del corazón quedan atrapados en el pulmón.
- *Neoplasia.* La infección secundaria es particularmente frecuente en el segmento broncopulmonar obstruido por una neoplasia maligna primaria o secundaria *(neumonía postobstructiva).*
- *Otros.* La penetración traumática directa en los pulmones, la diseminación de infecciones desde un órgano adyacente, como una infección supurativa del esófago, la columna, el espacio subfrénico o la cavidad pleural, y la siembra hematógena en el pulmón de microorganismos piógenos son causas de formación de un absceso pulmonar.

Cuando se excluyen todas esas causas, aún quedan algunos casos en los que no hay una causa reconocible para la formación del absceso. Se conocen como *abscesos pulmonares criptógenos primarios*.

MORFOLOGÍA

El diámetro de los abscesos varía desde algunos milímetros hasta cavidades grandes de 5-6 cm (fig. 15-36). Afectan a cualquier zona del pulmón y pueden ser únicos o múltiples. Los abscesos pulmonares debidos a la aspiración son más frecuentes en el lado derecho



Figura 15-36 Superficie de corte del pulmón que muestra dos abscesos. (Por cortesía del Dr. M. Kamran Mirza, University of Chicago, Chicago, Ill.)

(porque el bronquio principal derecho sigue una trayectoria más vertical) y son únicos. Los abscesos que se desarrollan en relación con una neumonía o con bronquiectasias son normalmente múltiples, basales y difusamente dispersos. Los émbolos sépticos y los abscesos piémicos son múltiples y afectan a cualquier región de los pulmones.

La alteración histológica fundamental de todos los abscesos es la destrucción supurativa del parénquima pulmonar dentro de la zona central de la cavitación. La cavidad del absceso puede llenarse con restos supurativos o, si está comunicada con una vía respiratoria, puede drenar parcialmente, dando lugar a una cavidad que contiene aire. En el interior de los restos necróticos tienden a desarrollarse sobreinfecciones saprofíticas. Si la infección continúa, se producen cavidades multiloculadas grandes, mal delimitadas, de olor fétido y color verde-negruzco que se conocen como gangrena de pulmón. En los casos crónicos, la intensa proliferación de los fibroblastos produce una pared fibrosa.

Evolución clínica. Las manifestaciones de los abscesos pulmonares son muy similares a las de las bronquiectasias y se caracterizan principalmente por tos, fiebre y cantidades abundantes de esputo purulento o sanguinolento de mal olor. Es frecuente encontrar fiebre, dolor torácico y pérdida de peso. Algunas semanas después del inicio de un absceso los dedos de las manos o los pies pueden adoptar forma de «palillos de tambor». El diagnóstico solo se sospecha a partir de los signos clínicos y debe confirmarse en el estudio radiológico. Siempre que se descubra un absceso en personas mayores, es importante descartar un carcinoma subyacente, que se encontrará en el 10 al 15% de los casos.

La evolución de los abscesos es variable. Con el tratamiento antimicrobiano, la mayoría se resuelve dejando una cicatriz. Las complicaciones consisten en extensión de la infección a la cavidad pleural, hemorragia, desarrollo de *abscesos cerebrales* o *meningitis* por émbolos sépticos y (pocas veces) amiloidosis secundarias (tipo AA).

Neumonía crónica

La neumonía crónica es una lesión localizada en el paciente inmunocompetente, con o sin afectación de ganglios linfáticos regionales. Normalmente, la reacción inflamatoria es granulomatosa y se debe a bacterias (p. ej., *M. tuberculosis*) u hongos (p. ej., *Histoplasma capsulatum*). La tuberculosis pulmonar y en otros órganos se describió en el capítulo 8. Aquí se comentarán las neumonías crónicas causadas por hongos.

Histoplasmosis

La infección por *Histoplasma capsulatum* se adquiere por inhalación de partículas de polvo contaminado con heces o guano de aves o murciélagos, que contienen pequeñas esporas (microconidios), la forma infecciosa de los hongos. Es endémica en los ríos de Ohio y Mississippi y en el Caribe. También se encuentra en México, Centroamérica y Sudamérica, partes del este y el sur de Europa, África, Asia oriental y Australia. Como *M. tuberculosis, H. capsulatum* es un patógeno intracelular que se encuentra principalmente en los fagocitos. Las presentaciones clínicas y las lesiones morfológicas de la histoplasmosis también se parecen llamativamente a las de la tuberculosis, como son: 1) afectación pulmonar primaria autolimitada y, a menudo, latente, que puede dar lugar a lesiones numulares en la radiografía de tórax; 2) enfermedad pulmonar secundaria progresiva crónica, que se localiza en los vértices pulmonares y provoca tos, fiebre y sudores nocturnos; 3) diseminación a localizaciones extrapulmonares, como el mediastino, suprarrenales, hígado o meninges, y 4) enfermedad diseminada en pacientes inmunodeprimidos. La histoplasmosis se puede presentar en personas inmunocompetentes, pero, como era de esperar, es más grave en quienes tienen defectos en la inmunidad celular.

La patogenia de esta enfermedad no se conoce con detalle. Se sabe que los macrófagos son el principal objetivo de la infección. Los macrófagos pueden internalizar *H. capsulatum* después de la opsonización con anticuerpos. Las levaduras de *Histoplasma* pueden multiplicarse dentro del fagosoma y lisar las células anfitrión. Las infecciones por *Histoplasma* están controladas por los linfocitos T colaboradores que reconocen los antígenos de la pared celular de los hongos y las proteínas del shock térmico, segregando a continuación IFN-γ, que activa los macrófagos para matar las levaduras intracelulares. Además, *Histoplasma* induce la secreción de TNF por los macrófagos para reclutar y estimular a otros macrófagos que eliminen al *Histoplasma*.

MORFOLOGÍA

En los pulmones de personas por lo demás sanas, las infecciones por *Histoplasma* producen **granulomas,** que habitualmente sufren necrosis caseificante y confluyen para producir zonas extensas de consolidación, pero que también pueden licuarse para formar cavidades (en particular, en pacientes con EPOC). Estas lesiones sufren fibrosis y calcificación concéntrica con la resolución espontánea o el tratamiento eficaz (aspecto en corteza de árbol) (fig. 15-37*A*). Para distinguir esta enfermedad de la tuberculosis, la sarcoidosis y la coccidioidomicosis en el estudio histológico, es necesario identificar levaduras de 3 a 5 μm de paredes finas, que pueden persistir en los tejidos durante años.

En la **histoplasmosis diseminada fulminante,** que se produce en sujetos inmunodeprimidos, no se forman granulomas, sino que se encuentran acumulaciones focales de fagocitos mononucleados llenos de levaduras por todo el cuerpo (fig. 15-37*B*).

El diagnóstico de la histoplasmosis se establece mediante cultivo o identificación del hongo en las lesiones tisulares. Además, existen pruebas serológicas para anticuerpos y antígenos. La detección de antígenos en los líquidos corporales es más útil en los primeros estadios, ya que los anticuerpos se forman entre 2 y 6 semanas después de la infección.

Blastomicosis

Blastomyces dermatitidis es un hongo dismórfico que habita en la tierra. Es causa de enfermedad en el centro y el sudeste de EE. UU., así como en Canadá, México, Oriente Medio, África y la India. Hay tres formas clínicas: *blastomicosis pulmonar, blastomicosis diseminada* y una *forma cutánea primaria* poco frecuente que es consecuencia de la inoculación directa de los microorganismos en la piel. La blastomicosis pulmonar se presenta a menudo como una enfermedad de inicio súbito con tos productiva, cefalea, dolor torácico, pérdida de peso, sudores nocturnos, escalofríos y anorexia. Las radiografías de tórax demuestran consolidación lobular, infiltrados multilobulares y perihiliares, nódulos múltiples o infiltrados miliares. Los lóbulos superiores son los más afectados. La neumonía se resuelve espontáneamente, pero puede persistir o evolucionar a una lesión crónica.

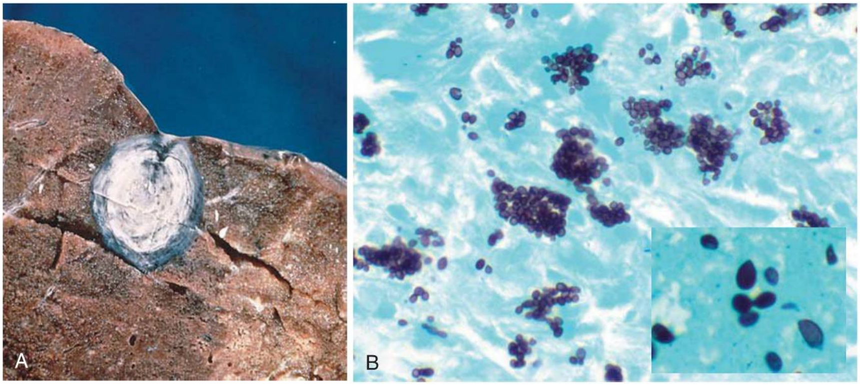


Figura 15-37 Histoplasmosis. **A.** Granuloma pulmonar laminado por *Histoplasma.* **B.** La levadura *Histoplasma capsulatum* llena los fagocitos en el pulmón de un paciente con histoplasmosis diseminada; el recuadro muestra a gran aumento las levaduras en gemación con una base fina en forma de pera (tinción con plata).

MORFOLOGÍA

En el anfitrión normal, las lesiones pulmonares de la blastomicosis son granulomas supurativos. Los macrófagos tienen una capacidad escasa de ingerir y eliminar los *B. dermatitidis,* y la persistencia de las levaduras hace que continúe el reclutamiento de los neutrófilos. En los tejidos, *B. dermatitidis* es una levadura redonda de 5 a 15 µm que se divide mediante gemación de una base amplia. Posee una pared celular gruesa de doble contorno y núcleos visibles (fig. 15-38). La afectación de la piel y la laringe se asocia a una hiperplasia epitelial intensa, que puede confundirse con un carcinoma epidermoide.

Coccidioidomicosis

Casi todas las personas que inhalan las esporas de *Coccidioides immitis* se infectan y desarrollan una reacción de hipersensibilidad diferida hacia el hongo. En realidad, más del 80% de las personas en áreas endémicas del sudoeste y oeste de EE. UU. y México tienen una reacción cutánea positiva. Una de las razones para la infectividad de *C. immitis* es que las artroconidias infecciosas bloquean la fusión del fagosoma y del lisosoma tras ser ingeridas por los macrófagos alveolares, por lo que son resistentes a la muerte intracelular. Igual que sucede con *Histoplasma,* la mayoría de las infecciones primarias por *C. immitis* son asintomáticas, pero el 10% de las personas infectadas desarrolla lesiones pulmonares, fiebre, tos y dolor pleurítico, acompañados por eritema nudoso o eritema multiforme (complejo de la fiebre del valle de San Joaquín). Menos del 1% de las personas desarrolla una infección diseminada por *C. immitis,* que afecta a la piel y las meninges. Algunos grupos étnicos (p. ej., filipinos y afroamericanos) y los pacientes inmunodeprimidos tienen un riesgo particularmente alto de enfermedad diseminada.

MORFOLOGÍA

Las lesiones pulmonares primarias y secundarias por *C. immitis* son parecidas a las lesiones granulomatosas por *Histoplasma.* Dentro de los macrófagos o de las células gigantes se encuentran *C. immitis* como esférulas de doble pared de 20 a 60 µm de diámetro que no se reproducen por gemación, llenos a menudo de endosporas pequeñas. Cuando las esférulas se rompen para liberar las endosporas, se produce una reacción piógena superpuesta (fig. 15-39). La enfermedad por *C. immitis* es progresiva en casos aislados, afectando a los pulmones, meninges, piel, huesos, suprarrenales, ganglios linfáticos, bazo o hígado. La respuesta granulomatosa puede ser puramente granulomatosa, piógena o mixta en todas esas localizaciones. Las lesiones purulentas dominan en pacientes con menor resistencia y diseminación más generalizada.

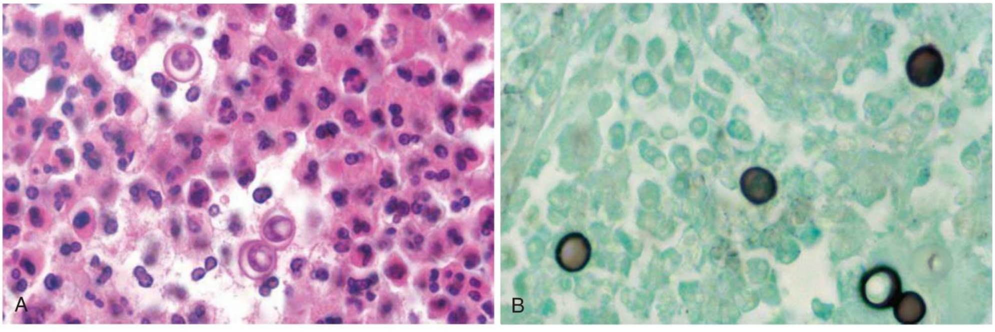


Figura 15-38 Blastomicosis. **A.** Se aprecian levaduras redondeadas en gemación, mayores que los neutrófilos. Obsérvense la pared gruesa y los núcleos característicos (que no se observan en otros hongos). **B.** Tinción con plata.

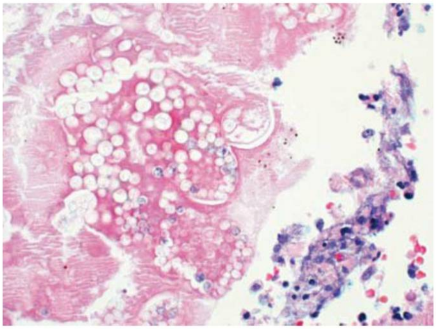


Figura 15-39 Coccidioidomicosis. Se aprecian esférulas intactas y rotas.

Neumonía en el anfitrión inmunocomprometido

La aparición de un infiltrado pulmonar, con o sin signos de infección (p. ej., fiebre), es una de las complicaciones más graves y frecuentes en pacientes cuyas defensas inmunitarias están suprimidas por la enfermedad, el tratamiento inmunodepresor por trasplante de órgano o células madre hematopoyéticas, quimioterapia por tumores o radioterapia. Una amplia diversidad de agentes infecciosos denominados oportunistas, muchos de los cuales pocas veces causan infección en anfitriones normales, pueden provocar estas neumonías, en las que, a menudo, está implicado más de un agente. La mortalidad por estas infecciones oportunistas es alta. En la tabla 15-8 se mencionan algunos de los agentes oportunistas de acuerdo con su prevalencia y de si causan infiltrados pulmonares locales o difusos. El diagnóstico diferencial de estos infiltrados incluye reacciones medicamentosas y afectación tumoral del pulmón. Cada infección específica se comenta en el capítulo 8. De ellas, las que afectan con mayor frecuencia al pulmón pueden clasificarse según el agente etiológico: 1) bacterias (*P. aeruginosa, Mycobacterium, L. pneumophila* y *Listeria monocytogenes*); 2) virus (citomegalovirus [CMV] y virus del herpes), y 3) hongos (*P. jiroveci,* especies de *Candida* y de *Aspergillus,* ficomicetos y *Cryptococcus neoformans*).

Enfermedad pulmonar en la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana

La enfermedad pulmonar es responsable del 30 al 40% de las hospitalizaciones en personas infectadas por el VIH. Si bien el uso de antirretrovíricos de gran actividad y quimioprofilácticos eficaces ha modificado enormemente la incidencia y el pronóstico de estos pacientes con enfermedad pulmonar, el diagnóstico y el tratamiento aún constituyen un reto importante como consecuencia de la gran cantidad de agentes infecciosos y lesiones pulmonares acompañantes. Ya hemos comentado algunos de los microorganismos que afectan a las personas infectadas por el VIH; ahora se expondrán los principios generales de la enfermedad pulmonar que les puede afectar.

Tabla 15-8 Causas de infiltrados pulmonares en anfitriones inmunocomprometidos

Infiltrados difusos	Infiltrados focales
Frecuentes	
Citomegalovirus *Pneumocystis jiroveci* Reacción medicamentosa	Infecciones por bacterias gramnegativas *Staphylococcus aureus* *Aspergillus* *Candida* Procesos malignos
Infrecuentes	
Neumonía bacteriana *Aspergillus* *Cryptococcus* Procesos malignos	*Cryptococcus* *Mucor* *Pneumocystis jiroveci* *Legionella pneumophila*

- A pesar del énfasis que se pone habitualmente en las infecciones oportunistas, debe recordarse que las infecciones bacterianas de vías respiratorias bajas debidas a los patógenos «habituales» son uno de los problemas pulmonares más graves relacionados con la infección por el VIH. Los microorganismos implicados son *S. pneumoniae, S. aureus, H. influenzae* y bacilos gramnegativos. Las neumonías bacterianas son más frecuentes y más graves, y se asocian a bacteriemia con mayor frecuencia en las personas infectadas por el VIH que en otros pacientes.
- No todos los infiltrados pulmonares que se detectan en relación con el VIH son de etiología infecciosa. Hay varias enfermedades no infecciosas, como el sarcoma de Kaposi (v. capítulos 6 y 11), el linfoma no hodgkiniano (v. capítulo 13) y el cáncer de pulmón, que son muy frecuentes y deben excluirse.
- El recuento de los linfocitos T CD4+ determina el riesgo de infección por microorganismos específicos. Como regla general, las infecciones bacterianas y tuberculosas son más probables con cifras más altas de CD4+ (> 200 células/mm^3). La neumonía por *Pneumocystis* aparece habitualmente con recuentos de CD4+ menores de 200 células/mm^3, mientras que el citomegalovirus, los hongos y el complejo *Mycobacterium avium* son infrecuentes hasta estadios muy avanzados de la inmunodepresión (con recuentos de CD4+ inferiores a 50 células/mm^3).

Por último, la enfermedad pulmonar de las personas infectadas por el VIH puede ser consecuencia de más de una causa, e incluso los patógenos habituales pueden presentarse con manifestaciones atípicas. En consecuencia, el estudio diagnóstico de esos pacientes puede ser más extenso (y más caro) del necesario en una persona inmunocompetente.

Trasplante de pulmón

Las indicaciones del trasplante abarcan prácticamente todas las enfermedades pulmonares terminales no neoplásicas, siempre que el paciente no presente alguna otra enfermedad grave que impida el tratamiento inmunodepresor de por vida. Las indicaciones más frecuentes son etapas finales de enfisema, fibrosis pulmonar idiopática, fibrosis quística e hipertensión arterial pulmonar idiopática/familiar. Aunque es posible realizar trasplantes de pulmón bilaterales y de corazón-pulmón, en muchos casos se trasplanta un solo pulmón para ofrecer una mejoría suficiente de la función pulmonar en dos receptores a partir de un solo donante (que son demasiado escasos). En presencia de una infección crónica bilateral (p. ej., fibrosis quística o bronquiectasias), deben reemplazarse los dos pulmones del receptor para eliminar el reservorio de la infección.

Por fortuna, el perfeccionamiento de las técnicas quirúrgicas y de conservación de órganos ha hecho que las complicaciones postoperatorias (p. ej., dehiscencia de anastomosis,

trombosis vascular o disfunción primaria del injerto) sean cada vez menos frecuentes. El pulmón trasplantado sufre dos complicaciones principales: infección y rechazo.

- Las **infecciones pulmonares** en los pacientes trasplantados pulmonares son esencialmente las mismas que las de cualquier anfitrión inmunodeprimido, que se acaban de comentar. En el período postrasplante precoz (en las primeras semanas), las infecciones bacterianas son las más frecuentes. La profilaxis con ganciclovir y la determinación de la compatibilidad para CMV entre donante y receptor han hecho que la neumonía por CMV sea menos frecuente y menos grave, aunque están surgiendo algunas cepas resistentes. La mayoría de las infecciones aparecen entre el tercer y el duodécimo mes después del trasplante. La neumonía por *Pneumocystis jiroveci* es poco frecuente, ya que prácticamente todos los pacientes reciben la profilaxis adecuada, normalmente con trimetoprim-sulfametoxazol. Las infecciones micóticas se deben principalmente a *Aspergillus* y *Candida,* y afectan a las anastomosis bronquiales y/o al pulmón.
- El **rechazo agudo** del pulmón afecta en mayor o menor grado a todos los pacientes a pesar de la inmunodepresión rutinaria. Aparece varias semanas o meses después de la cirugía, pero puede presentarse incluso años después, o siempre que se agudice la inmunodepresión. Los pacientes se presentan con fiebre, disnea, tos e infiltrados radiológicos, síntomas inespecíficos similares a los de un cuadro infeccioso que obligan a obtener una biopsia transbronquial para establecer el diagnóstico.
- Por otro lado, el **rechazo crónico** es un problema importante al menos en la mitad de los pacientes entre 3 y 5 años después del trasplante. Se manifiesta con tos, disnea y deterioro irreversible de las pruebas de función pulmonar como consecuencia de la fibrosis pulmonar.

MORFOLOGÍA

Las características morfológicas del rechazo agudo consisten en infiltrados inflamatorios (linfocitos, células plasmáticas y escasos neutrófilos y eosinófilos) alrededor de los vasos pequeños y/o en la submucosa de vías respiratorias. La principal correlación morfológica del rechazo crónico es la **bronquiolitis obliterante,** con oclusión parcial o completa de las vías respiratorias pequeñas por la fibrosis, con o sin inflamación activa (fig. 15-40). La bronquiolitis obliterante sigue una distribución parcheada, por lo que es difícil diagnosticar mediante la biopsia transbronquial. En los casos de larga evolución aparecen bronquiectasias y fibrosis pulmonar.

El rechazo celular agudo de las vías respiratorias (el presunto precursor de la obliteración fibrosa que afectará más adelante a dichas vías respiratorias) responde bien al tratamiento en general, aunque el tratamiento de la bronquiolitis obliterante establecida es desalentador. Su evolución puede frenarse, e incluso detenerse, durante algún tiempo, pero no puede revertirse. La ateroesclerosis pulmonar acelerada en el injerto y el linfoma B asociado al VEB son complicaciones menos frecuentes del trasplante de pulmón. La evolución a corto plazo del trasplante de pulmón ha mejorado considerablemente como consecuencia de las mejoras continuas del tratamiento quirúrgico, inmunodepresor y antimicrobiano, pero aún no es tan buena como la de los trasplantes renales o cardíacos. La supervivencia al año y a los 5 y 10 años es del 79, 53 y 30%, respectivamente.

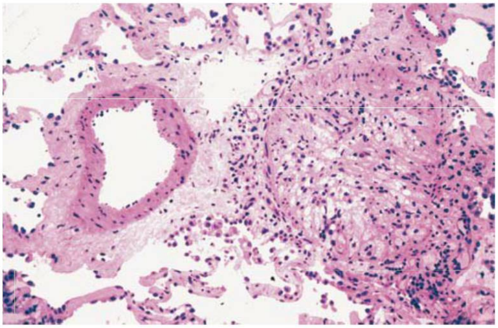


Figura 15-40 Rechazo crónico del aloinjerto de pulmón asociado al bronquíolo (bronquiolitis obliterante). La arteria pulmonar adyacente es normal. (Por cortesía del Dr. Thomas Krausz, Department of Pathology, The University of Chicago, Pritzker School of Medicine, Chicago, IL.)

Tumores

En el pulmón pueden originarse una gran variedad de tumores benignos y malignos, pero del 90 al 95% de los casos son carcinomas, el 5% son carcinoides bronquiales y del 2 al 5% son neoplasias mesenquimatosas y otros tumores.

Carcinomas

Actualmente, el cáncer de pulmón es el cáncer que se diagnostica con mayor frecuencia en el mundo (se calcula que en 2008 aparecieron 1,6 millones de casos nuevos) **y la primera causa de mortalidad por cáncer en todo el mundo** (con 1.380.000 muertes en 2008). Su preponderancia se debe principalmente a los efectos cancerígenos del humo de los cigarrillos. En las décadas venideras, los cambios en el hábito tabáquico afectarán en gran medida a la incidencia y a la mortalidad del cáncer de pulmón, así como a la prevalencia de sus distintos tipos histológicos.

Se calcula que en 2012 el número de casos nuevos de cáncer de pulmón aparecidos en EE. UU. fue de 226.160 (compárese con los 18.000 casos diagnosticados en 1950), lo que representa aproximadamente el 14% de los diagnósticos de cáncer, con 160.340 muertes, prácticamente el 28% de todas las muertes relacionadas con ese grupo de enfermedades. Como es fácil deducir del hecho de que la mortalidad anual prácticamente es igual a la incidencia anual, la perspectiva global para los pacientes afectados sigue siendo sombría. Las tasas de incidencia y mortalidad del cáncer de pulmón han ido disminuyendo desde comienzos de la década de los noventa en los hombres, como consecuencia de la disminución de las tasas de tabaquismo en los últimos 35 años. Por el contrario, los patrones de tabaquismo en las mujeres llevan mucho retraso respecto a los hombres. Desde 1987 han fallecido más mujeres cada año por cáncer de pulmón que por cáncer de mama, el tumor que durante más de 40 años había sido la principal causa de muerte en este sexo. El cáncer de pulmón es más frecuente entre los 40 y los 70 años de edad, con una incidencia máxima a los 50 o 60 años. Solo el 2% de todos los casos aparece antes de los 40 años.

Etiología y patogenia. La mayoría de los cánceres de pulmón (aunque no todos) se asocian a un carcinógeno de sobra conocido: el humo de los cigarrillos. Además, hay otros factores

genéticos y ambientales que se comentarán después de hablar del papel del tabaquismo. Los cambios moleculares varían en cada uno de los subtipos histológicos, que también se expondrán más adelante. Baste decir ahora que el cáncer de pulmón se clasifica, en términos generales, en tumores de células pequeñas (microcíticos) o no pequeñas (no microcíticos), formado este segundo grupo por los carcinomas epidermoides y los adenocarcinomas.

Tabaquismo. **Aproximadamente el 80% de los casos de cáncer de pulmón se presentan en fumadores activos o que han dejado de fumar recientemente.** Existe una correlación prácticamente lineal entre la frecuencia de cáncer de pulmón y los paquetes-año de tabaquismo. El aumento del riesgo es 60 veces mayor entre los grandes fumadores habituales (dos paquetes al día durante 20 años) en comparación con los no fumadores. No obstante, como el cáncer de pulmón se desarrolla solo en el 11% de los grandes fumadores, debe haber otros factores que predispongan a los sujetos a padecer esta enfermedad mortal. Por motivos que no se conocen con claridad, las mujeres son más sensibles que los hombres a los carcinógenos del tabaco. Aunque el abandono del tabaquismo disminuye el riesgo de cáncer de pulmón a lo largo del tiempo, es posible que no vuelva a sus valores basales. De hecho, los cambios genéticos que anteceden al cáncer de pulmón pueden persistir durante muchos años en el epitelio bronquial de los exfumadores. El tabaquismo pasivo (proximidad a los fumadores de cigarrillos) aumenta el riesgo de desarrollar cáncer de pulmón hasta aproximadamente el doble que en los no fumadores. El consumo de pipas y puros también aumenta el riesgo, pero solo ligeramente.

Si bien la duración y la intensidad del tabaquismo se correlacionan con el riesgo de cáncer, no todas las personas expuestas al humo del tabaco desarrollan un cáncer. En parte, este hecho puede deberse al azar, pero también es probable que el efecto mutágeno de los carcinógenos del humo se modifique por la presencia de variantes genéticas. Recuérdese que muchos agentes químicos (procarcinógenos) se convierten en carcinógenos por la activación del sistema enzimático de la monooxigenasa P-450, un sistema altamente polimorfo (v. capítulo 9). Algunos polimorfismos específicos de P-450 tienen una gran capacidad de activar los procarcinógenos del humo de los cigarrillos, y los fumadores portadores de esas variantes genéticas tienen un riesgo mayor de desarrollar cáncer de pulmón. De igual modo, las personas cuyos linfocitos en sangre periférica muestran un número mayor de roturas cromosómicas después de la exposición a los carcinógenos del tabaco (genotipo sensible al mutágeno) tienen un riesgo más de 10 veces superior de desarrollar cáncer de pulmón en comparación con los controles, presumiblemente por variaciones genéticas en los genes implicados en la reparación del ADN.

Los cambios histológicos correlacionados con los pasos que sigue la ruta hacia la transformación neoplásica que mejor se conocen se refieren al carcinoma epidermoide y se describen con mayor detalle más adelante. Existe una correlación lineal entre la intensidad de la exposición al humo de cigarrillos y la aparición de cambios epiteliales mucho más preocupantes. Estos cambios comienzan con la aparición de una hiperplasia de células basales de aspecto bastante inocuo y de metaplasia escamosa, y evolucionan hasta la displasia escamosa y el carcinoma *in situ,* el último estadio antes de la progresión al cáncer invasivo.

Lamentablemente, los efectos cancerígenos del humo del tabaco se extienden también a las personas que viven y trabajan con fumadores. La *exposición pasiva al humo,* o la presencia de humo de cigarrillos en el entorno, condiciona el contacto con numerosos agentes cancerígenos para el ser humano, para los cuales no hay un nivel seguro de exposición. Se calcula que cada año fallecen aproximadamente 3.000 adultos no fumadores por cáncer de pulmón como consecuencia de respirar este humo de forma pasiva. Fumar puros o en pipa también aumenta el riesgo, aunque mucho menos que fumar cigarrillos. El tabaco sin humo (los cigarrillos electrónicos) no es un sustituto inocuo de los cigarrillos o los puros, ya que los productos que contienen preservan el pulmón, pero provocan cáncer oral y pueden inducir adicción a la nicotina.

Riesgos industriales. La exposición a determinados agentes industriales, como amianto, arsénico, cromo, uranio, níquel, cloruro de vinilo y gas mostaza, también aumenta el riesgo de desarrollar cáncer de pulmón. La *radiación* ionizante en dosis altas es cancerígena. La incidencia de cáncer de pulmón aumentó en los supervivientes a las bombas atómicas de Hiroshima y Nagasaki, así como en personas que trabajaron con asiduidad en las tareas de limpieza del desastre de Chernóbil. El *uranio* es un metal débilmente radiactivo, pero las tasas de cáncer de pulmón en los mineros de uranio no fumadores son cuatro veces mayores que en la población general, y unas 10 veces mayores entre los mineros fumadores. La exposición al *amianto* también aumenta el riesgo de desarrollar cáncer de pulmón. El período de latencia previo al desarrollo del cáncer de pulmón es de 10 a 30 años. El cáncer de pulmón es el proceso maligno más frecuente en personas expuestas al amianto, en particular cuando se une al tabaquismo. Los trabajadores del amianto que no fuman tienen un riesgo cinco veces mayor de desarrollar cáncer de pulmón que los sujetos control no fumadores, y los que fuman tienen un riesgo 55 veces mayor.

Contaminación atmosférica. Se desconoce si la contaminación atmosférica incrementa por sí sola el riesgo de cáncer de pulmón, pero es probable que se sume al riesgo en fumadores o en fumadores pasivos. Puede hacerlo a través de varios mecanismos diferentes. La exposición crónica a las partículas contenidas en la niebla tóxica *(smog)* puede causar irritación, inflamación y reparación, y, como se recordará, el proceso crónico de inflamación y reparación aumenta el riesgo de diversos tipos de cáncer (v. capítulo 7). Una forma específica de contaminación ambiental que puede contribuir al aumento del riesgo de cáncer de pulmón se debe al gas radón. El radón es un gas radiactivo ubicuo que se ha vinculado en estudios epidemiológicos al aumento de cáncer de pulmón en mineros del uranio, en particular en los fumadores. Este incremento ha generado temor ante un posible aumento de la incidencia de cáncer de pulmón por la exposición de bajo nivel (p. ej., en domicilios bien aislados en zonas con niveles elevados de radón natural en el terreno), aunque esta hipótesis aún no se ha confirmado.

Genética molecular. Al igual que sucede con otros tipos de cáncer (v. capítulo 7), los carcinomas de pulmón relacionados con el tabaquismo se producen por la acumulación paulatina de mutaciones oncógenas «directoras» que provocan la transformación neoplásica de las células epiteliales pulmonares. En el epitelio bronquial «benigno» de los fumadores que no tienen cáncer de pulmón se pueden encontrar algunos de los cambios genéticos asociados al cáncer, lo que indicaría que hay zonas extensas de la mucosa respiratoria que mutan tras su exposición a los carcinógenos del humo del tabaco («efecto de campo»). En este terreno así abonado, esas pocas células que acumulan la colección de mutaciones directoras complementarias suficiente para adquirir todas las características esenciales del cáncer (v. capítulo 7) evolucionarán a carcinoma invasivo.

Los carcinomas de pulmón se clasifican en varios subgrupos histológicos principales (descritos más adelante), cada uno de ellos con sus características moleculares distintivas, a saber:

- El *carcinoma epidermoide* se asocia principalmente a la exposición al humo de cigarrillos y presenta varias aberraciones genéticas, muchas de las cuales son deleciones cromosómicas que afectan a los *loci* supresores tumorales. Estas pérdidas, en especial las relacionadas con los cromosomas 3p, 9p (lugar del gen *CDKN2A*) y 17p (lugar del gen *TP53*), son acontecimientos precoces en la evolución del tumor y se detectan con una frecuencia apreciable en las células de la mucosa respiratoria histológicamente normal de los fumadores. Los carcinomas epidermoides muestran la frecuencia de mutaciones *TP53* más alta entre todos los tipos histológicos de carcinoma de pulmón. Se ha descrito la sobreexpresión de la proteína p53 (mediante tinción inmunohistoquímica), un marcador de mutaciones de *TP53,* también un acontecimiento precoz, en el 10 al 50% de las displasias escamosas y en el 60 al 90% de los carcinomas epidermoides *in situ*. La pérdida de expresión del supresor tumoral del retinoblastoma (RB) se identifica mediante inmunohistoquímica en el 15% de los carcinomas epidermoides. El gen *CDKN2A* inhibidor de cinasas dependiente de ciclina se inactiva y la proteína que produce, p16, se pierde en el 65% de los tumores. Ahora sabemos que muchos carcinomas epidermoides presentan una amplificación del gen *FGFR1,* que codifica la tirosina cinasa receptor del factor de crecimiento de fibroblastos.
- El *carcinoma de células pequeñas* muestra la asociación más importante con el tabaquismo y, a pesar de sus características histopatológicas divergentes, comparte muchas características moleculares con el carcinoma epidermoide, como son las aberraciones frecuentes con pérdida de función que afectan al *TP53* (75 al 90% de los tumores), *RB* (cerca del 100% de los tumores) y deleciones del cromosoma 3p. También es frecuente la amplificación de los genes de la familia *MYC*.
- El *adenocarcinoma* se caracteriza por mutaciones con ganancia de función oncógenas que afectan a los componentes de las vías de señalización del receptor del factor de crecimiento. Todas ellas se encuentran en una minoría de tumores, pero juntas suponen una parte importante del total de tumores. Entre ellas, se incluyen las mutaciones de varios genes que codifican receptores de tirosina cinasas, como *EGFR, ALK, ROS, MET* y *RET,* todos los cuales mutan también en otras formas de cáncer. Los tumores que no tienen mutaciones en genes de tirosina cinasas presentan a menudo mutaciones del gen *KRAS,* que, como se recordará, se encuentran en posiciones distales a los receptores de tirosina cinasas en las vías de señalización de los factores de crecimiento.

Tabla 15-9 Clasificación histológica de los tumores pulmonares epiteliales malignos

Clasificación del tumor
Carcinoma epidermoide
Papilar, células claras, células pequeñas, basaloide
Carcinoma de células pequeñas
Carcinoma de células pequeñas combinado
Adenocarcinoma
Adenocarcinoma mínimamente invasivo (no mucinoso o mucinoso)
Lepídica, acinar; papilar, sólida (según el patrón predominante)
Adenocarcinoma mucinoso
Carcinoma de células grandes
Carcinoma neuroendocrino de células grandes
Carcinoma adenoescamoso
Carcinomas con elementos pleomorfos, sarcomatoides o sarcomatosos
Tumor carcinoide
Típico o atípico
Tipo carcinomas de glándulas salivales

Cáncer de pulmón en personas que no han fumado nunca. Según cálculos de la OMS, el 25% de los cánceres de pulmón en todo el mundo se presenta en personas que no han fumado nunca. Es probable que este porcentaje se acerque más a un 10-15% en el mundo occidental. Estos cánceres son más frecuentes en mujeres, y en su mayoría se trata de adenocarcinomas. El cáncer de los no fumadores presenta con mayor probabilidad mutaciones de *EGFR,* y casi nunca tiene mutaciones en *KRAS;* las mutaciones de *TP53* no son infrecuentes, pero son menos frecuentes que en los cánceres relacionados con el tabaquismo.

Lesiones precursoras (preinvasivas). Se reconocen cuatro tipos de lesiones epiteliales morfológicas precursoras: 1) displasia escamosa y carcinoma *in situ;* 2) hiperplasia adenomatosa atípica; 3) adenocarcinoma *in situ,* y 4) hiperplasia idiopática difusa de células neuroendocrinas pulmonares. Cabe recordar que el término *precursor* no implica que la progresión al cáncer sea inevitable. Actualmente, no es posible distinguir entre las lesiones precursoras que evolucionan y las que se mantienen localizadas o involucionan.

Clasificación. La clasificación de un tumor es importante para mantener la homogeneidad en los tratamientos y por-

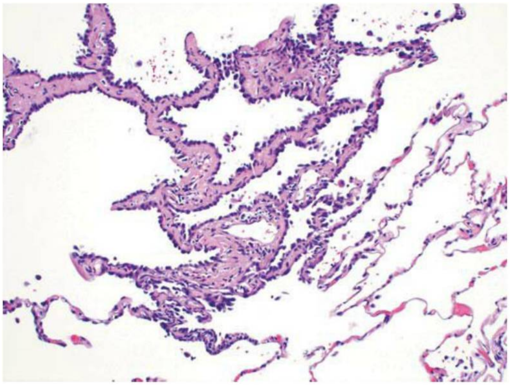


Figura 15-41 Hiperplasia adenomatosa atípica. El epitelio es cúbico y hay una ligera fibrosis intersticial.

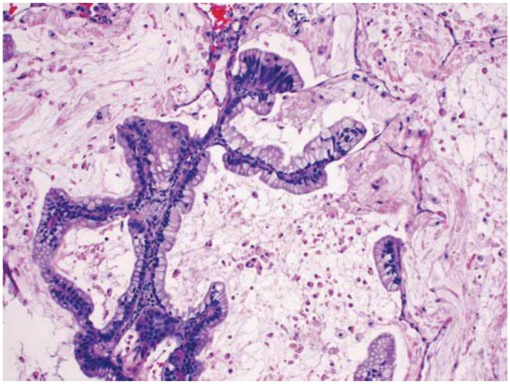


Figura 15-42 Adenocarcinoma *in situ,* subtipo mucinoso. Es evidente el crecimiento característico siguiendo los tabiques alveolares preexistentes, sin invasión.

que sienta la base de los estudios epidemiológicos y biológicos. La clasificación más reciente se presenta en la tabla 15-9. Aunque se describen diversas variantes histológicas de cada tipo de cáncer de pulmón, su significado clínico aún está por determinar, salvo en los casos que se mencione. Las cuatro categorías principales se presentan en las proporciones siguientes:

- Adenocarcinoma (38%).
- Carcinoma epidermoide (20%).
- Carcinoma de células pequeñas (14%).
- Carcinoma de células grandes (3%).
- Otros (25%).

Pueden verse patrones histológicos mixtos, incluso dentro del mismo cáncer, de manera que se presentan combinaciones de carcinoma epidermoide y adenocarcinoma o de carcinoma microcítico y carcinoma epidermoide en el 10% de los casos.

La incidencia de adenocarcinoma ha aumentado significativamente en las dos últimas décadas. El adenocarcinoma es actualmente la forma de cáncer de pulmón más frecuente en mujeres, y también en hombres según muchos estudios. Se desconocen los motivos de este cambio. Un posible factor es el aumento de mujeres fumadoras, pero esto solo resalta el hecho de que no sabemos por qué las mujeres tienden a desarrollar más adenocarcinomas. Una posibilidad es que el cambio de tipo de cigarrillo (con filtro, bajos en nicotina y alquitrán) haya hecho que los fumadores aspiren más profundamente el humo y, por tanto, se aumente la exposición a los carcinógenos de las vías respiratorias y células más periféricas (con predilección hacia el adenocarcinoma).

MORFOLOGÍA

Los carcinomas de pulmón pueden surgir en toda la zona periférica del pulmón (más a menudo, adenocarcinomas) o en la zona central/hiliar (más a menudo, carcinomas epidermoides), en ocasiones asociados a lesiones precursoras reconocibles.

La **hiperplasia adenomatosa atípica** es una lesión pequeña (≤ 5 mm) que se caracteriza por neumocitos displásicos que revisten las paredes alveolares, que son ligeramente fibróticas (fig. 15-41). Puede ser simple o múltiple, y puede encontrarse en un territorio pulmonar adyacente a un tumor invasivo o alejado de él.

El **adenocarcinoma *in situ*** (antes llamado carcinoma bronquioloalveolar) es una lesión que mide menos de 3 cm y está compuesta enteramente por células displásicas que crecen siguiendo los tabiques alveolares preexistentes. Las células muestran una displasia mayor que la hiperplasia adenomatosa atípica y pueden tener o no mucina intracelular (tipos mucinoso y no mucinoso, respectivamente) (fig. 15-42).

El **adenocarcinoma** es un tumor epitelial maligno invasor con diferenciación glandular o producción de mucina por las células tumorales. Los adenocarcinomas presentan distintos patrones de crecimiento, incluidos el acinar, el lepídico, el papilar, el micropapilar y el sólido con

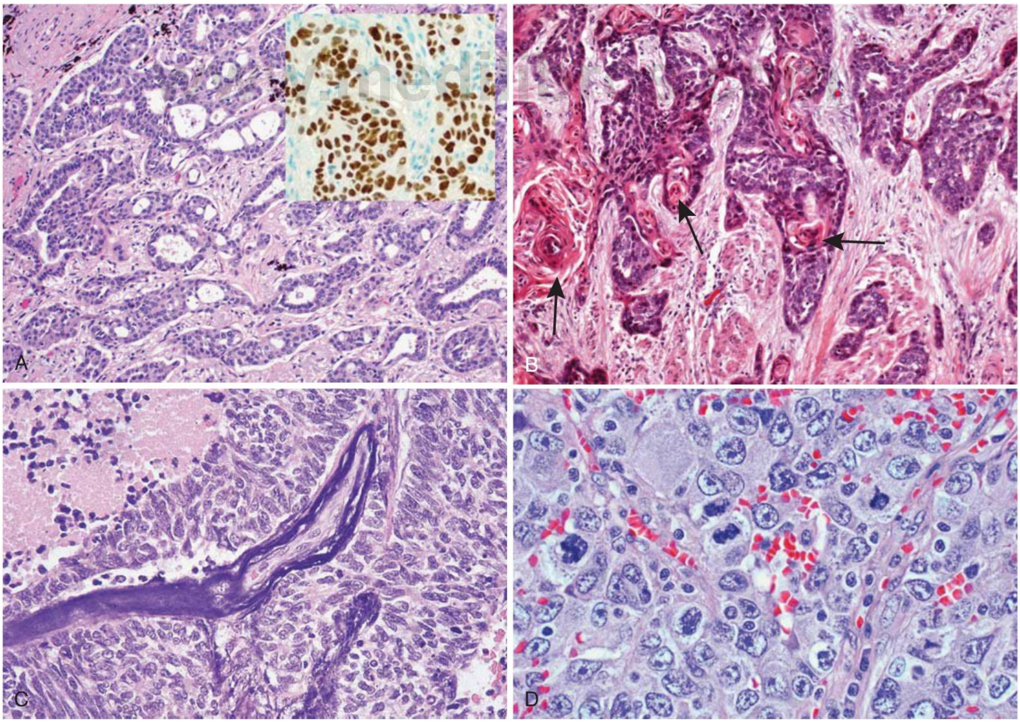


Figura 15-43 Variantes histológicas del carcinoma de pulmón. **A.** Adenocarcinoma con formación de glándulas; en el *recuadro* se muestra la expresión del factor 1 de transcripción tiroideo (TTF-1), detectado mediante inmunohistoquímica. **B.** Carcinoma epidermoide bien diferenciado que muestra queratinización *(flechas)*. **C.** Carcinoma de células pequeñas. Se observan islotes de células pequeñas intensamente basófilas y zonas de necrosis. **D.** Carcinoma de células grandes. Las células tumorales son pleomorfas y no muestran indicios de diferenciación escamosa o glandular.

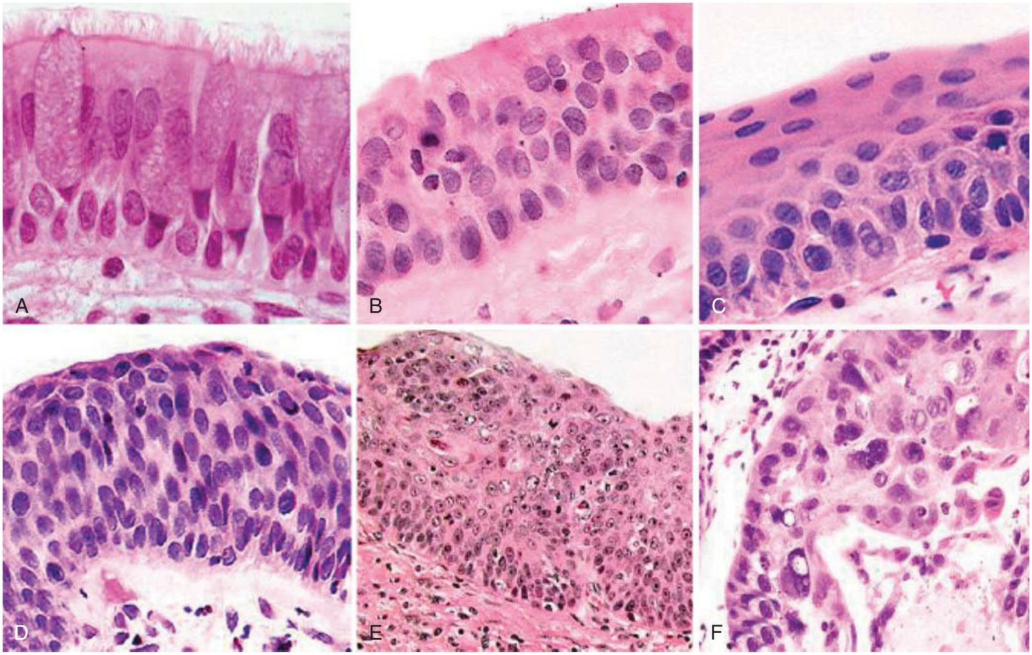


Figura 15-44 Lesiones precursoras de los carcinomas epidermoides. Algunas de las modificaciones más tempranas («ligeras») del epitelio dañado por el tabaquismo son la hiperplasia de las células caliciformes **(A),** la hiperplasia de las células basales (o células de reserva) **(B)** y la metaplasia escamosa **(C).** Entre las modificaciones de peor pronóstico está la aparición de la displasia escamosa **(D),** que se caracteriza por la presencia de un epitelio escamoso desordenado, con pérdida de la polaridad nuclear, hipercromatismo nuclear, pleomorfismo y figuras mitóticas. La displasia escamosa puede evolucionar siguiendo los estadios de displasia ligera, moderada e intensa. El carcinoma *in situ* (CIS) **(E),** el estadio que precede inmediatamente al carcinoma epidermoide invasivo **(F),** aún no ha penetrado en la membrana basal y posee características histopatológicas parecidas a las del carcinoma manifiesto. (**A-E,** por cortesía del Dr. Adi Gazdar, Department of Pathology, University of Texas, Southwestern Medical School, Dallas. **F,** reproducido con autorización a partir de Travis WD, et al [eds]: World Health Organization Histological Typing of Lung and Pleural Tumors. Heidelberg, Springer, 1999.)

formación de mucina. En comparación con los carcinomas epidermoides, las lesiones son más periféricas y tienden a ser pequeñas. Histológicamente, van desde tumores bien diferenciados con elementos glandulares evidentes (fig. 15-43*A*) hasta lesiones papilares que se parecen a otros carcinomas papilares y a masas sólidas con glándulas y células productoras de mucina solo ocasionalmente. La mayoría expresa el factor 1 de transcripción tiroideo (v. fig. 15-43*A,* recuadro). Identificado por primera vez en la tiroides, este factor es necesario para el desarrollo normal del pulmón. En la periferia del tumor se encuentra a menudo un patrón de diseminación lepídico en el cual las células «reptan» siguiendo tabiques alveolares de aspecto normal. Los tumores (≤ 3 cm) con un componente invasivo pequeño (≤ 5 mm) asociado a cicatrización y patrón de crecimiento lepídico periférico se denominan **adenocarcinomas microinvasivos.** Su evolución es bastante más favorable que la de los carcinomas invasivos del mismo tamaño. Los **adenocarcinomas mucinosos** tienden a diseminarse por vía aérea, dando lugar a tumores satélite. Pueden presentarse como un nódulo solitario o múltiples nódulos, o como consolidación tumoral de un lóbulo completo simulando una neumonía lobular. En ese caso, sus probabilidades de curación mediante cirugía son menores.

El **carcinoma epidermoide** se encuentra con mayor frecuencia en hombres y se asocia de manera importante al tabaquismo. Las lesiones precursoras que dan lugar al carcinoma epidermoide invasivo están bien definidas. Es relativamente frecuente que los carcinomas epidermoides vengan precedidos por una **metaplasia escamosa** o **displasia** en el epitelio bronquial, que después se transforma en **carcinoma *in situ,*** una fase que puede durar varios años (fig. 15-44). En este momento, las células atípicas pueden identificarse en los frotis citológicos de esputo o en los líquidos de lavado o de cepillado bronquial (fig. 15-45), si bien la lesión es asintomática e indetectable en las radiografías. Finalmente, aparece un carcinoma epidermoide invasivo. Después, el tumor sigue varias rutas. Puede crecer exofíticamente hacia la luz bronquial, produciendo una masa intraluminal. Si el tumor continúa aumentando de tamaño, se obstruye el bronquio, provocando atelectasias distales e infecciones. El tumor también puede penetrar en la pared del bronquio e infiltrarse, siguiendo el tejido peribronquial (fig. 15-46), hacia la carina o el mediastino adyacentes. En otros casos, el tumor crece siguiendo un frente amplio para producir una masa intraparenquimatosa a modo de coliflor que empuja el tejido pulmonar. Como en la mayoría de los tipos de cáncer de pulmón, el tejido neoplásico es blanco-grisáceo y muestra una consistencia firme o dura. Pueden verse áreas focales de hemorragia o necrosis, en especial cuando los tumores son voluminosos, dando lugar a un aspecto moteado blanco-amarillo y al reblandecimiento del tumor. En ocasiones, esos focos necróticos contienen cavitaciones.

Histológicamente, el carcinoma epidermoide se caracteriza por la presencia de queratinización y/o puentes intercelulares. La queratinización puede adoptar la forma de perlas escamosas o de células aisladas con un citoplasma denso intensamente eosinófilo (fig. 15-43*B*). Esas características son prominentes en los tumores bien diferenciados,

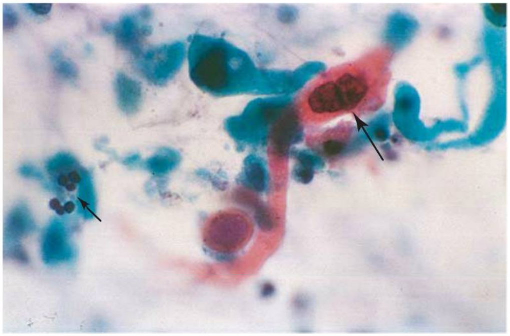


Figura 15-45 Diagnóstico citológico del cáncer de pulmón. Una muestra de esputo muestra un carcinoma epidermoide queratinizado teñido de naranja con un núcleo hipercromático prominente *(flecha grande).* Obsérvese el tamaño de las células tumorales en comparación con los neutrófilos normales *(flecha pequeña).*

se ven con facilidad pero no son extensas en los tumores moderadamente diferenciados, y son focales en los tumores poco diferenciados. La actividad mitótica es mayor en los tumores menos diferenciados. Antes, la mayoría de los carcinomas epidermoides se originaban a nivel central, en los bronquios segmentarios o subsegmentarios. No obstante, la incidencia de carcinoma epidermoide en la periferia del pulmón está en aumento. Pueden verse metaplasia escamosa, displasia epitelial y focos de carcinoma franco *in situ* en el epitelio bronquial adyacente a la masa tumoral (v. fig. 15-44).

El **carcinoma de células pequeñas** es un tumor muy agresivo, con una relación muy estrecha con el consumo de cigarrillos; solo el 1% se presenta en no fumadores. Puede surgir en los bronquios principales o en la periferia del pulmón. No se conoce una fase preinvasiva. Son los tumores pulmonares más agresivos, con metástasis extensas y un desenlace letal prácticamente en todos los casos.

El carcinoma de células pequeñas está formado por células relativamente pequeñas con citoplasma escaso, bordes mal definidos, cromatina nuclear finamente granulada (patrón en sal y pimienta) y nucléolos ausentes o poco llamativos (fig. 15-43*C*). Las células son redondas, ovaladas o fusiformes, con amoldamiento nuclear muy llamativo. Las células tumorales no tienen un tamaño concreto pero, en general, son menores del triple del diámetro de un linfocito pequeño en reposo (un tamaño aproximado de 25 µm). El recuento de mitosis es alto. Las células crecen en cúmulos que no muestran organización ni glandular ni escamosa. La necrosis es frecuente y, a menudo, extensa. Es frecuente ver la tinción basófila de las paredes vasculares debida a la incrustación del ADN procedente de las células tumorales necróticas (efecto de Azzopardi). Todos los carcinomas de células pequeñas son de alto grado. El carcinoma de células pequeñas combinado es una variante en la cual se mezclan el carcinoma de células pequeñas con histología de células no pequeñas, como el carcinoma neuroendocrino de células grandes, e incluso morfologías fusiformes que recuerdan al sarcoma.

El microscopio electrónico muestra gránulos neurosecretores electrodensos, de aproximadamente 100 nm de diámetro, en dos tercios de los casos. La aparición de los gránulos neurosecretores, la expresión de marcadores neuroendocrinos como la cromogranina, la sinaptofisina y el CD57, y la capacidad de algunos de estos tumores de segregar hormonas (p. ej., proteína relacionada con la hormona paratiroidea, una causa de hipercalcemia paraneoplásica) indican que este tumor se origina de células progenitoras neuroendocrinas, presentes en el epitelio de revestimiento bronquial. Entre los diversos tipos de cáncer de pulmón, el carcinoma de células pequeñas es uno de los que se asocia con mayor frecuencia a la producción ectópica de hormonas (que se comenta más adelante). La inmunohistoquímica demuestra niveles altos de la proteína antiapoptósica BCL2 en el 90% de los tumores.

El **carcinoma de células grandes** es un tumor epitelial maligno indiferenciado que carece de las características citológicas de otras formas de cáncer de pulmón. Las células presentan núcleos grandes, nucléolos prominentes y una cantidad moderada de citoplasma (fig. 15-43*D*). El carcinoma de células grandes es un diagnóstico de exclusión, ya que no expresa ninguno de los marcadores asociados al adenocarcinoma (TTF-1 y napsina A) ni al carcinoma epidermoide (p63 y p40) (v. fig. 15-43*A*, recuadro). Una variante histológica es el carcinoma neuroendocrino de células grandes, que presenta características moleculares similares a las que definen el carcinoma de células pequeñas, pero está formado por células tumorales de mayor tamaño.

Cualquiera de los tipos de carcinoma puede extenderse sobre la superficie pleural y después invadir la cavidad pleural o el pericardio. En la mayoría de los casos pueden encontrarse metástasis en los ganglios bronquiales, traqueales y mediastínicos. La frecuencia de la afectación ganglionar varía ligeramente en función del patrón histológico, pero supera como media un 50%.

La diseminación a distancia del carcinoma de pulmón se produce por las vías linfática y hematógena. Estos tumores se extienden precozmente por el cuerpo, excepto el carcinoma epidermoide, que metastatiza fuera del tórax tardíamente. Las metástasis pueden ser la primera manifestación de una lesión pulmonar oculta subyacente. No hay ningún órgano o tejido que quede preservado de estas lesiones, pero las glándulas suprarrenales se ven afectadas en más de la mitad de los casos por motivos que se desconocen. El hígado (30-50%), el cerebro (20%) y el hueso (20%) son otras localizaciones preferentes de las metástasis.

Carcinoma combinado. Aproximadamente el 10% de todos los carcinomas de pulmón presentan una histología combinada, incluidos dos o más de los tipos mencionados anteriormente.

Patología secundaria. Los carcinomas de pulmón tienen efectos locales que pueden causar varios cambios anatomopatológicos en el pulmón distal al punto de afectación bronquial. La obstrucción parcial puede causar un **enfisema focal** intenso, mientras que la obstrucción total puede provocar **atelectasias.** El deterioro del drenaje de las vías respiratorias es una causa frecuente de **bronquitis supurativa o ulcerosa grave** o de **bronquiectasias.** Los **abscesos pulmonares** atraen la atención sobre un carcinoma que aún permanece silente. La compresión o invasión de la vena cava superior provoca congestión venosa y edema de la cabeza y los brazos, y,



Figura 15-46 Carcinoma de pulmón. El tumor de color blanco-grisáceo infiltra el parénquima pulmonar. Los cortes histológicos identificaron este tumor como un carcinoma epidermoide.

finalmente, compromiso circulatorio, el **síndrome de la vena cava superior.** La extensión hacia los sacos pericárdicos o pleurales puede provocar **pericarditis** (v. capítulo 11) o **pleuritis** con derrames importantes.

Estadificación. Es útil aplicar un sistema TNM uniforme para la estadificación del cáncer según su extensión anatómica en el momento del diagnóstico, en particular para comparar los resultados del tratamiento entre centros distintos (tabla 15-10).

Evolución clínica. El cáncer de pulmón es una de las neoplasias más insidiosas y agresivas en todo el ámbito de la oncología. Típicamente, se descubre en pacientes en torno a los 50 años de edad o mayores que refieren síntomas de varios meses de evolución. Los síntomas de presentación principales son tos (75%), pérdida de peso (40%), dolor torácico (40%) y disnea (20%). Algunas de las manifestaciones locales más frecuentes del cáncer de pulmón y sus características anatomopatológicas se describen en la tabla 15-11. No es infrecuente que el tumor se descubra por su diseminación secundaria cuando se estudia una neoplasia primaria o metastásica evidente en otro lugar. Los síntomas de las metástasis dependen de la localización, por ejemplo, dolor de espalda en las metástasis óseas, y cefalea, hemiparesias, daño de nervios craneales y convulsiones en las metástasis cerebrales.

Tabla 15-10 Sistema de estadificación internacional del cáncer de pulmón

Estadificación TNM	
Tis	Carcinoma *in situ*
T1	Tumor $\leq$ 3 cm sin afectación de la pleura o del bronquio principal (T1a, $<$ 2 cm; T1b, 2-3 cm)
T2	Tumor de 3-7 cm o afectación del bronquio principal a 2 cm de la carina, afectación de la pleura visceral o atelectasias lobulares (T2a, 3-5 cm; T2b, 5-7 cm)
T3	Tumor $>$ 7 cm o tumor con afectación de la pleura parietal, de la pared torácica (incluidos los tumores del surco superior), del diafragma, del nervio frénico, de la pleura mediastínica, del pericardio parietal y del bronquio principal a $<$ 2 cm de la carina pero sin afectarla, o atelectasias que afectan a todo el pulmón, o nódulos tumorales independientes en el mismo lóbulo
T4	Cualquier tumor con invasión del mediastino, del corazón, de los grandes vasos, de la tráquea, del nervio laríngeo recurrente, del esófago, del cuerpo vertebral o de la carina, o nódulos tumorales independientes en un lóbulo homolateral diferente
N0	Sin metástasis en los ganglios linfáticos regionales
N1	Afectación ganglionar hiliar o peribronquial homolateral
N2	Metástasis en ganglios linfáticos mediastínicos o subcarinales homolaterales
N3	Metástasis a ganglios linfáticos mediastínicos o hiliares contralaterales, escaleno homolateral o contralateral, o ganglios linfáticos supraclaviculares
M0	Sin metástasis a distancia
M1	Metástasis a distancia (M1a, nódulo tumoral independiente en el lóbulo contralateral o nódulos pleurales o derrame pleural maligno; M1b, metástasis a distancia)

Estadificación			
Estadio IA	T1a, T1b	N0	M0
Estadio IB	T2a	N0	M0
Estadio IIA	T2b	N0	M0
	T1a, T1b, T2a	N1	M0
Estadio IIB	T2b	N1	M0
	T3	N0	M0
Estadio IIIA	T1, T2	N2	M0
	T3	N1, N2	M0
	T4	N0, N1	M0
Estadio IIIB	Cualquier T	N3	M0
	T4	N2, N3	M0
Estadio IV	Cualquier T	Cualquier N	M1a, M1b

Tabla 15-11 Efectos locales de la diseminación de un tumor pulmonar

Característica clínica	Base anatomopatológica
Tos (50-75%)	Afectación de vías respiratorias centrales
Hemoptisis (25-50%)	Hemorragia del tumor hacia una vía respiratoria
Dolor torácico (20%)	Extensión del tumor hacia el mediastino, la pleura o la pared torácica
Neumonía, absceso, colapso lobular	Obstrucción de la vía respiratoria por el tumor
Neumonía lipoidea	Obstrucción tumoral; acumulación de lípidos celulares en macrófagos espumosos
Derrame pleural	Diseminación tumoral en la pleura
Ronquera	Invasión del nervio laríngeo recurrente
Disfagia	Invasión del esófago
Parálisis del diafragma	Invasión del nervio frénico
Destrucción costal	Invasión de la pared torácica
Síndrome de la VCS	Compresión de la VCS por un tumor
Síndrome de Horner	Invasión de ganglios simpáticos
Pericarditis, taponamiento	Afectación pericárdica

VCS, vena cava superior.

A pesar de que algunos estudios iniciales no demostraban ningún beneficio, el primer estudio a gran escala de detección temprana dio lugar a la reducción del 20% de la mortalidad relacionada con el cáncer de pulmón mediante la detección selectiva de sujetos de alto riesgo mediante tomografía computarizada con dosis bajas. Sin embargo, el pronóstico sigue siendo malo en la mayoría de los pacientes con carcinoma de pulmón. La supervivencia global a los 5 años solo alcanza el 16%, a pesar de todas las mejoras que se han introducido en la cirugía torácica, en la radioterapia y en la quimioterapia. La supervivencia a los 5 años es del 52% en los casos detectados cuando la enfermedad está aún localizada, del 22% cuando hay metástasis regionales y de solo el 4% si hay metástasis a distancia. En general, el adenocarcinoma y el carcinoma epidermoide tienden a mantenerse localizados durante más tiempo y su pronóstico es algo mejor que el de los cánceres indiferenciados, que normalmente están avanzados en el momento en que son descubiertos.

El tratamiento dirigido de los pacientes que tienen un adenocarcinoma y mutaciones activadoras del EGFR (presentes en el 15% de todos los pacientes) o de otras tirosina cinasas con inhibidores específicos de las cinasas mutadas prolonga la supervivencia. Muchos tumores que recidivan son portadores de mutaciones nuevas que generan resistencia a esos inhibidores, lo que confirma que esos fármacos están «golpeando» a su objetivo. Por el contrario, las mutaciones de KRAS activadoras (presentes en el 30%) parecen asociarse a un peor pronóstico, con independencia del tratamiento, en una enfermedad que ya de por sí tiene un pronóstico sombrío. Es evidente que se necesitan nuevas dianas terapéuticas.

Sin tratamiento, el tiempo de supervivencia en los pacientes con carcinoma microcítico es de 6 a 17 semanas. Este cáncer es particularmente sensible a la radioterapia y a la quimioterapia, y en algunos centros se han descrito unas tasas de curación del 15 al 25% de la enfermedad limitada. Sin embar-

go, la mayoría de los pacientes con carcinoma de células pequeñas tienen metástasis a distancia en el momento del diagnóstico. Por tanto, aun con tratamiento, la supervivencia media después del diagnóstico es de solo 1 año.

Síndromes paraneoplásicos. El carcinoma de pulmón puede asociarse a varios síndromes paraneoplásicos (v. capítulo 7), algunos de los cuales anteceden al desarrollo de una lesión pulmonar detectable. Las hormonas y los factores de tipo hormonal que se elaboran son:

- *Hormona antidiurética* (ADH), que induce hiponatremia por secreción inadecuada de ADH.
- *Corticotropina* (ACTH), que produce síndrome de Cushing.
- *Hormona paratiroidea, péptido relacionado con la hormona paratiroidea*, *prostaglandina E* y *algunas citocinas,* todos ellos implicados en la hipercalcemia que se ve a menudo en el cáncer de pulmón.
- *Calcitonina,* que causa hipocalcemia.
- *Gonadotropinas,* que causan ginecomastia.
- *Serotonina y bradicinina,* asociadas al síndrome carcinoide.

La incidencia de síndromes clínicamente significativos relacionados con esos factores en el cáncer de pulmón varía entre el 1 y el 10%, si bien una proporción mucho mayor de pacientes presenta concentraciones séricas elevadas de esas (y otras) hormonas peptídicas. Cualquier tipo histológico de tumor puede producir ocasionalmente una de las hormonas, pero los tumores que producen ACTH y ADH son predominantemente los carcinomas de células pequeñas, y los que producen hipercalcemia son principalmente los carcinomas epidermoides.

Otras manifestaciones sistémicas del carcinoma de pulmón incluyen el *síndrome de miastenia de Eaton-Lambert* (v. capítulo 26), en el que la debilidad muscular se debe a autoanticuerpos (provocados posiblemente por los canales iónicos del tumor) dirigidos contra el canal de calcio de la neurona; *neuropatía periférica,* normalmente sensitiva pura; anomalías dermatológicas, incluida la *acantosis* nigricans (v. capítulo 25); anomalías hematológicas, como las *reacciones leucemoides;* estados de hipercoagulabilidad, como el *síndrome de Trousseau* (trombosis venosa profunda y tromboembolia), y, por último, una anomalía peculiar del tejido conjuntivo llamada *osteoartropatía pulmonar hipertrófica,* asociada a dedos en palillos de tambor.

Los cánceres de pulmón apicales que afectan al surco pulmonar superior tienden a invadir las estructuras nerviosas que rodean la tráquea, incluido el plexo simpático cervical, y producen un grupo de signos y síntomas clínicos, como dolor intenso en el territorio del nervio cubital y *síndrome de Horner* (enoftalmos, ptosis, miosis y anhidrosis) en el mismo lado de la lesión. Estos tumores también se conocen como *tumores de Pancoast.*

CONCEPTOS CLAVE

Carcinomas de pulmón

- Los cuatro subtipos histológicos principales son adenocarcinoma (más frecuente), carcinoma epidermoide, carcinoma de células grandes y carcinoma de células pequeñas.
- Cada uno de ellos presenta características clínicas y genéticas diferentes. Los carcinomas de pulmón de células pequeñas se tratan con quimioterapia, ya que casi todos ellos son metastásicos en el momento de su presentación. Los demás carcinomas pueden curarse mediante cirugía si están limitados al pulmón. También puede usarse quimioterapia combinada junto a inhibidores de la tirosina cinasa para casos que presentan mutaciones en EGFR, ALK, ROS y c-MET.
- El tabaquismo es el factor de riesgo más importante del cáncer de pulmón. En mujeres y no fumadores, los adenocarcinomas son los cánceres más frecuentes.
- Las lesiones precursoras son la displasia escamosa, en el carcinoma epidermoide y la hiperplasia adenomatosa atípica, y el adenocarcinoma *in situ* (llamado anteriormente carcinoma bronquioloalveolar), en los adenocarcinomas.
- Los tumores de 3 cm o menos de diámetro que se caracterizan por el crecimiento puro siguiendo estructuras preexistentes (patrón lepídico) sin invasión del estroma se denominan actualmente *adenocarcinoma in situ.*
- Los cánceres de pulmón, en particular los carcinomas de células pequeñas, pueden causar síndromes paraneoplásicos.

Proliferaciones y tumores neuroendocrinos

El pulmón normal contiene células neuroendocrinas dentro del epitelio, aisladas o formando cúmulos, los cuerpos neuroepiteliales. Mientras que prácticamente todas las hiperplasias de células neuroendocrinas pulmonares son secundarias a la fibrosis y/o inflamación de las vías respiratorias, un trastorno poco frecuente llamado *hiperplasia de células neuroendocrinas pulmonares idiopática difusa* parece ser el precursor para el desarrollo de *tumorlets* múltiples y de los carcinoides típicos o atípicos.

Las neoplasias de células neuroendocrinas del pulmón comprenden los *tumorlets benignos,* nidos hiperplásicos pequeños y sin significación patológica de células neuroendocrinas en áreas de cicatrización o inflamación crónica, los *carcinoides* y los carcinomas de células pequeñas, muy agresivos (que se acaban de comentar), y los carcinomas neuroendocrinos de células grandes de pulmón. Los tumores carcinoides se clasifican por separado, ya que en su incidencia y características clínicas, epidemiológicas, histológicas y moleculares difieren significativamente de las de los carcinomas con signos de diferenciación neuroendocrina. Por ejemplo, al contrario que los carcinomas neuroendocrinos de células pequeñas o células grandes, los carcinoides pueden presentarse en pacientes con neoplasia endocrina múltiple de tipo 1.

Tumores carcinoides

Los tumores carcinoides representan entre el 1 y el 5% de todos los tumores pulmonares. La mayoría de los pacientes con estos tumores tienen menos de 40 años de edad. Su incidencia es similar en ambos sexos. Aproximadamente, del 20 al 40% de los pacientes son no fumadores. Los tumores carcinoides son neoplasias epiteliales malignas de bajo grado que se clasifican como *carcinoides típicos* y *atípicos.*

MORFOLOGÍA

Los carcinoides pueden surgir centralmente o ser periféricos. En el estudio macroscópico, los tumores centrales crecen a modo de masas digitiformes o polipoideas esféricas que se proyectan habitualmente hacia la luz del bronquio, y están revestidos habitualmente por una mucosa intacta (fig. 15-47*A*). Pocas veces superan los 3 o 4 cm de diámetro. La mayoría está confinada a los bronquios principales, pero otros atraviesan la pared bronquial para abrirse en abanico hacia el tejido peribronquial, produciendo la denominada **lesión en ojal.** Los tumores periféricos son sólidos y nodulares.

Histológicamente, el tumor está formado por estructuras celulares organoides, trabeculares, en empalizada, en cinta o en roseta, separadas por un estroma fibrovascular delicado. Igual que sucede en las lesiones del tubo digestivo, las células son bastante regulares, con

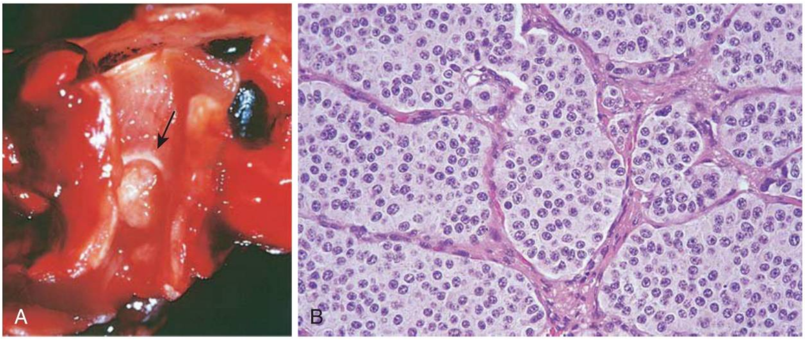


Figura 15-47 Carcinoide bronquial. **A.** Tumor carcinoide a modo de masa esférica *(flecha)* que protruye en la luz del bronquio. **B.** Las células tumorales presentan núcleos uniformes redondeados y pequeños, así como cantidades moderadas de citoplasma. (Por cortesía del Dr. Thomas Krausz, Department of Pathology, The University of Chicago, Pritzker School of Medicine, Chicago, Ill.)

núcleos uniformes redondos y una cantidad moderada de citoplasma eosinófilo (fig. 15-47*B*). Los carcinoides típicos tienen menos de dos mitosis por 10 campos de gran aumento y no muestran necrosis, mientras que los atípicos tienen entre dos y 10 mitosis por 10 campos de gran aumento y/o focos de necrosis. Los carcinoides atípicos también muestran un mayor pleomorfismo, nucléolos más prominentes y, muy probablemente, un patrón de crecimiento desorganizado e invasión de los linfáticos. Con el microscopio electrónico, las células muestran los gránulos de núcleo denso característicos de otros tumores neuroendocrinos, y mediante inmunohistoquímica se demuestra que contienen serotonina, enolasa neuronal específica, bombesina, calcitonina u otros péptidos.

Características clínicas. Las manifestaciones clínicas de los carcinoides bronquiales se relacionan con su crecimiento intraluminal, su capacidad de metastatizar y la capacidad de algunas lesiones de elaborar aminas vasoactivas. La tos persistente, la hemoptisis, el deterioro del drenaje de las vías respiratorias con infecciones secundarias, las bronquiectasias, el enfisema y las atelectasias son consecuencia del crecimiento intraluminal de esas lesiones.

Más interesantes son las lesiones funcionantes capaces de producir el *síndrome carcinoide* clásico, caracterizado por crisis intermitentes de diarrea, sofocos y cianosis. Aproximadamente el 10% de los carcinoides bronquiales dan lugar a este síndrome. En conjunto, la mayoría de los carcinoides bronquiales no tienen actividad secretora y no metastatizan a localizaciones a distancia, sino que siguen una evolución relativamente benigna durante períodos prolongados de tiempo y, por tanto, son susceptibles de resección. La supervivencia a los 5 años descrita alcanza el 95% para los carcinoides típicos, el 70% para los atípicos, el 30% para el carcinoma neuroendocrino de células grandes y el 5% para el carcinoma de células pequeñas.

Otros tumores

Las lesiones de la compleja categoría de los tumores mesenquimatosos benignos y malignos, como el tumor miofibroblástico inflamatorio, el fibroma, el fibrosarcoma, la linfangioleiomiomatosis, el leiomioma, el leiomiosarcoma, el lipoma, el hemangioma y el condroma, pueden encontrarse, pero son poco frecuentes. Los tumores hematopoyéticos benignos y malignos, parecidos a los descritos en otros órganos, también pueden afectar al pulmón, ya sea en forma de lesiones aisladas o, con mayor frecuencia, como parte de un trastorno generalizado. Entre ellos están la histiocitosis de células de Langerhans, los linfomas no hodgkinianos y de Hodgkin, la granulomatosis linfomatoide, el linfoma B positivo para VEB, poco frecuente, y el linfoma B de la zona marginal extraganglionar de bajo grado (v. capítulo 13).

El *hamartoma* de pulmón es una lesión relativamente frecuente que se descubre habitualmente de forma casual como una masa redondeada y radiopaca *(lesión numular)* en la radiografía de tórax rutinaria. La mayoría son solitarios, menores de 3-4 cm de diámetro y bien delimitados. El hamartoma pulmonar corresponde a nódulos de tejido conjuntivo con hendiduras epiteliales. El cartílago es el tejido conjuntivo más frecuente, pero también puede haber tejido fibroso celular y grasa. Las hendiduras epiteliales están revestidas por epitelio cilíndrico ciliado o no ciliado y, probablemente, representan el atrapamiento del epitelio respiratorio (fig. 15-48). Esta lesión conserva el término tradicional *hamartoma,* pero en realidad se trata de una neoplasia clonal asociada a aberraciones cromosómicas que afectan a los cromosomas 6p21 o 12q14-q15.

La *linfangioleiomiomatosis* es un trastorno pulmonar que afecta principalmente a mujeres jóvenes en edad fértil. Se caracteriza por la proliferación de células epitelioides perivas-

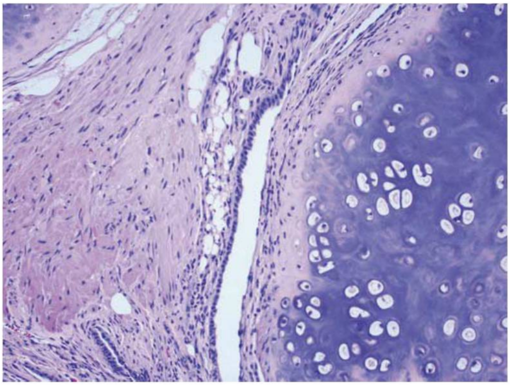


Figura 15-48 Hamartoma pulmonar. Hay islotes de cartílago, grasa, músculo liso y epitelio respiratorio atrapado.

culares que expresan marcadores de melanocitos y de células musculares lisas. La proliferación distorsiona el pulmón afectado, provocando la dilatación quística, similar al enfisema, de los espacios aéreos terminales, con engrosamiento del intersticio y obstrucción de los vasos linfáticos. Las células epitelioides de la lesión parecen ser portadoras con frecuencia de mutaciones funcionales del gen supresor tumoral *TSC2*, uno de los *loci* vinculados a la esclerosis tuberosa (v. capítulo 28). Se recordará que la proteína codificada por *TSC2*, tuberina, es un regulador negativo de la mTOR, un regulador clave del metabolismo celular. Aunque las mutaciones *TSC2* indican que el aumento de actividad mTOR es un factor contribuyente, el trastorno sigue siendo poco conocido. La marcada tendencia a afectar a mujeres jóvenes hace pensar en la participación de los estrógenos en la proliferación de las células epitelioides, que a menudo expresan receptores estrogénicos. Las pacientes se presentan con disnea o neumotórax espontáneo, relacionado este último con los cambios enfisematosos. La enfermedad tiende a ser lentamente progresiva a lo largo de décadas. Se está estudiando en ensayos clínicos el efecto de inhibidores de mTOR, pero el trasplante de pulmón es, hoy por hoy, el único tratamiento definitivo disponible.

El *tumor miofibroblástico inflamatorio,* muy poco frecuente, se presenta en niños sin predominio entre sexos. Los síntomas de presentación consisten en fiebre, tos, dolor torácico y hemoptisis. También puede ser asintomático. Los estudios de imagen muestran una masa única (múltiple en pocos casos), redonda y bien definida, habitualmente de localización periférica, con depósitos de calcio en el 25% de los casos. Macroscópicamente, la lesión es firme, mide entre 3 y 10 cm de diámetro, y tiene un color blanco grisáceo. Microscópicamente, se aprecia una proliferación de fibroblastos y miofibroblastos fusiformes, linfocitos, células plasmáticas y fibrosis periférica. Algunos de esos tumores presentan reordenamientos del gen de la cinasa del linfoma anaplásico *(ALK)*, situado en el cromosoma 2p23, de manera que el tratamiento con inhibidores de la cinasa ALK ha producido respuestas mantenidas en esos casos.

Los tumores mediastínicos pueden surgir en las estructuras mediastínicas o pueden ser metastásicos desde el pulmón u otros órganos. También pueden invadir o comprimir los pulmones. En la tabla 15-12 se mencionan los tumores más frecuentes que afectan a los compartimentos del mediastino. Cada tipo de tumor se comenta en su sección correspondiente de este libro.

Tabla 15-12 Tumores mediastínicos y otras masas

Mediastino anterior
Timoma
Teratoma
Linfoma
Lesiones tiroideas
Tumores paratiroideos
Carcinoma metastásico
Mediastino posterior
Tumores neurógenos (schwannoma, neurofibroma)
Linfoma
Tumor metastásico (en su mayoría proceden del pulmón)
Quiste broncógeno
Hernia gastroentérica
Mediastino medio
Quiste broncógeno
Quiste pericárdico
Linfoma



Figura 15-49 Metástasis numerosas en pulmón de un carcinoma de células renales. (Por cortesía de la Dra. Michelle Mantel, Brigham and Women's Hospital, Boston, Mass.)

Tumores metastásicos

El pulmón es la localización más frecuente de las neoplasias metastásicas. Tanto carcinomas como sarcomas procedentes de cualquier lugar del cuerpo pueden extenderse hacia los pulmones por vía hematógena o linfática, o directamente por contigüidad. Este crecimiento directo de los tumores hacia los pulmones se produce principalmente en los carcinomas de esófago y los linfomas mediastínicos.

MORFOLOGÍA

El patrón del crecimiento metastásico en los pulmones es muy variable. En el caso habitual, aparecen nódulos delimitados (lesiones en bola de cañón) dispersos por todos los lóbulos, principalmente en la periferia (fig. 15-49). Otros patrones son el nódulo solitario, el patrón intrabronquial o pleural, la consolidación neumónica y los patrones combinados. En algunos carcinomas metastásicos se ven focos de crecimiento lepídico similar al de los adenocarcinoma *in situ* y pueden asociarse a cualquiera de los patrones mencionados.

Pleura

La mayoría de las veces, la afectación patológica de la pleura es una complicación secundaria de una enfermedad subyacente. Las infecciones secundarias y las adherencias pleurales son hallazgos particularmente frecuentes en la autopsia. Los trastornos primarios más importantes son: 1) infecciones bacterianas intrapleurales primarias que implican la siembra en este espacio como un foco aislado en el curso de una bacteriemia transitoria, y 2) el mesotelioma, una neoplasia primaria de la pleura (que se comentará más adelante).

Derrame pleural

El derrame pleural es una manifestación frecuente de enfermedades pleurales primarias y secundarias, que pueden ser inflamatorias o no. Normalmente, la superficie pleural está lubricada por no más de 15 ml de un líquido seroso transparente y relativamente acelular. La acumulación de líquido pleural tiene lugar en las siguientes situaciones:

- Aumento de la presión hidrostática, como en la insuficiencia cardíaca congestiva.
- Aumento de la permeabilidad vascular, como en la neumonía.
- Descenso de la presión osmótica, como en el síndrome nefrótico.
- Aumento de la presión negativa intrapleural, como en las atelectasias.
- Reducción del drenaje linfático, como en la carcinomatosis mediastínica.

Derrames pleurales inflamatorios

Las pleuritis serosa, serofibrinosa o fibrinosa tienen una base inflamatoria y se diferencian por la intensidad y la duración del proceso. Las causas más frecuentes de pleuritis son los trastornos asociados a la inflamación del pulmón subyacente, como tuberculosis, neumonía, infartos pulmonares, abscesos de pulmón y bronquiectasias. La artritis reumatoide, el lupus eritematoso sistémico, la uremia, las infecciones sistémicas difusas, otros trastornos sistémicos y la afectación metastásica de la pleura son también causa de pleuritis serosa o serofibrinosa. La radioterapia utilizada en los tumores de pulmón o mediastino provoca a menudo una pleuritis serofibrinosa. En la mayoría de esos trastornos, la reacción serofibrinosa es mínima y el exudado se reabsorbe con resolución u organización del componente fibrinoso. Sin embargo, en ocasiones se acumulan grandes cantidades de líquido, que comprimen el pulmón y causan dificultad respiratoria.

El exudado pleural purulento *(empiema)* es consecuencia normalmente de la siembra bacteriana o micótica del espacio pleural. Esta siembra se produce principalmente por la diseminación por contigüidad de los microorganismos desde una infección intrapulmonar, pero en ocasiones también se debe a la diseminación linfática o hematógena desde un origen más lejano. En contadas ocasiones, las infecciones localizadas por debajo del diafragma, como un absceso subdiafragmático o hepático, pueden extenderse por contigüidad a través del diafragma hacia el espacio pleural, más a menudo en el lado derecho.

El empiema se caracteriza por pus cremoso amarillo o verde, loculado, compuesto por masas de neutrófilos mezclados con otros leucocitos. Aunque el empiema puede acumularse en volúmenes grandes (de hasta 500 a 1.000 ml), el volumen suele ser pequeño y el pus queda localizado. El empiema puede resolverse, pero, con mayor frecuencia, el exudado se organiza en adherencias fibrosas tensas y densas que obliteran el espacio pleural o envuelven los pulmones. En ambos casos, restringen gravemente la expansión pulmonar.

La *pleuritis hemorrágica,* que se manifiesta como exudados inflamatorios sanguinolentos, es frecuente y se encuentra en las diátesis hemorrágicas, las rickettsiosis y la afectación neoplásica de la cavidad pleural. El exudado sanguinolento debe distinguirse del hemotórax (que se comenta a continuación). Cuando se detecta una pleuritis hemorrágica, se deben buscar con detenimiento células tumorales descamadas.

Derrames pleurales no inflamatorios

Las colecciones no inflamatorias de líquido seroso en las cavidades pleurales se denominan *hidrotórax*. El líquido es transparente y de color pajizo. El hidrotórax puede ser uni- o bilateral, dependiendo de la causa subyacente. La causa más frecuente de hidrotórax es la insuficiencia cardíaca, y, por este motivo, se acompaña normalmente de congestión pulmonar y edema. En cualquier otra enfermedad sistémica asociada a edema generalizado pueden encontrarse trasudados, como sucede en la insuficiencia renal y la cirrosis hepática.

La salida de sangre hacia la cavidad pleural se conoce como *hemotórax*. Se trata de una complicación mortal de un aneurisma torácico roto o un traumatismo vascular prácticamente en todos los casos. También aparece en el postoperatorio.

El *quilotórax* es la acumulación de un líquido lechoso, normalmente de origen linfático, en la cavidad pleural. El quilo tiene un aspecto blanco lechoso, porque corresponde a una emulsión fina de grasas. Se debe a un traumatismo u obstrucción del conducto torácico, que causan secundariamente la rotura de las vías linfáticas principales. Este trastorno se asocia típicamente a procesos malignos que obstruyen los conductos linfáticos principales. Este tipo de cáncer surge en la cavidad torácica e invade los linfáticos localmente, pero en ocasiones se trata de cánceres a distancia que metastatizan a través de los linfáticos y crecen afectando al conducto linfático derecho o al conducto torácico, produciendo su obstrucción.

Neumotórax

El neumotórax es la presencia de aire o gas en las cavidades pleurales y se asocia en particular a enfisema, asma y tuberculosis. Puede ser espontáneo, traumático o terapéutico. El neumotórax espontáneo puede aparecer como complicación de cualquier forma de enfermedad pulmonar que provoque la rotura de un alvéolo. La cavidad de un absceso que se comunica directamente con el espacio pleural o con tejido intersticial pulmonar también puede provocar la fuga de aire. En este último caso, el aire puede disecar el tejido pulmonar hacia delante o puede volver hacia el mediastino (enfisema intersticial), entrando finalmente en la cavidad pleural. El neumotórax traumático se debe habitualmente a una lesión perforante en la pared torácica, aunque en ocasiones el traumatismo perfora el pulmón y, por tanto, constituye una doble vía para la acumulación del aire dentro de los espacios pleurales. La reabsorción del aire en el espacio pleural se produce en el neumotórax espontáneo y en el traumático, siempre que la comunicación original se selle por sí sola.

De las diversas formas de neumotórax existentes, la única que atrae una atención clínica particular es el llamado *neumotórax idiopático espontáneo*. Esta entidad se encuentra en personas relativamente sanas, parece deberse a la rotura subpleural de burbujas periféricas pequeñas, normalmente apicales, y remite espontáneamente cuando se reabsorbe el aire. Las crisis repetidas son frecuentes e incapacitantes.

El neumotórax puede tener tanta importancia clínica como una colección de líquido en los pulmones, porque también provoca compresión, colapso y atelectasias del pulmón y puede ser responsable de dificultad respiratoria intensa. Cuando el defecto actúa como una válvula y permite la entrada de aire durante la inspiración, pero no permite su salida durante la espiración, actúa como una bomba que aumenta de manera progresiva la presión del *neumotórax a tensión,* que puede ser suficiente para comprimir las estructuras vitales del mediastino y el pulmón contralateral.

Tumores pleurales

La pleura puede verse afectada por tumores primarios o secundarios. La afectación metastásica secundaria es mucho más frecuente que la tumoral primaria. Los procesos malignos metastásicos más frecuentes proceden de neoplasias primarias de pulmón y mama, pero un proceso maligno de cualquier órgano puede diseminarse hacia los espacios pleurales. Por ejemplo, los carcinomas de ovario tienden a causar



Figura 15-50 Tumor fibroso solitario. Superficie de corte de aspecto sólido arremolinado. (Por cortesía de la Dra. Justine A. Barletta, Department of Pathology, Brigham and Women's Hospital, Boston, Mass.)

implantes diseminados en las cavidades torácica y abdominal. En la mayoría de las afectaciones metastásicas se produce a continuación un derrame serosanguíneo que contiene, a menudo, células neoplásicas. Por este motivo, el estudio citológico del sedimento tiene un valor diagnóstico considerable.

Tumor fibroso solitario

El tumor fibroso solitario es un tumor de tejidos blandos que tiende a presentarse en la pleura y, con menor frecuencia, en el pulmón y otras localizaciones. El tumor está unido a menudo al espacio pleural mediante un pedículo. Puede ser pequeño (1-2 cm de diámetro) o alcanzar un tamaño enorme, pero tiende a mantenerse confinado a la superficie del pulmón (fig. 15-50).

MORFOLOGÍA

Macroscópicamente, el tumor fibroso solitario corresponde a un tejido fibroso denso con ocasionales quistes llenos de líquido viscoso. Microscópicamente, el tumor muestra espirales formadas por fibras de reticulina y colágeno, entre las que se encuentran células fusiformes entremezcladas que se parecen a los fibroblastos. Este tumor es maligno en pocos casos, con pleomorfismo, actividad mitótica y necrosis, y un tamaño grande (> 10 cm). Las células tumorales son CD34+ y negativas en la inmunotinción con queratina, características que son útiles para distinguir esas lesiones de los mesoteliomas malignos (que muestran el fenotipo contrario). El tumor fibroso solitario no guarda relación con la exposición al amianto.

Se ha demostrado recientemente su importante asociación a la inversión críptica del cromosoma 12 que afecta a los genes *NAB2* y *STAT6*. Este reordenamiento crea un gen de fusión *NAB2-STAT6* que parece ser prácticamente exclusivo de este tumor. Codifica un factor de transcripción quimérico que parece ser el factor estimulante clave para el desarrollo del tumor.

Mesotelioma maligno

Aunque son muy poco frecuentes, los mesoteliomas malignos han adquirido una gran importancia en las últimas décadas como consecuencia del aumento de su incidencia en personas expuestas a grandes cantidades de amianto (v. «Neumoconiosis»). El mesotelioma torácico se origina en la pleura visceral o parietal. Los mesoteliomas están relacionados con el amianto hasta en el 90% de los casos en áreas costeras con industria naval de EE. UU. y Gran Bretaña, y en áreas mineras de Canadá, Australia y Sudáfrica. El riesgo de desarrollar un mesotelioma en caso de exposición intensa puede ser de hasta el 7-10% a lo largo de la vida. El período de latencia del desarrollo del mesotelioma relacionado con el amianto es largo, de 25 a 45 años, y parece que el riesgo no aumenta en los trabajadores del amianto que fuman. Este dato contrasta con el riesgo de carcinoma de pulmón relacionado con el amianto, que ya es alto y se magnifica muchísimo por el tabaquismo. Por tanto, el riesgo de morir por un carcinoma de pulmón es mucho mayor que el de desarrollar un mesotelioma entre los trabajadores del amianto (en particular, los que también son fumadores).

Los cuerpos de amianto (v. fig. 15-20) aparecen en gran número en los pulmones de los pacientes con mesotelioma. Ya se ha comentado otro marcador de la exposición al amianto, la *placa de amianto* (v. fig. 15-21).

Aunque se han detectado varias anomalías citogenéticas, la más frecuente es la deleción homocigótica del gen supresor tumoral *CDKN2A/INK4a*, que se presenta en el 80% de los mesoteliomas. La demostración de esta deleción (normalmente mediante FISH) en el cromosoma 9p puede ser muy útil para distinguir el mesotelioma de las proliferaciones mesoteliales reactivas. Se está trabajando para establecer la secuencia detallada del genoma del mesotelioma, que puede ofrecernos nuevas perspectivas.

MORFOLOGÍA

El mesotelioma maligno es una lesión difusa que surge de la pleura visceral o parietal, se extiende ampliamente en el espacio pleural y se asocia a derrame pleural extenso e invasión directa de las estructuras torácicas. El pulmón afectado queda así envuelto en una capa gruesa de tejido pulmonar gelatinoso y blando de color rosa grisáceo (fig. 15-51).

Microscópicamente, los mesoteliomas malignos pueden ser epitelioides (60%), sarcomatoides (20%) o mixtos (20%), lo que concuerda



Figura 15-51 Mesotelioma maligno. Obsérvese el tejido tumoral pleural blanco, firme y grueso que envuelve el pulmón.

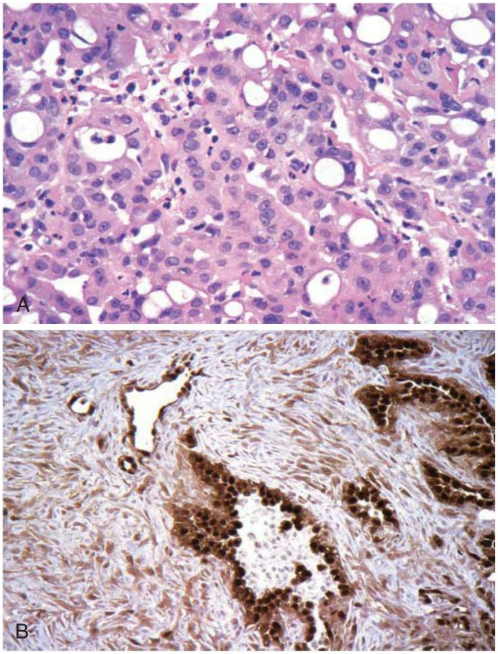


Figura 15-52 Variaciones histológicas del mesotelioma maligno. **A.** Tipo epitelioide. **B.** Tipo mixto, teñido para calretinina (método de la inmunoperoxidasa). El componente epitelial es intensamente positivo (marrón oscuro), mientras que el componente sarcomatoide no lo es tanto. (Por cortesía del Dr. Thomas Krausz, Department of Pathology, The University of Chicago, Pritzker School of Medicine, Chicago, Ill.)

con el hecho de que las células del mesotelioma pueden convertirse en células de tipo epitelial o del estroma mesenquimatoso.

El **tipo epitelioide** de mesotelioma contiene células cuboideas, cilíndricas o aplanadas que forman estructuras tubulares o papilares que se parecen al adenocarcinoma (fig. 15-52*A*). Las tinciones inmunohistoquímicas son muy útiles para distinguirlo del adenocarcinoma pulmonar. La mayoría de los mesoteliomas muestra una positividad importante para las proteínas queratina, calretinina (fig. 15-52*B*), tumor de Wilms 1 (WT-1), citoqueratina 5/6 y D2-40. Este grupo de anticuerpos establece el diagnóstico en la mayoría de los casos cuando se interpreta en el contexto de morfología y presentación clínica adecuadas. El mesotelioma de tipo mesenquimatoso **(tipo sarcomatoide)** corresponde a un sarcoma de células fusiformes parecido a un fibrosarcoma. La expresión de muchos de los marcadores comentados es menor en los mesoteliomas sarcomatoides, y algunos casos solo son positivos con queratina. El **tipo mixto (bifásico)** de mesotelioma contiene ambos patrones, epitelioide y sarcomatoide (v. fig. 15-52*B*).

Evolución clínica. Los síntomas de presentación consisten en dolor torácico, disnea y, como se ha mencionado, derrames pleurales de repetición. Solo el 20% de los mesoteliomas pleurales se asocia a asbestosis pulmonar concurrente (fibrosis). La invasión pulmonar es directa, y la diseminación metastásica se produce hacia los ganglios linfáticos hiliares y, finalmente, al hígado y otros órganos a distancia. El 50% de los pacientes fallecen en los 12 meses siguientes al diagnóstico, y pocos sobreviven más de 2 años. El tratamiento intensivo (neumonectomía extrapleural, quimioterapia y radioterapia) parece mejorar este pronóstico sombrío en algunos casos.

Los mesoteliomas también pueden originarse en el peritoneo, el pericardio, la túnica vaginal y el aparato genital (tumor adenomatoide benigno; v. capítulo 21). Los *mesoteliomas peritoneales* están relacionados con una exposición intensa al amianto en el 60% de los pacientes del sexo masculino (con una cifra mucho menor en las mujeres). La enfermedad se mantiene confinada a la cavidad abdominal en la mitad de los casos, pero la afectación intestinal es la causa de la muerte por obstrucción intestinal o inanición.

LECTURAS RECOMENDADAS

Lesión pulmonar aguda

Dushianthan A, et al: Acute respiratory distress syndrome and acute lung injury. *Postgrad Med J* 87:612, 2011. *[Revisión sucinta sobre las definiciones, etiología, diagnóstico y tratamiento del síndrome de dificultad respiratoria aguda y la lesión pulmonar aguda.]*

Matthay MA, Zemans RL: The acute respiratory distress syndrome: Pathogenesis and treatment. *Annu Rev Pathol* 16:147, 2011. *[Revisión actualizada de la patogenia del síndrome de dificultad respiratoria aguda.]*

Enfermedades pulmonares obstructivas

Hogg JC: A pathologist's view of airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 186:v, 2012. *[Sucinta revisión de los conocimientos actuales acerca de la afectación de la vía aérea de pequeño calibre en la EPOC.]*

Mitzner W: Emphysema–a disease of small airways or lung parenchyma? *N Engl J Med* 365:1637, 2011. *[Editorial sobre los cambios en los alvéolos y la vía aérea de pequeño calibre en el enfisema.]*

Enfisema

Agusti A, Vestbo J: Current controversies and future perspectives in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 184:507, 2011. *[Revisión de los avances realizados durante la última década en los conocimientos sobre la EPOC y otros aspectos dudosos.]*

Huang YJ, et al: From microbe to microbiota: Considering microbial community composition in infections and airway diseases. *Am J Respir Crit Care Med* 185:691, 2012. *[Comentario sobre el papel del microbioma pulmonar en la salud y el asma, la EPOC y la fibrosis quística.]*

Tuder RM, et al: Lung disease associated with alpha1-antitrypsin deficiency. *Proc Am Thorac Soc* 7:381, 2010. *[Revisión de la amplia gama de actividades de la α_1-antitripsina y cómo su deficiencia produce enfisema.]*

Tuder RM, Petrache I: Pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease. *J Clin Invest* 122:2749, 2012. *[Artículo de revisión que se centra en la patogenia del enfisema y en qué aspectos se parece al envejecimiento.]*

Bronquitis crónica

Kim V, Criner GJ: Chronic bronchitis and COPD. *Am J Respir Crit Care Med* (publicado en Internet antes de impresión) 2012. *[Resumen breve sobre la epidemiología, la patogenia, las secuelas clínicas de la hiperplasia mucinosa y el tratamiento de la bronquitis crónica.]*

Asma

Corren J, et al: Lebrikizumab treatment in adults with asthma. *N Engl J Med* 365:1088, 2011. *[Datos derivados de este estudio demuestran que el tratamiento frente a la interleucina 13 puede ser útil en algunos pacientes sensibles, un paso hacia el tratamiento personalizado del asma.]*

Fahy JV, Locksley RM: The airway epithelium as a regulator of Th2 responses in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 184:390, 2011. *[Resume y explica cómo las células epiteliales regulan las respuestas inmunitarias innatas y adaptativas en la vía aérea.]*

Galli SJ, Tsai M: IgE and mast cells in allergic disease. *Nat Med* 18:693, 2012. *[En esta revisión se analiza el papel de la IgE y de los mastocitos en las respuestas inmunitarias que se manifiestan clínicamente como asma y otros trastornos alérgicos.]*

Holt PG, Sly PD: Viral infections and atopy in asthma pathogenesis: New rationales for asthma prevention and treatment. *Nat Med* 18:726, 2012. *[Revisión detallada sobre el papel de las infecciones víricas y las respuestas inflamatorias en las exacerbaciones del asma.]*

Holgate ST: Innate and adaptive immune responses in asthma. *Nat Med* 18:673, 2012. *[Esta revisión se centra en las vías innatas importantes en el asma.]*

Wenzel SE: Asthma phenotypes: The evolution from clinical to molecular approaches. *Nat Med* 18:716, 2012. *[Revisión de los distintos fenotipos del asma y la forma de emplear este conocimiento para orientar el tratamiento y las investigaciones futuras.]*

Bronquiectasias

Bush A, Hogg C: Primary ciliary dyskinesia: Recent advances in epidemiology, diagnosis, management and relationship with the expanding spectrum of ciliopathy. *Expert Rev Respir Med* 6:663, 2012. *[Comentario sobre los avances en la genética de la discinesia ciliar primaria y otras ciliopatías.]*

King PT: Pathogenesis of bronchiectasis. *Paediatr Respir Rev*, 12:104, 2011. *[En esta revisión se describe la fisiopatología de las bronquiectasias no asociadas a fibrosis quística.]*

Patterson K, Strek ME: Allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Proc Am Thorac Soc* 7:237, 2010. *[Clara y sucinta revisión sobre las características clínicas, el diagnóstico, el tratamiento y el pronóstico de la aspergilosis broncopulmonar alérgica.]*

Fibrosis pulmonar idiopática

King TE Jr, et al: Idiopathic pulmonary fibrosis. *Lancet* 378:1949, 2011. *[Revisión de la evolución clínica, las opciones terapéuticas y los mecanismos subyacentes a la fibrosis pulmonar idiopática.]*

Steele MP, Schwartz DA: Molecular mechanisms in progressive idiopathic pulmonary fibrosis. *Annual Rev Med* 64:265, 2013. *[Comentario sobre los factores genéticos que aumentan el riesgo de FPI.]*

Neumonía intersticial inespecífica

Travis WD, et al: Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia: Report of an American thoracic society project. *Am J Respir Crit Care Med* 177:1338, 2008. *[Establece la neumonía intersticial inespecífica idiopática como una entidad clínica específica y describe sus características clínicas, radiológicas y patológicas.]*

Neumonía en organización

Roberton BJ, Hansell DM: Organizing pneumonia: A kaleidoscope of concepts and morphologies. *Eur Radiol* 21:2244, 2011. *[Revisión de la patología de la neumonía en organización, sus asociaciones clínicas y sus hallazgos radiológicos.]*

Neumoconiosis

Leung CC, et al: Silicosis. *Lancet* 379:2008, 2012. *[Revisión de la patogenia, las características clínicas y las complicaciones de la silicosis.]*

Park EK, et al: Elimination of asbestos use and asbestos-related diseases: An unfinished story. *Cancer Sci* 103:1751, 2012. *[Revisión que analiza el aumento de las enfermedades relacionadas con el asbesto debidas a su uso en países en vías de industrialización.]*

Sava F, Carlsten C: Respiratory health effects of ambient air pollution: An update. *Clin Chest Med* 33:759, 2011. *[Revisión que comenta los efectos perniciosos de la coexposición a la contaminación ambiental, sobre todo en individuos con predisposición genética.]*

Neumonitis por radiación

Krasin MJ, et al: Radiation-related treatment effects across the age spectrum: Differences and similarities or what the old and young can learn from each other. *Semin Radiat Oncol* 20:21, 2010. *[Este estudio compara los efectos secundarios a la radiación, incluida la neumonitis, la fibrosis pulmonar, la osteonecrosis y las fracturas en todo el espectro de edad.]*

Sarcoidosis

O'Regan A, Berman JS: Sarcoidosis. *Ann Intern Med* 156:ITC5-1, 2012. *[Exhaustiva revisión sobre la patogenia, las manifestaciones clínicas, el diagnóstico y el pronóstico de la sarcoidosis.]*

Neumonía por hipersensibilidad

Selman M, et al: Hypersensitivity pneumonitis: Insights in diagnosis and pathobiology. *Am J Respir Crit Care Med* 186:314, 2012. *[Revisión de las formas clínicas, la inmunopatología, la radiología, la patología y el tratamiento de la neumonitis por hipersensibilidad.]*

Enfermedades pulmonares eosinófilas

Fernandez Perez ER, Olson AL, Frankel SK: Eosinophilic lung diseases. *Med Clin North Am* 95:1163, 2011. *[Revisión de las características clínicas, los estudios diagnósticos generales y el tratamiento de las enfermedades pulmonares eosinofílicas.]*

Neumopatías intersticiales relacionadas con el tabaquismo

Tazelaar HD, et al: Desquamative interstitial pneumonia. *Histopathology* 58:509, 2011. *[Revisión de la NID asociada al tabaco y su relación con otras neumopatías intersticiales.]*

Proteinosis alveolar pulmonar

Borie R, et al: Pulmonary alveolar proteinosis. *Eur Respir Rev* 20:98, 2011. *[Revisión de la clasificación, patogenia y tratamiento de la PAP.]*

Trastornos por disfunción del surfactante

Gower WA, Nogee LM: Surfactant dysfunction. *Paediatr Respir Rev* 12:223, 2011. *[Revisión de las características clínicas, la epidemiología, la patogenia, la genética molecular, la patología y la evolución natural de estos infrecuentes trastornos.]*

Hipertensión pulmonar

Paulin R, et al: From oncoproteins/tumor suppressors to microRNAs, the newest therapeutic targets for pulmonary arterial hypertension. *J Mol Med (Berl)* 89:1089, 2011. *[Revisión de los descubrimientos sobre la patogenia molecular de la HAP y sus posibles implicaciones terapéuticas.]*

Toshner M, Tajsic T, Morrell NW: Pulmonary hypertension: Advances in pathogenesis and treatment. *Br Med Bull* 94:21, 2010. *[Revisión de los recientes conocimientos sobre la patogenia, patología y tratamiento de la HP.]*

Síndromes hemorrágicos pulmonares

Gibelin A, et al: Epidemiology and etiology of Wegener granulomatosis, microscopic polyangiitis, Churg-Strauss syndrome and Goodpasture syndrome: Vasculitides with frequent lung involvement. *Semin Respir Crit Care Med* 32:264, 2011. *[Revisión de los procesos inflamatorios más frecuentes que afectan a los vasos pulmonares.]*

Neumonía

Kimmel SR: The course and management of the 2009 H1N1 pandemic influenza. *Prim Care* 38:693, viii, 2011. *[Revisión de la epidemiología, factores de riesgo, tratamiento y vacunación frente a la gripe H1N1.]*

Mandell LA, et al: Infectious diseases society of America/American thoracic society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis* 44 (Suppl 2):S27, 2007. *[Aporta la referencia definitiva para el diagnóstico y tratamiento de la NAC.]*

Edwards KM, et al: Burden of human metapneumovirus infection in young children. *N Engl J Med* 368:633, 2013. *[Artículo que demuestra la elevada frecuencia de infecciones por metaneumovirus y su repercusión sobre la salud en niños menores de 5 años.]*

Trasplante de pulmón

Christie JD, et al: The registry of the international society for heart and lung transplantation: 29th adult lung and heart-lung transplant report-2012. *J Heart Lung Transplant* 31:1073, 2012. *[Informe anual de los datos de un registro, en el que se recoge el número de trasplantes, las indicaciones y la evolución.]*

Cáncer de pulmón

Cheng L, et al: Molecular pathology of lung cancer: Key to personalized medicine. *Mod Pathol* 25:347, 2012. *[Revisión de los mecanismos moleculares y marcadores asociados a la resistencia primaria y adquirida frente al tratamiento dirigido a EGFR en los adenocarcinomas de pulmón.]*

Couraud S, et al: Lung cancer in never smokers–a review. *Eur J Cancer* 48:1299, 2012. *[Revisión centrada en los factores de riesgo del cáncer de pulmón en pacientes no fumadores.]*

de Groot P, Munden RF: Lung cancer epidemiology, risk factors, and prevention. *Radiol Clin North Am* 50:863, 2012. *[Concisa revisión sobre el cáncer de pulmón que incluye genética, patogenia molecular, patología y mortalidad.]*

Hubaux R, et al: Arsenic, asbestos and radon: Emerging players in lung tumorigenesis. *Environ Health* 11:89, 2012. *[Exhaustiva revisión sobre los mecanismos moleculares del arsénico, asbesto y radón, como responsables de cáncer de pulmón.]*

Perez-Moreno P, et al: Squamous cell carcinoma of the lung: Molecular subtypes and therapeutic opportunities. *Clin Cancer Res* 18:2443, 2012. *[Revisión centrada en las posibles dianas moleculares en el CE pulmonar.]*

Travis WD: Pathology of lung cancer. *Clin Chest Med* 32:669, 2011. *[Revisión de la clasificación patológica y las características microscópicas del cáncer de pulmón.]*

Pleura

Cardillo G, et al: Solitary fibrous tumors of the pleura. *Curr Opin Pulm Med* 18:339, 2012. *[Revisión de esta infrecuente entidad que se centra de forma especial en las características clínicas y patológicas que definen el pronóstico a largo plazo.]*

Husain AN, et al: Guidelines for pathologic diagnosis of malignant mesothelioma: 2012 update of the consensus statement from the international mesothelioma interest group. *Arch Pathol Lab Med* (publicado en Internet antes de impresión) 2012. *[Guía práctica para el diagnóstico patológico del mesotelioma.]*

Véase *TARGETED THERAPY* (TRATAMIENTO DIRIGIDO), disponible *online* en
www.studentconsult.com

CAPÍTULO 16

Cabeza y cuello

Mark W. Lingen

ÍNDICE DEL CAPÍTULO

Las enfermedades de la cabeza y el cuello abarcan desde el resfriado hasta las neoplasias raras del oído y de la nariz. Las que se han escogido para su explicación se asignan, a veces de manera arbitraria, a una de las siguientes regiones anatómicas: 1) cavidad oral; 2) vías respiratorias altas, incluidas la nariz, la faringe, la laringe y los senos paranasales; 3) oídos; 4) cuello, y 5) glándulas salivales.

CAVIDAD ORAL

Enfermedades de los dientes y sus estructuras de sostén

Caries dental

La caries dental se debe a la desmineralización focal de la estructura dental (esmalte y dentina) causada por metabolitos ácidos de los azúcares en fermentación producidos por las bacterias. La caries es una de las enfermedades más frecuentes en todo el mundo y la causa principal de pérdida de piezas dentales antes de los 35 años. Tradicionalmente, la prevalencia de caries era superior en los países industrializados, donde se accede fácilmente a alimentos procesados y refinados que contienen grandes cantidades de hidratos de carbono, pero las tendencias globales han cambiado esta demografía. En primer lugar, la frecuencia de caries ha disminuido notablemente en países como EE. UU., ya que la higiene bucal ha mejorado y la fluoración del agua potable es generalizada. El fluoruro se incorpora a la estructura cristalina del esmalte, formando fluorapatita, que contribuye a la resistencia ante la degradación por parte de los ácidos bacterianos. En segundo lugar, con la globalización de la economía mundial, las naciones en vías de desarrollo consumen cada vez más alimentos procesados. Con estas tendencias, cabe esperar que la frecuencia de caries aumente espectacularmente en esas regiones del mundo.

Gingivitis

La gingivitis consiste en la inflamación de la mucosa oral que rodea los dientes. Es el resultado de una mala higiene bucal y conduce a la acumulación de placa dental y a la formación de sarro.

La placa bacteriana es una biopelícula pegajosa incolora, que se fragua entre los dientes y sobre su superficie. Está integrada por un complejo de bacterias, proteínas de la saliva y células epiteliales descamadas. Si no se elimina, su mineralización da lugar al sarro. La acumulación de la placa bajo la línea de la encía puede ocasionar una gingivitis, que se caracteriza por un eritema gingival, edema, hemorragia, cambios del contorno y pérdida de la adaptación de las partes blandas a los dientes. Su aparición se produce a cualquier edad, pero es más frecuente y grave durante la adolescencia (del 40 al 60%). Además, las bacterias de la placa liberan ácidos de los alimentos ricos en azúcares, erosionando así la superficie del esmalte y contribuyendo a la aparición de caries. La gingivitis es una enfermedad reversible; las medidas aplicadas van primordialmente dirigidas a reducir el agregado de la placa y el sarro a través del cepillado, el uso de la seda dental y la visita periódica al odontólogo.

Periodontitis

La periodontitis es un proceso inflamatorio que afecta a las estructuras de sostén de los dientes (los ligamentos periodontales), el hueso alveolar y el cemento. La periodontitis puede tener secuelas graves, como la destrucción completa del ligamento periodontal, responsable del anclaje de los dientes al hueso alveolar, que lleva a la pérdida de fijación y, finalmente, a la caída del diente. La enfermedad periodontal se asocia a un cambio notable de los tipos y proporciones de bacterias presentes en las encías. Se cree que una mala higiene bucal, con la modificación consiguiente en la flora oral, es importante en la patogenia de la periodontitis. En su mayoría, los microorganismos grampositivos facultativos colonizan los lugares sanos, mientras que la placa presente en las regiones de periodontitis activa contiene una microflora gramnegativa oligoaerófila y anaerobia. A pesar de que en la cavidad oral residen 300 clases de bacterias, la periodontitis del adulto está asociada sobre todo a *Aggregatibacter (Actinobacillus) actinomycetemcomitans, Porphyromonas gingivalis* y *Prevotella intermedia.*

Aunque primordialmente se presente sin ningún otro trastorno simultáneo, la enfermedad periodontal puede ser un componente de afecciones sistémicas, como el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida), la leucemia, la enfermedad de Crohn, la diabetes mellitus, el síndrome de Down, la sarcoidosis y los síndromes vinculados a anomalías en los neutrófilos (síndrome de Chédiak-Higashi, agranulocitosis y neutropenia cíclica). Además, las infecciones periodontales pueden ser el origen de distintas patologías sistémicas importantes, como la endocarditis infecciosa y los abscesos pulmonares.

Lesiones inflamatorias/reactivas

Aftas (úlceras orales)

Las aftas son úlceras superficiales de la mucosa oral, frecuentes, a menudo recidivantes y terriblemente dolorosas, de etiología desconocida. Afectan hasta al 40% de la población y son más frecuentes en las dos primeras décadas de la vida. Las aftas tienden a ser más prevalentes en ciertas familias y también pueden asociarse a trastornos inmunitarios, como celiaquía, enfermedad inflamatoria intestinal y enfermedad de Behçet. Las lesiones aparecen en forma de úlceras únicas o múltiples, hiperémicas y superficiales, recubiertas por una fina capa de exudado y rodeadas de un borde eritematoso estrecho (fig. 16-1). Inicialmente, el infiltrado inflamatorio subyacente es mononuclear en su mayor parte, pero las infecciones bacterianas secundarias pueden producir infiltrados por neutrófilos. Es característico que las lesiones se resuelvan espontáneamente en 7-10 días, pero a veces persisten tenazmente durante semanas, sobre todo en pacientes inmunodeprimidos.



Figura 16-1 Afta. Úlcera única con bordes eritematosos que rodean una membrana amarillenta fibrinopurulenta.

Lesiones proliferativas fibrosas

El *fibroma de irritación,* también denominado fibroma traumático o hiperplasia fibrosa focal, es una masa nodular submucosa de estroma de tejido conjuntivo fibroso que aparece principalmente en la mucosa bucal a lo largo de la línea de mordida o las encías (fig. 16-2). Se considera una proliferación reactiva causada por traumatismos de repetición. El tratamiento consiste en la resección quirúrgica completa.

El *granuloma piógeno* (fig. 16-3) es una lesión inflamatoria presente típicamente en las encías de niños, adultos jóvenes y mujeres gestantes (tumor del embarazo). La superficie de la lesión suele estar ulcerada y tiene un color de rojo a violáceo. En algunos casos crece de forma muy rápida, suscitando dudas sobre su posible malignidad. Histológicamente, estas



Figura 16-2 Fibroma. Nódulo exofítico liso de color rosa situado en la mucosa bucal.

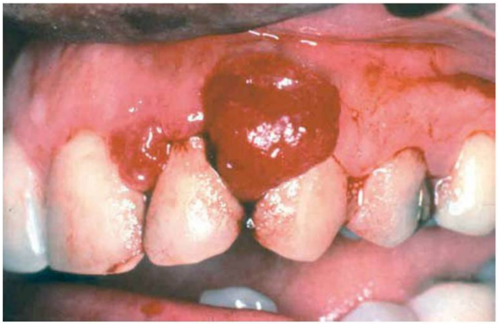


Figura 16-3 Granuloma piógeno. Masa eritematosa, hemorrágica y exofítica originada en la mucosa gingival.

lesiones muestran una proliferación altamente vascularizada de tejido de granulación en vías de organización. Los granulomas piógenos pueden desaparecer, madurar a masas fibrosas densas o convertirse en un fibroma osificante periférico. La resección quirúrgica completa es el tratamiento definitivo de estas lesiones.

El *fibroma osificante periférico* es una proliferación frecuente de las encías, de naturaleza reactiva con mucha más probabilidad que neoplásica. Como mencionamos, algunos surgen a partir de granulomas piógenos de larga evolución, mientras que otros se desarrollan *de novo* a partir de las células del ligamento periodontal. Los fibromas osificantes periféricos adoptan la forma de lesiones nodulares, ulceradas y rojas de las encías. Su incidencia es máxima en mujeres jóvenes y adolescentes. Como las lesiones tienen una frecuencia de recidiva del 15-20%, la resección quirúrgica completa hasta el periostio es el tratamiento de elección.

El *granuloma periférico de células gigantes* es una lesión infrecuente de la cavidad oral, especialmente de las encías. Al igual que el fibroma osificante periférico, se trata con mayor probabilidad de una lesión reactiva/inflamatoria, más que neoplásica. Por lo general está revestido por mucosa gingival conservada, pero en ocasiones aparece ulcerado. Histológicamente, el granuloma periférico de células gigantes está constituido por una llamativa agregación de células gigantes multinucleadas similares a las de tipo cuerpo extraño, separadas por un estroma fibroangiomatoso. A pesar de no estar encapsuladas, sí suelen quedar bien delimitadas y por ello son fáciles de resecar. Deberían distinguirse de los granulomas centrales de células gigantes situados en el maxilar o en la mandíbula, así como de los «tumores pardos» observados en el hiperparatiroidismo, cuya histología es similar pero a menudo son múltiples (v. capítulo 24).

Infecciones

Infecciones por el virus del herpes simple

La mayoría de las infecciones herpéticas orofaciales están ocasionadas por el virus de herpes simple de tipo 1 (VHS-1), pero también hay infecciones orales por VHS-2 (herpes genital). Las infecciones primarias aparecen típicamente en niños de 2 a 4 años de edad, a menudo son asintomáticas y no causan morbilidad importante. Sin embargo, en el 10-20% de los casos, las infecciones primarias se manifiestan como una *gingivoestomatitis herpética aguda,* con vesículas y úlceras en la mucosa oral de aparición súbita, especialmente en las encías. Estas lesiones también se acompañan de linfadenopatías, fiebre, anorexia e irritabilidad.

MORFOLOGÍA

Las vesículas oscilan desde unas lesiones de unos pocos milímetros hasta grandes ampollas, y al principio están llenas de un líquido seroso y transparente, pero se rompen rápidamente para producir unas úlceras poco profundas, dolorosas con un reborde rojo. En el análisis microscópico, existe un edema intracelular e intercelular (acantólisis), dando lugar a unas grietas que pueden transformarse en vesículas macroscópicas. Las diversas células epidérmicas que hay en los límites de la vesícula o que quedan libres en el interior de su líquido en ocasiones adquieren **inclusiones víricas intranucleares** eosinófilas, o varias pueden fusionarse para generar células gigantes **(policarión multinucleado),** cambios que se ponen de manifiesto mediante la **prueba diagnóstica de Tzanck,** basada en el examen microscópico del líquido que contiene la vesícula. Las vesículas y las úlceras superficiales suelen desaparecer espontáneamente en un plazo de 3 a 4 semanas, pero el virus viaja a través de los nervios regionales y en última instancia permanece acantonado en los ganglios locales (p. ej., ganglio del trigémino).

Esta infección es frecuente y la mayoría de los adultos alberga VHS-1 latente. En algunas personas se producen reactivaciones víricas (estomatitis herpética recidivante), por mecanismos mal conocidos. Se ha asociado con los traumatismos, las alergias, la exposición a la luz ultravioleta, las rinofaringitis, la gestación, la menstruación, la inmunodepresión y el padecimiento de temperaturas extremas. La *estomatitis herpética recidivante* (a diferencia de la gingivoestomatitis herpética aguda) se produce en el punto de inoculación primaria o la mucosa adyacente asociada al mismo ganglio. Las lesiones consisten en grupos de vesículas pequeñas (1-3 mm) en los labios *(herpes labial),* orificios nasales, mucosa bucal, encías y paladar duro. Aunque se resuelven típicamente en 7-10 días, pueden persistir en pacientes inmunodeprimidos y en ocasiones requieren tratamiento antivírico sistémico.

Otras infecciones víricas que pueden observarse en la cavidad oral, así como en la región de la cabeza y el cuello, son el herpes zóster, el virus de Epstein-Barr (VEB; mononucleosis infecciosa, carcinoma nasofaríngeo, linfoma), el citomegalovirus, los enterovirus (herpangina, exantema vírico de manos, pies y boca o faringitis linfonodular aguda) y el sarampión.

Candidiasis oral (muguet)

Candida albicans **es un elemento normal de la microflora oral aproximadamente en el 50% de la población y la candidiasis es la micosis más frecuente de la cavidad oral.** Varios factores parecen influir sobre la probabilidad de que se produzca una infección clínica: el estado inmunitario del individuo, la cepa de *C. albicans* existente y la composición de la microflora oral particular. Asimismo, son tres las formas clínicas principales de la candidiasis oral: la *seudomembranosa,* la *eritematosa* y la *hiperplásica.* La seudomembranosa también se denomina «muguet». Se caracteriza por una membrana inflamatoria superficial de color gris a blanco, integrada por microorganismos enmarañados que están entretejidos en un exudado fibrinopurulento que puede desprenderse con facilidad para descubrir una base inflamatoria eritematosa subyacente. La infección es típicamente superficial excepto en estados de inmunodepresión, cosa que sucede en los pacientes que han recibido un trasplante de médula ósea o de algún órgano,

Tabla 16-1 Manifestaciones orales de algunas enfermedades sistémicas

Enfermedad sistémica	Cambios orales asociados
Enfermedades infecciosas	
Escarlatina	Lengua de color rojo vivo con papilas prominentes (lengua en frambuesa); lengua saburral blanca a través de la que sobresalen unas papilas hiperémicas (lengua en fresa)
Sarampión	Enantema irregular en la cavidad oral que habitualmente precede a la erupción cutánea; úlceras en la mucosa bucal alrededor del conducto de Stensen que producen las manchas de Koplik
Mononucleosis infecciosa	Amigdalitis y faringitis agudas pueden dar lugar al recubrimiento con una membrana exudativa de color blanco grisáceo; linfadenomegalias cervicales, petequias en el paladar
Difteria	Membrana inflamatoria resistente, fibrinopurulenta, de color blanco sucio característico situada sobre las amígdalas y la retrofaringe
Virus de la inmunodeficiencia humana	Predisposición a las infecciones orales oportunistas, en especial por el virus del herpes, *Candida* y otros hongos; lesiones orales del sarcoma de Kaposi y leucoplasia vellosa (descrita en el texto)
Procesos cutáneos*	
Liquen plano	Lesiones queratósicas reticuladas de color blanco en forma de encaje que pocas veces se ulceran y forman ampollas; observadas en más del 50% de los pacientes con liquen plano cutáneo; casi nunca es su única manifestación
Pénfigo	Vesículas y ampollas proclives a la rotura que dejan erosiones hiperémicas cubiertas de exudados
Penfigoide ampolloso	Lesiones orales que se parecen a las del pénfigo a nivel macroscópico, pero de las que se pueden diferenciar por su aspecto histológico
Eritema multiforme	Erupción maculopapular vesiculoampollosa que a veces sigue a una infección en otro lugar, a la administración de fármacos, a la aparición de un cáncer o a una enfermedad del tejido conjuntivo vascular; cuando afecta a los labios y la mucosa oral, se denomina *síndrome de Stevens-Johnson*
Trastornos sanguíneos	
Pancitopenia (agranulocitosis, anemia aplásica)	Infecciones orales graves en forma de gingivitis, faringitis o amigdalitis; puede extenderse hasta producir una celulitis cervical *(angina de Ludwig)*
Leucemia	Con una reducción de los niveles funcionantes de neutrófilos, pueden surgir lesiones orales como en la pancitopenia
Leucemia monocítica	Infiltración leucémica y aumento de las encías, a menudo con una periodontitis acompañante
Otros	
Pigmentación melánica	Puede aparecer en la enfermedad de Addison, la hemocromatosis, la displasia fibrosa de los huesos (síndrome de Albright) y el síndrome de Peutz-Jeghers (poliposis gastrointestinal)
Administración de fenitoína	Llamativa hipertrofia fibrosa de las encías
Embarazo	Granuloma piógeno friable de color rojo que sobresale de la encía («tumor gravídico»)
Síndrome de Rendu-Osler-Weber	Trastorno autosómico dominante con múltiples telangiectasias aneurismáticas congénitas bajo las superficies mucosas de la cavidad oral y de los labios

*Véase el capítulo 25.

neutropenia, inmunodepresión provocada por la quimioterapia, sida o diabetes mellitus. Además, los antibióticos de amplio espectro que eliminan o modifican la microflora bacteriana normal de la boca pueden causar una candidiasis oral.

Micosis profundas

Aparte de sus lugares habituales de infección, determinadas micosis profundas presentan predilección por la cavidad oral y la región de la cabeza y el cuello. Entre estos procesos figuran la histoplasmosis, la blastomicosis, la coccidioidomicosis, la criptococosis, la cigomicosis y la aspergilosis. Dada la creciente cantidad de pacientes inmunodeficientes por enfermedades como el sida o debido a los tratamientos contra el cáncer y para los trasplantes de órganos, la prevalencia de las micosis en la cavidad oral ha aumentado durante los últimos años.

Manifestaciones orales de las enfermedades sistémicas

La boca no es una mera vía de acceso para los manjares; también es el lugar donde aparecen las lesiones orales en muchas enfermedades sistémicas. En realidad, *no es raro que su presencia sea el primer signo de algún proceso generalizado subyacente.* En la tabla 16-1 se citan parte de las entidades patológicas más frecuentes con una relación de este tipo y los cambios orales producidos. Solo una de ellas, la leucoplasia vellosa, se define con mayor detalle.

Leucoplasia vellosa

La leucoplasia vellosa es una lesión oral en el borde lateral de la lengua característica que suele verse en pacientes inmunodeprimidos y que está causada por el virus de Epstein-Barr (VEB). Se puede observar en pacientes con una infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y puede augurar el desarrollo de sida. Sin embargo, las lesiones también se pueden encontrar en pacientes inmunodeficientes por otras causas, como el tratamiento anticanceroso o la inmunodepresión para un trasplante. La leucoplasia vellosa adopta la forma de *manchas blancas confluyentes de engrosamientos hiperqueratósicos sedosos («vellosos»), casi siempre situados en el borde lateral de la lengua.* A diferencia del muguet, su contenido no puede rasparse. Su aspecto microscópico inconfundible consiste en una *hiperparaqueratosis* más *acantosis con «células globosas» en la capa espinosa superior.* Se pueden realizar tinciones especiales para demostrar la presencia de transcritos de ARN y proteínas del VEB en las células de la lesión. En

ocasiones hay una infección candidiásica superpuesta sobre la superficie de las lesiones, lo que se suma a su carácter «velloso».

Lesiones precancerosas y cancerosas

Muchos tumores de los tejidos epitelial y conjuntivo situados en la región de la cabeza y el cuello (p. ej., papilomas, hemangiomas, linfomas) aparecen en otro lugar del cuerpo y se describen suficientemente en otros capítulos. Esta exposición solo atenderá al carcinoma epidermoide oral y sus lesiones precancerosas asociadas.

Leucoplasia y eritroplasia

La Organización Mundial de la Salud define la leucoplasia como «una mácula o una placa blanca que no puede desprenderse por raspado ni caracterizarse como ninguna otra enfermedad según criterios clínicos o anatomopatológicos». Este término clínico queda reservado para los procesos presentes en la cavidad oral sin una razón evidente. En estas circunstancias, las manchas blancas ocasionadas por irritación evidente o entidades como el liquen plano y la candidiasis no se consideran leucoplasias. Aproximadamente el 3% de la población mundial tiene lesiones leucoplásicas; entre el 5 y el 25% de ellas son premalignas. **Por tanto, mientras no se demuestre lo contrario mediante un examen histológico, todas las leucoplasias deben considerarse precancerosas.**

Emparentada con la leucoplasia, aunque mucho menos frecuente y con un pronóstico mucho peor, la *eritroplasia* constituye una zona aterciopelada de color rojo tal vez erosionada en el interior de la cavidad oral, que suele mantenerse al nivel de la mucosa que la rodea o está un poco deprimida (fig. 16-4). El epitelio de dichas lesiones tiende a ser considerablemente atípico, y acarrea un riesgo mucho mayor de transformación maligna que el observado en la leucoplasia. A veces se encuentran formas intermedias que poseen las características de ambas, llamadas *leucoeritroplasia moteada*.

La leucoplasia y la eritroplasia pueden verse en adultos a cualquier edad, pero normalmente aparecen entre los 40 y los 70 años, con un predominio masculino de 2:1. Aunque estas lesiones tengan un origen multifactorial, el consumo de tabaco (cigarrillos, pipa, puros y tabaco de mascar) es el antecedente más frecuente.

MORFOLOGÍA

Las **leucoplasias** pueden darse en cualquier punto de la cavidad oral (preferentemente en la mucosa bucal, el suelo de la boca, la cara ventral de la lengua, el paladar y las encías). Aparecen como máculas o placas blancas solitarias o múltiples, a menudo con unos bordes claramente delimitados. Pueden presentar un aspecto algo engrosado y liso, o fruncido y agrietado, o formar placas elevadas, a veces onduladas, verrugosas (fig. 16-5*A*). En su estudio histológico presentan todo un espectro de alteraciones epiteliales que van desde la hiperqueratosis que cubre un epitelio mucoso engrosado, acantósico pero ordenado hasta lesiones con cambios notablemente displásicos en ocasiones combinados con carcinoma *in situ* (fig. 16-5*B*).

La transformación histológica en una **eritroplasia** casi nunca muestra una maduración epidérmica ordenada; prácticamente todas (alrededor del 90%) revelan displasia grave, carcinoma *in situ* o carcinoma mínimamente invasivo. Muchas veces se observa una intensa reacción inflamatoria subepitelial con dilatación vascular, que posiblemente contribuya a su aspecto clínico rojizo.

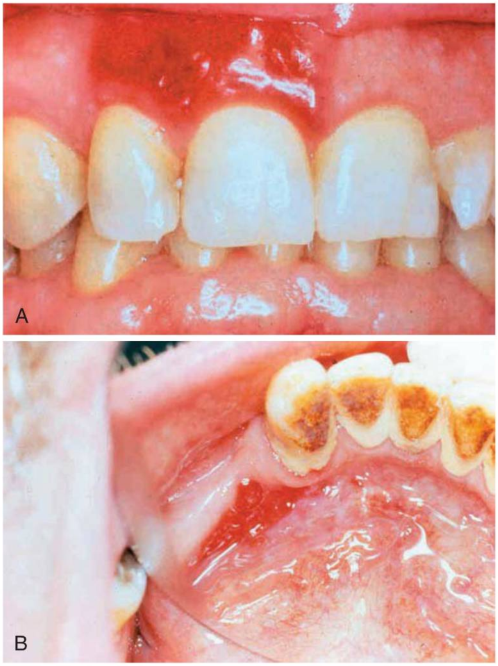


Figura 16-4 Eritroplasia. **A.** Lesión de la encía maxilar. **B.** Lesión de la cresta alveolar mandibular de color rojo. La biopsia de ambas lesiones reveló un carcinoma *in situ*.

Carcinoma epidermoide

Aproximadamente el 95% de los cánceres de la cabeza y el cuello son carcinomas epidermoides o de células escamosas (CCE) y el resto corresponden en gran medida a adenocarcinomas originados en las glándulas salivales. El CCE representa actualmente la sexta neoplasia más frecuente en el mundo. Según las cifras actuales, cada año se diagnosticarán alrededor de 45.000 casos en EE. UU. y más de 650.000 en todo el mundo.

La patogenia del carcinoma epidermoide es multifactorial.

- En Norteamérica y Europa, el CCE de la cavidad oral ha sido clásicamente una enfermedad de personas de mediana edad con abuso crónico de *tabaco fumado* y *alcohol*.
- En la India y Asia, el consumo de betel y *paan* mascados es un factor predisponente regional muy importante. Este preparado, considerado una exquisitez por algunos, contiene ingredientes tales como nuez de areca, cal y tabaco, envueltos en una hoja de betel; muchos de los ingredientes del *paan* podrían generar carcinógenos potenciales.
- La *radiación actínica* (luz solar) y, especialmente, fumar en pipa son factores predisponentes conocidos del cáncer de labio inferior.
- Ha aumentado la incidencia de CCE de la cavidad oral (especialmente la lengua) en personas menores de 40 años sin factores de riesgo conocidos. Se desconoce la patogenia en este grupo de pacientes, no fumadores y que tampoco están infectados por el virus del papiloma humano (VPH).

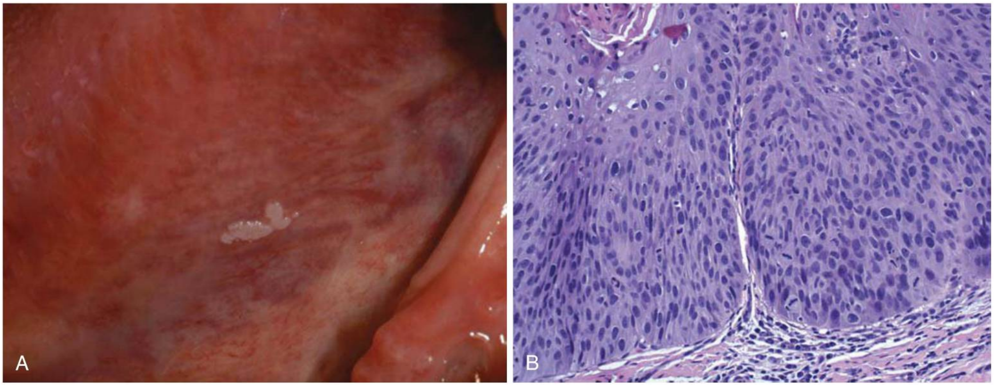


Figura 16-5 Leucoplasia. **A.** El aspecto clínico de las leucoplasias es muy variable. En este ejemplo, la lesión es relativamente lisa y delgada, con bordes bien delimitados. **B.** Imagen histológica de una leucoplasia que muestra displasia grave caracterizada por polimorfismo nuclear y celular, mitosis abundantes y pérdida de la maduración normal.

En la orofaringe, hasta el 70% de los CCE, especialmente aquellos que afectan a las amígdalas, base de la lengua y faringe, contienen variantes oncógenas del VPH, sobre todo VPH-16. El CCE de la orofaringe asociado al VPH ha aumentado a más del doble en las dos últimas décadas. Se ha calculado que en el año 2020 la incidencia de CCE de cabeza y cuello asociado al VPH superará a la del cáncer de cuello uterino, en parte porque las zonas anatómicas donde se origina (criptas amigdalinas, base de la lengua y orofaringe) no son fácilmente accesibles a la citología de detección sistemática (o esta resulta imposible) en busca de lesiones premalignas, a diferencia del cuello uterino. Por el contrario, hay que destacar que, en contraste con la orofaringe, el CCE de la cavidad oral asociado al VPH es relativamente infrecuente.

La supervivencia depende de varios factores, incluida la etiología específica del CCE. La supervivencia al cabo de 5 años está en torno al 80% en los cánceres orales incipientes, mientras que se desploma hasta el 20% cuando la enfermedad está en una fase tardía. Los pacientes con CCE positivo para VPH tienen una supervivencia a largo plazo mayor que aquellos con tumores negativos para VPH. El sombrío pronóstico del CCE clásico se debe a varios factores, como el hecho de que los tumores se diagnostican a menudo cuando ya se encuentran en un estadio avanzado. Además, la frecuente aparición de tumores primarios múltiples disminuye sensiblemente la supervivencia. Se ha descrito que la tasa de segundos tumores primarios en estos pacientes es del 3 al 7% al año, superior a la de cualquier otra neoplasia maligna. Esta observación ha dado lugar al concepto de «cancerización de campo». Se propone que cada uno de los tumores primarios múltiples se forma de manera independiente en las vías aerodigestivas altas después de años de exposición prolongada de la mucosa a los carcinógenos. Debido a esta cancerización de campo, una persona que tenga la suerte de vivir 5 años tras la detección del tumor primario inicial presenta hasta un 35% de probabilidades de desarrollar al menos un nuevo tumor primario a lo largo de ese período. Una hipótesis alternativa para explicar los tumores «primarios» múltiples es que se traten realmente de metástasis intraepiteliales. La irrupción de nuevos tumores puede resultar especialmente devastadora en los individuos con lesiones primitivas pequeñas. La supervivencia al cabo de 5 años tras el primer tumor primario es considerablemente superior al 50%, pero en tales casos los segundos tumores primarios son la causa más frecuente de la muerte. Por tanto, la detección rápida de todas las lesiones premalignas es decisiva para la supervivencia a largo plazo de estos pacientes. Por último, la vacuna del VPH, que protege frente al cáncer cervical, ofrece la esperanza de detener el aluvión de CCE de cabeza y cuello asociados al VPH. Aunque se están realizando estudios clínicos, la vacuna aún no ha sido aprobada con esta indicación.

Biología molecular del carcinoma epidermoide. Como sucede en otros cánceres, **el desarrollo del CCE está impulsado por la acumulación de mutaciones y modificaciones epigenéticas que alteran la expresión y función de oncogenes y genes supresores de tumores, conducentes a la adquisición de las características distintivas del cáncer (v. capítulo 7), como resistencia a la muerte celular, mayor proliferación, inducción de angiogenia y la capacidad de infiltrar y metastatizar.** La secuenciación profunda del subgrupo de CCE clásico ha revelado un gran número de alteraciones genéticas que portan una firma molecular compatible con los cánceres inducidos por carcinógenos del tabaco (fig. 16-6). Estas mutaciones afectan a menudo a la vía de p53, así como a proteínas responsables de la regulación de la diferenciación escamosa, como p63 y NOTCH 1. Por el contrario, los CCE asociados al VPH contienen muchas menos alteraciones genéticas, muy distintas y típicamente sobreexpresan p16, un inhibidor de cinasas dependientes de ciclina. Además, debido a la expresión de las oncoproteínas E6 y E7 del VPH, se produce una inactivación de las vías de p53 y RB de un modo muy similar al observado en el cáncer de cuello uterino (v. capítulo 22).

Aunque el modelo presentado en la figura 16-6 es un borrador de trabajo aceptable de las modificaciones clínicas, histológicas y moleculares implicadas en el desarrollo del CCE inducido por carcinógenos, no refleja la evolución natural de la enfermedad para todas las lesiones. Los datos referentes a la incidencia y temporalidad de estas modificaciones en las lesiones orales premalignas son limitados. Además, no está claro que las modificaciones genotípicas, de forma individual o combinadas, puedan predecir de forma constante qué lesiones displásicas progresarán a CCE oral. Para complicar aún más el asunto, la progresión del CCE no es siempre lineal a lo largo de un período de tiempo uniforme; más bien, existe un grupo de lesiones con evidencia histológica de displasia que

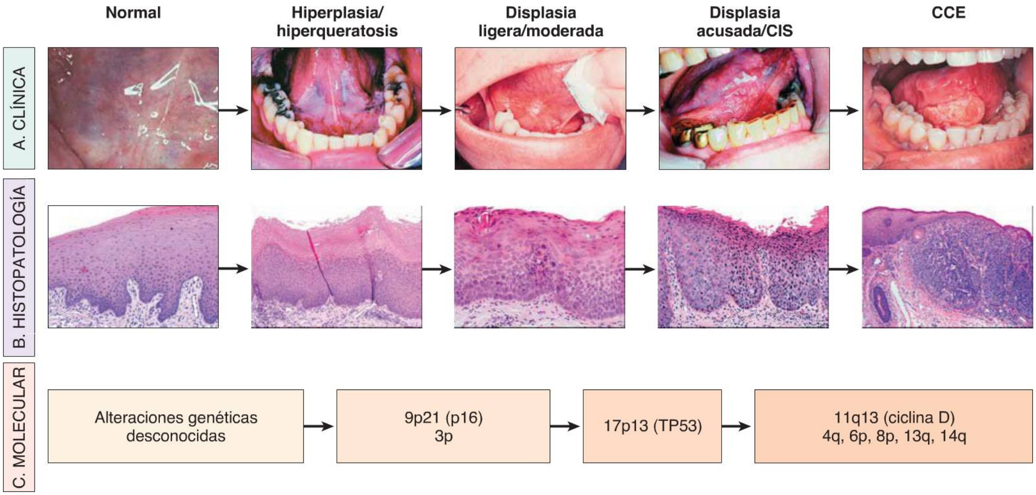


Figura 16-6 Evolución clínica, histológica y molecular del cáncer oral. **A.** Representación idealizada de la evolución clínica típica del cáncer oral. **B.** Evolución histológica del epitelio escamoso desde la normalidad hacia una hiperqueratosis, una displasia ligera/moderada, una displasia acusada y un cáncer. **C.** Lugares de las alteraciones genéticas más frecuentes implicadas de forma importante en la aparición del cáncer. CCE, carcinoma de células escamosas; CIS, carcinoma *in situ*. (Fotografías clínicas, por cortesía de Sol Silverman, MD, tomadas de Silverman S: Oral Cancer. Hamilton, Ontario, Canada, BD Dekker, 2003.)

pueden progresar o no a CCE. Del mismo modo, las lesiones mucosas de aspecto histológico «normal» pueden ser realmente benignas o bien representar lesiones premalignas en cuanto a su biología molecular que aún no han desarrollado las alteraciones morfológicas correspondientes a la displasia. Por tanto, los hallazgos histológicos clásicos solo indican que una lesión determinada podría tener potencial maligno.

MORFOLOGÍA

El carcinoma epidermoide puede originarse en cualquier punto de la cabeza y el cuello que esté revestido por epitelio epidermoide estratificado. Para el CCE «clásico» de la cavidad oral, las localizaciones más frecuentes son la cara ventral de la lengua, el suelo de la boca, el labio inferior, el paladar blando y las encías (fig. 16-7*A*). Los tumores malignos «clásicos» se ven característicamente precedidos por la presencia de lesiones premalignas de presentación muy heterogénea (v. anteriormente).

Durante las primeras etapas, los cánceres de la cavidad oral aparecen como placas elevadas, nacaradas, de consistencia firme, o como zonas de mucosa engrosada irregulares, ásperas o verrugosas, que pueden confundirse con una leucoplasia. Ambos patrones pueden superponerse sobre un fondo de leucoplasia o eritroplasia aparente. A medida que crecen estas lesiones, crean unas masas características ulceradas y sobresalientes, que tienen unos bordes irregulares e indurados (enrollados).

En su examen histológico, estos cánceres empiezan como lesiones displásicas, que pueden progresar a una displasia de grosor completo (carcinoma *in situ*) o no antes de invadir el estroma subyacente de tejido conjuntivo (v. fig. 16-7*B*). Estas diferencias en su evolución deberían contrastarse con el cáncer cervicouterino (v. capítulo 22), en el que, de forma peculiar, la displasia de grosor completo, que representa un carcinoma *in situ,* aparece antes de la invasión. Los carcinomas epidermoides varían desde neoplasias queratinizantes bien diferenciadas hasta tumores anaplásicos, a veces sarcomatoides, y desde procesos de crecimiento lento hasta tumores de crecimiento rápido.

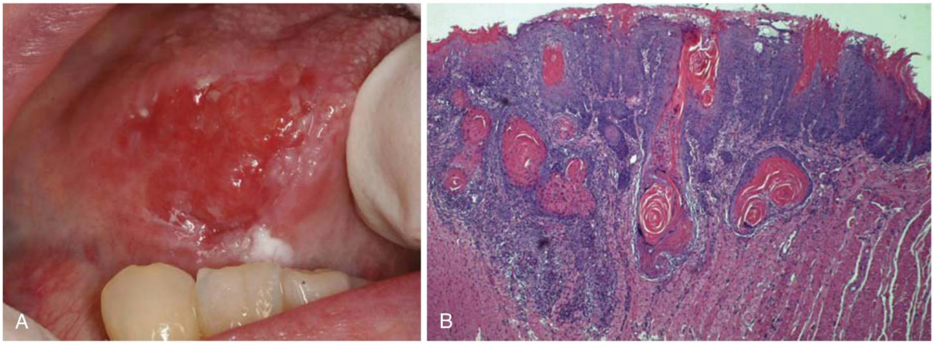


Figura 16-7 Carcinoma epidermoide. **A.** Imagen clínica que muestra induración y ulceración de la mucosa oral. **B.** Imagen histológica con numerosos nidos e islotes de queratinocitos malignos que infiltran el estroma de tejido conjuntivo subyacente y el músculo esquelético.

Sin embargo, el grado de diferenciación histológica, determinado por el nivel relativo de queratinización, no guarda una correlación con su comportamiento. Como grupo, estos tumores tienden a la infiltración local antes de metastatizar hacia otros puntos. Las vías de propagación dependen de su localización primaria. Las zonas preferidas de metástasis local son los ganglios linfáticos cervicales, mientras que las metástasis a distancia más frecuentes afectan a los ganglios linfáticos mediastínicos, los pulmones, el hígado y los huesos. Por desgracia, las metástasis a distancia ya suelen estar presentes en el momento de descubrirse la lesión primaria.

Quistes y tumores odontógenos

La inmensa mayoría de quistes odontógenos derivan de vestigios de epitelio odontógeno presentes en su interior. Al contrario que en el resto del esqueleto, los quistes revestidos de epitelio son bastante frecuentes en los maxilares. Por regla general, suelen subclasificarse como inflamatorios o congénitos (tabla 16-2). A continuación se describen solamente las más habituales de estas lesiones.

El *quiste dentígero* se define como un quiste originado en torno a la corona de un diente retenido y se cree que es el resultado de una acumulación de líquido entre el diente en desarrollo y el folículo dental. Desde el punto de vista radiográfico, se trata de lesiones uniloculares y lo más frecuente es que estén asociadas a una inclusión de los terceros molares (muelas del juicio). En el aspecto histológico están tapizados por una fina capa de epitelio escamoso estratificado. Muchas veces hay un infiltrado mantenido denso de células inflamatorias en el estroma de tejido conjuntivo. La resección total de la lesión tiene carácter curativo.

El *queratoquiste odontógeno (QQO),* denominado actualmente *tumor odontógeno queratoquístico,* es una lesión importante que se debe distinguir de otros quistes odontógenos debido a su comportamiento agresivo. Los QQO pueden observarse a cualquier edad, pero su diagnóstico es más habitual en pacientes entre 10 y 40 años. Aparecen más a menudo en los hombres y se localizan en la parte posterior de la mandíbula. En las radiografías se manifiestan como zonas radiotransparentes uniloculares o multiloculares bien definidas. Desde el punto de vista histológico, el revestimiento del quiste consta de una capa delgada de epitelio escamoso estratificado con queratosis, con una capa de células basales prominente y una superficie epitelial ondulada. Su tratamiento requiere la extirpación completa de la lesión, porque son agresivos a nivel local y las recaídas debidas a una extirpación incompleta pueden llegar hasta el 60%. Alrededor del 80% de las lesiones son solitarias, pero pueden aparecer QQO múltiples en hasta el 20% de estos pacientes, en quienes debería valorarse la existencia de un síndrome de carcinoma basocelular nevoideo (síndrome de Gorlin), que está relacionado con las mutaciones del gen supresor de tumores *PTCH* situado en el cromosoma 9q22 (v. capítulo 25).

El *quiste periapical,* al contrario que los quistes congénitos descritos antes, tiene un origen inflamatorio. Se trata de una lesión frecuente, observada en el vértice de los dientes. Surgen como consecuencia de una inflamación de larga evolución del diente (pulpitis), ocasionada a su vez por lesiones cariadas avanzadas o por un traumatismo del diente en cuestión. El proceso inflamatorio puede culminar en una necrosis del tejido pulpar, capaz de atravesar la longitud de la raíz y salir por el vértice del diente hacia el hueso alveolar circundante. Con el paso del tiempo, al igual que cualquier alteración inflamatoria crónica, acabará por formarse una lesión con tejido de granulación, y la epitelización posterior puede provocar la formación de un quiste radicular. Aunque el término *granuloma periapical* no es la denominación más adecuada (la lesión no muestra una auténtica inflamación granulomatosa), se sigue utilizando. Las lesiones inflamatorias periapicales persisten debido a la presencia continua de bacterias u otros agentes irritantes en la zona. Por tanto, un tratamiento satisfactorio exige la extirpación completa del material responsable y la restitución oportuna del diente o su extracción.

Los *tumores odontógenos* forman un grupo de lesiones con un aspecto histológico y un comportamiento clínico variados. Algunos son verdaderas neoplasias (benignas y malignas), mientras lo más probable es que otras sean hamartomas. Los tumores odontógenos derivan del epitelio odontógeno, el ectomesénquima o ambos (tabla 16-3). Los dos más frecuentes e importantes en la clínica son los siguientes:

Tabla 16-2 Clasificación histológica de los quistes odontógenos

Inflamatorios
Quiste periapical
Quiste residual
Quiste paradental
Congénitos
Quiste dentígero
Queratoquiste odontógeno
Quiste gingival del recién nacido
Quiste gingival del adulto
Quiste de erupción
Quiste periodontal lateral
Quiste odontógeno glandular
Quiste odontógeno epitelial calcificante (quiste de Gorlin)

Tabla 16-3 Clasificación histológica de los tumores odontógenos

Tumores del epitelio odontógeno
Benignos
Ameloblastoma
Tumor odontógeno epitelial calcificante (tumor de Pindborg)
Tumor odontógeno escamoso
Tumor odontógeno adenomatoide
Malignos
Carcinoma ameloblástico
Ameloblastoma maligno
Carcinoma odontógeno de células claras
Carcinoma odontógeno de células fantasma
Carcinoma epidermoide intraóseo primario
Tumores del ectomesénquima odontógeno
Fibroma odontógeno
Mixoma odontógeno
Cementoblastoma
Tumores del epitelio y del ectomesénquima odontógeno
Benignos
Fibroma ameloblástico
Fibrodontoma ameloblástico
Tumor odontógeno adenomatoide
Odontoameloblastoma
Odontoma complejo
Odontoma compuesto
Tumor odontógeno quístico calcificante (quiste odontógeno calcificante)
Tumor dentinógeno de células fantasma
Malignos
Fibrosarcoma ameloblástico

- *Ameloblastoma,* originado a partir del epitelio odontógeno y que *no* manifiesta diferenciación ectomesenquimatosa. Habitualmente es quístico, de lento crecimiento y agresivo a nivel local, pero en la mayoría de los casos sigue un curso indolente. El tratamiento precisa habitualmente una resección quirúrgica amplia para prevenir recidivas.
- *Odontoma,* el tipo más frecuente de tumor odontógeno, que surge del epitelio pero muestra amplios depósitos de esmalte y dentina. Los odontomas probablemente son hamartomas en vez de auténticas neoplasias, y se curan mediante su resección local.

CONCEPTOS CLAVE

Cavidad oral

- La **caries** es la causa más frecuente de pérdida de piezas dentarias en personas menores de 35 años. Su origen está en la destrucción de la estructura dental por los productos terminales ácidos de la fermentación bacteriana de azúcares.
- La **gingivitis** es una inflamación frecuente y reversible de la mucosa que rodea los dientes.
- La **periodontitis** es un trastorno inflamatorio crónico que provoca la destrucción de las estructuras de sostén de los dientes y, finalmente, su pérdida. Se asocia a una mala higiene bucal y alteración de la microflora oral.
- Las **aftas** son úlceras superficiales muy dolorosas de etiología desconocida.
- Los **fibromas** y **granulomas piógenos** son lesiones reactivas frecuentes de la mucosa oral.
- Las **leucoplasias y eritroplasias** son lesiones de la mucosa oral que pueden sufrir una transformación maligna.
- La mayoría de los cánceres de la cavidad oral y orofaringe son **carcinomas epidermoides.** Los carcinomas epidermoides de la cavidad oral están relacionados clásicamente con el consumo de tabaco y alcohol, pero la incidencia de lesiones asociadas al VPH ha aumentado espectacularmente en la orofaringe y en la base de la lengua.

VÍAS RESPIRATORIAS ALTAS

El término *vías respiratorias altas* se emplea aquí para incluir la nariz, la faringe y la laringe, más sus partes relacionadas. Los trastornos de estas estructuras figuran entre las afecciones más frecuentes de los hombres, pero por suerte en su mayoría son más un incordio que una amenaza.

Nariz

Las enfermedades inflamatorias, sobre todo bajo la forma del resfriado, son los trastornos más frecuentes de la nariz y sus senos aéreos auxiliares. La mayoría de estos procesos inflamatorios son de origen vírico, pero pueden complicarse con infecciones bacterianas superpuestas. Mucho menos habituales son las escasas enfermedades nasales inflamatorias de carácter destructivo y los tumores primarios de la cavidad nasal o de los senos maxilares.

Inflamaciones

Rinitis infecciosa. La rinitis infecciosa, habitualmente llamada «resfriado común», en la mayoría de los casos está causada por un virus o más. Los principales responsables son el adenovirus, el virus ECHO y el rinovirus. Su presencia suscita una abundante secreción catarral que resulta familiar a todo el mundo y es la pesadilla de los cuidadores en los jardines de infancia. Durante las etapas iniciales repentinas, la mucosa nasal está engrosada, edematosa y de color rojo; las cavidades nasales se estrechan; y los cornetes aumentan de tamaño. Estos cambios pueden extenderse y generar una faringoamigdalitis. La infección bacteriana secundaria potencia la reacción inflamatoria y produce un exudado mucopurulento o a veces francamente supurativo. Sin embargo, como cualquier persona ha aprendido a partir de la experiencia, estas infecciones se curan con rapidez: como reza el dicho, en 1 semana con tratamiento y en 7 días si no se hace nada.

Rinitis alérgica. La rinitis alérgica (fiebre del heno) se activa a partir de una reacción de hipersensibilidad frente a alguno de los miembros del gran grupo de alérgenos, de los que son más habituales los pólenes de las plantas, los hongos, los alérgenos animales y los ácaros del polvo. En EE. UU. afecta al 20% de la población. Al igual que sucede con el asma, la rinitis alérgica es una reacción inmunitaria mediada por IgE, con una respuesta de fase inicial y otra tardía (v. «Hipersensibilidad inmediata (tipo I)» en el capítulo 6). La reacción alérgica se caracteriza por un notable edema de la mucosa, enrojecimiento y secreción de moco, acompañada de una infiltración leucocítica en la que destacan los eosinófilos.

Pólipos nasales. Las crisis repetidas de rinitis con el tiempo pueden conducir a unas elevaciones focales de la mucosa, que producen los llamados *pólipos nasales,* que a veces llegan a medir de 3 a 4 cm de longitud. En su análisis histológico, estos pólipos constan de una mucosa edematosa que tiene un estroma laxo, a menudo poblado de glándulas mucosas hiperplásicas o quísticas, infiltradas por toda una diversidad de células inflamatorias, entre ellas neutrófilos, eosinófilos y células plasmáticas, con conglomerados esporádicos de linfocitos (fig. 16-8). Si no existe una infección bacteriana, el recubrimiento mucoso de estos pólipos permanece íntegro, pero al prolongarse en el tiempo pueden ulcerarse o infectarse. Cuando sean múltiples o grandes, llegan a invadir las vías respiratorias y perturban el vaciamiento de los senos. Aunque los rasgos de los pólipos nasales apuntan hacia su origen alérgico, la mayoría de las personas que los tienen no son atópicas y tan solo el 0,5% de los atópicos los sufren.

Rinitis crónica. La rinitis crónica es una secuela de las crisis repetidas de la rinitis aguda, de origen microbiano o alérgico, con la producción final de una infección bacteriana superpuesta. La desviación del tabique nasal o los pólipos nasales que deterioran el drenaje de las secreciones favorecen la probabilidad de sufrir una invasión microbiana. Con frecuencia existe una descamación o una ulceración superficial del epitelio mucoso, más un infiltrado inflamatorio subyacente que es variable y está formado por neutrófilos, linfocitos y células plasmáticas. A veces estas infecciones supurativas se extienden hacia los senos aéreos.

Sinusitis. Lo más habitual es que la sinusitis aguda venga precedida de una rinitis aguda o crónica, pero a veces la sinusitis maxilar surge por la propagación de una infección periapical a través del suelo óseo del seno. Los agentes res-

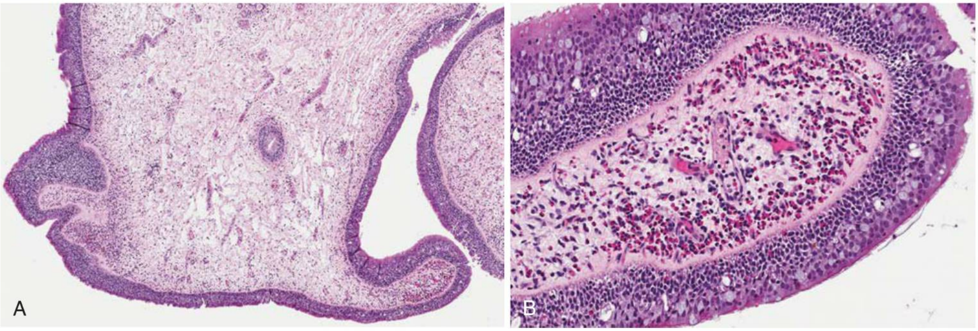


Figura 16-8 **A.** Pólipos nasales. Con pequeño aumento se reconocen masas edematosas revestidas de epitelio. **B.** Imagen a gran aumento que muestra edema e infiltrado inflamatorio con abundantes eosinófilos.

ponsables suelen ser anfitriones de la cavidad oral y la reacción inflamatoria es absolutamente inespecífica. El deterioro del vaciamiento sinusal por el edema inflamatorio de la mucosa contribuye de forma importante al proceso y, cuando este deterioro es total, puede retenerse el exudado supurativo, y producir un *empiema* del seno. La obstrucción de su salida, más frecuente en el seno frontal y menos en las celdillas etmoidales anteriores, en ocasiones da lugar a una acumulación de las secreciones mucosas, lo que genera el llamado *mucocele.*

Con el tiempo, la sinusitis aguda puede originar una *sinusitis crónica,* en particular cuando exista alguna interferencia con el drenaje. Normalmente se reconoce una microflora mixta, en gran parte integrada por anfitriones acostumbrados de la cavidad oral. Las formas especialmente graves de sinusitis crónica están ocasionadas por hongos (p. ej., mucormicosis), sobre todo en los pacientes con diabetes. Menos corriente es que la sinusitis constituya un componente del *síndrome de Kartagener,* que también incluye bronquiectasias y transposición visceral (v. capítulo 15). Todos estos rasgos son secundarios a un defecto en la acción de los cilios. Aunque la mayoría de los casos de sinusitis crónica son más molestos que incapacitantes o graves, las infecciones se pueden diseminar hacia la órbita o penetrar en el hueso circundante para provocar una osteomielitis o transmitirse hacia la bóveda craneal, lo que determinará una tromboflebitis séptica de un seno venoso de la duramadre.

Lesiones necrosantes de la nariz y las vías respiratorias altas

Las lesiones necrosantes ulcerosas de la nariz y las vías respiratorias altas pueden estar producidas por los siguientes procesos:

- Micosis agudas (entre ellas la mucormicosis; v. capítulo 8), sobre todo en los pacientes diabéticos y los inmunodeprimidos.
- Granulomatosis con polivasculitis, previamente denominada granulomatosis de Wegener (v. capítulo 11).
- El linfoma de linfocitos NK/T extraganglionar, de tipo nasal, es un linfoma cuyas células contienen VEB (v. capítulo 13). Estas neoplasias se observan típicamente en hombres en la quinta o sexta década de la vida y aparecen con más frecuencia en personas de origen asiático y latinoamericano. Las úlceras y las infecciones bacterianas superpuestas complican a menudo este cuadro. En el pasado estas lesiones eran casi siempre mortales en poco tiempo debido al crecimiento incontrolado del linfoma y la entrada en la bóveda craneal, o por la infección bacteriana secundaria y diseminación hemática de los gérmenes. En la actualidad, los casos circunscritos se suelen resolver con radioterapia, pero las recaídas y recidivas siguen siendo frecuentes y conllevan un mal pronóstico.

Nasofaringe

Aunque la mucosa nasofaríngea, las estructuras linfoides relacionadas y las glándulas pueden verse afectadas por una gran variedad de infecciones específicas (p. ej., difteria o mononucleosis infecciosa) y por neoplasias, los únicos trastornos mencionados aquí son inflamaciones inespecíficas; los tumores se exponen aparte.

Inflamaciones

La *faringitis* y la *amigdalitis* son frecuentes en las infecciones víricas habituales de las vías respiratorias altas. Los involucrados más a menudo son los rinovirus, virus ECHO y adenovirus y, menos veces, los virus respiratorios sincitiales y las diversas cepas del virus de la gripe. En el caso más corriente surge un enrojecimiento y un edema de la mucosa nasofaríngea, con crecimiento reactivo alrededor de las amígdalas y los ganglios linfático. Sobre esta afectación vírica puede superponerse una infección bacteriana, o su invasión tener un carácter primario. Los responsables más comunes son los estreptococos β-hemolíticos, pero en ocasiones participan *Staphylococcus aureus* u otros patógenos. La mucosa nasofaríngea inflamada puede encontrarse tapizada por una membrana exudativa (seudomembrana) y las amígdalas nasopalatina y palatina aumentar de tamaño y cubrirse por un exudado. Un aspecto clásico son unas amígdalas agrandadas, enrojecidas (debido a la hiperplasia linfoide reactiva) salpicadas de puntitos correspondientes al exudado que sale de las criptas amigdalinas, lo que se denomina *amigdalitis folicular.*

La gran importancia de la amigdalitis estreptocócica radica en la posible asociación con secuelas tardías, como la fiebre reumática (v. capítulo 12) y la glomerulonefritis (v. capítulo 20). Sigue abierto el debate sobre si los episodios repetidos de amigdalitis aguda favorecen el desarrollo de un aumento de tamaño crónico de las amígalas, pero, independientemente de la causa de este, el aumento de tamaño del tejido linfoide invita sin duda a solicitar los servicios de los cirujanos de ORL.

Tumores de la nariz, los senos y la nasofaringe

Los tumores de nariz, senos y nasofaringe son infrecuentes, pero abarcan toda la gama de neoplasias mesenquimatosas y epiteliales. A continuación describimos algunos tipos característicos.

Angiofibroma nasofaríngeo. **El angiofibroma nasofaríngeo es un tumor benigno muy vascularizado que aparece casi exclusivamente en adolescentes del sexo masculino, con frecuencia de piel clara y pelirrojos.** También se asocia a la poliposis adenomatosa familiar. Se cree que surge en el estroma fibrovascular de la pared posterolateral del techo de la cavidad nasal. La resección quirúrgica es el tratamiento de elección. No obstante, por ser localmente agresivo y por su extensión intracraneal, la frecuencia de recidiva puede alcanzar el 20%. Resulta mortal en cerca del 9% de los casos; el fallecimiento se debe a hemorragias y extensión intracraneal.

Papiloma sinusal (de Schneider). **El papiloma sinusal es una neoplasia benigna originada en la mucosa respiratoria o de Schneider que reviste la cavidad nasal y los senos paranasales.** Estas lesiones adoptan tres formas: *exofítica* (la más frecuente), endofítica (*invertida;* la más importante desde el punto de vista biológico) y *cilíndrica.* Se ha identificado ADN del VPH, habitualmente de los tipos 6 y 11, en las lesiones exofíticas y endofíticas, pero no en las cilíndricas. Los papilomas sinusales se detectan con más frecuencia en hombres adultos de 30 a 60 años. Debido al excepcional carácter invasivo de su comportamiento biológico, aquí no se expone más que el segundo de ellos. Los papilomas sinusales endofíticos son neoplasias benignas pero que producen una invasión local en la nariz y en los senos paranasales. Como indica su nombre, la proliferación papilomatosa del epitelio escamoso, en vez de producir una lesión exofítica, se invagina hacia el estroma subyacente (fig. 16-9). Tiene una frecuencia de recidivas elevada si no se reseca adecuadamente, con la complicación, potencialmente grave, de invasión de la órbita o bóveda craneal. Además, se observa transformación maligna en cerca del 10% de los casos.

Neuroblastoma olfativo (estesioneuroblastoma). **Los neuroblastomas olfativos nacen de las células olfativas neuroectodérmicas presentes en la mucosa, especialmente en la cara superior de la cavidad nasal.** La distribución según la edad es bimodal, con máximos a los 15 y 50 años. El paciente debuta característicamente con obstrucción nasal y/o epistaxis. En cuanto a su histología, los neuroblastomas olfativos son una de las neoplasias de células pequeñas, redondas y azules que comprenden linfoma, carcinoma de células pequeñas, sarcoma de Ewing/tumor neuroectodérmico periférico, rabdomiosarcoma, melanoma y carcinoma sinusal indiferenciado. Típicamente, los neuroblastomas olfativos están compuestos por nidos y lobulillos de células bien delimitadas separados por un estroma fibrovascular. Muchos de ellos también incluyen una matriz fibrilar cuya ultraestructura corresponde a ovillos de prolongaciones neuronales. Como estas neoplasias tienen un origen neuroendocrino, las células tumorales contienen gránulos secretores rodeados por membrana visibles al microscopio electrónico, y la inmunohistoquímica revela la expresión de enolasa específica de neuronas, sinaptofisina, CD56 y cromogranina. Según la fase y el grado de una neoplasia concreta, las combinaciones de la cirugía, la radioterapia y la quimioterapia ofrecen una supervivencia al cabo de 5 años del 40 al 90%.

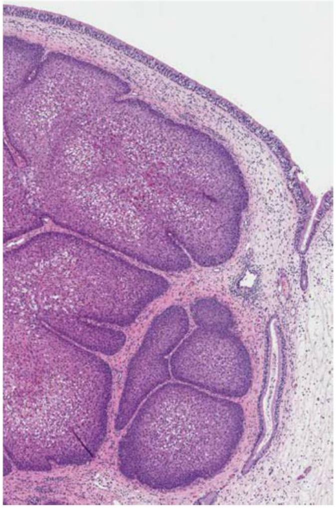


Figura 16-9 Papiloma invertido. Las masas de epitelio escamoso crecen hacia dentro; de ahí el término *invertido.*

Carcinoma NUT de la línea media. Se trata de un tumor infrecuente que puede aparecer en la nasofaringe, las glándulas salivales o en otras estructuras de la línea media en tórax y abdomen. Se presenta a cualquier edad, desde la lactancia hasta el final de la etapa adulta. Se desconoce su incidencia real, ya que es fácil confundirlo con el carcinoma epidermoide, al que se parece morfológicamente. Es tremendamente agresivo y resistente al tratamiento convencional; en consecuencia, la mayoría de los pacientes sobrevive menos de 1 año después del diagnóstico.

Aunque infrecuente, el carcinoma NUT de la línea media es muy interesante por su patogenia. Se asocia siempre a translocaciones que crean genes de fusión codificantes de proteínas quiméricas compuestas por la mayor parte de NUT, un regulador de la cromatina, y una porción de una proteína «lectora de cromatina», habitualmente BRD4. Los fármacos que desplazan a BRD4-NUT de la cromatina inducen a las células de este carcinoma a diferenciarse terminalmente, mecanismo oncógeno frecuente en las leucemias agudas pero inusual en los tumores malignos epiteliales. En el momento actual se está poniendo a prueba en clínica el tratamiento dirigido con inhibidores de BRD4-NUT, que ofrece alguna esperanza a quienes padecen este tipo tan letal de cáncer.

Carcinoma nasofaríngeo. **Este tumor se caracteriza por tener una distribución geográfica particular, una relación anatómica estrecha con el tejido linfático y una conexión con la infección por el VEB.** La nomenclatura de los carcinomas nasofaríngeos se halla en permanente cambio. Sin embargo, en la actualidad se piensa que la enfermedad adopta uno de los tres patrones siguientes: 1) carcinomas epidermoides queratinizantes; 2) carcinomas epidermoides no queratinizantes, y 3) carcinomas indiferenciados/basaloides que presentan un abundante infiltrado linfocítico no neoplásico. Esta última configuración muchas veces ha recibido la denominación de *linfoepitelioma.* Pese al amplio uso que se le da en la práctica clínica, este término tan descriptivo debería evitarse.

Tres factores influyen en el origen de estas neoplasias: 1) herencia; 2) edad, y 3) infección por el VEB. Los carcinomas nasofaríngeos son especialmente frecuentes en algunas regiones de África, donde representan el cáncer más difundido en la infancia. Por el contrario, en el sur de China son muy habituales entre los adultos, pero pocas veces se dan en los niños. En EE. UU. son raros tanto en los adultos como en los niños. Aparte de la infección por el VEB, la alimentación con muchas nitrosaminas, como las comidas fermentadas y el pescado salado, al igual que otros factores ambientales como el tabaco y los vapores químicos, se han vinculado a la enfermedad.

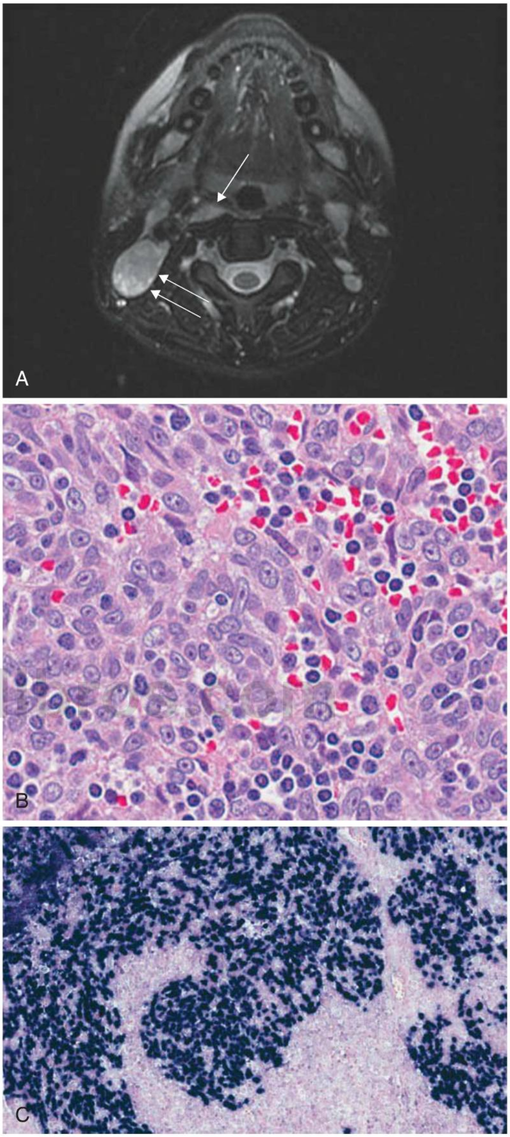


Figura 16-10 Carcinoma nasofaríngeo de tipo indiferenciado. **A.** Tomografía computarizada que muestra engrosamiento de la región nasofaríngea *(flecha)* y un ganglio linfático cervical agrandado *(doble flecha).* **B.** Las acumulaciones de epitelio en forma de sincitio están rodeadas por linfocitos. **C.** Hibridación *in situ* para identificación de EBER-1, un ARN nuclear pequeño codificado por el VEB.

MORFOLOGÍA

En el estudio histológico, las lesiones escamosas queratinizantes y no queratinizantes se parecen a los carcinomas escamosos habituales bien diferenciados y poco diferenciados originados en otros lugares. La variante indiferenciada/basaloide está integrada por células epiteliales grandes con núcleos vesiculares redondos u ovalados, nucléolos destacados y bordes celulares imprecisos dispuestos en una matriz de tipo sincitial (fig. 16-10*B*). Mezclados con las células epiteliales hay abundantes linfocitos maduros de aspecto normal, entre los que predominan los de tipo T. Además, es posible detectar genomas del VEB en el suero mediante el estudio con PCR, o ARN codificados por el VEB como EBER-1, y proteínas (p. ej., LMP-1) en las células epiteliales malignas mediante hibridación *in situ* (fig. 16-10*C*) o inmunohistoquímica, respectivamente.

Los carcinomas nasofaríngeos primarios permanecen muchas veces ocultos en la clínica durante largo tiempo, y aparecen con obstrucción nasal, epistaxis y, con frecuencia, metástasis en los ganglios linfáticos cervicales hasta en el 70% de los pacientes. La radioterapia es el tratamiento habitual. Para todos los tipos, la supervivencia global a los 5 años es del 60%, aproximadamente. Según el estadio, la supervivencia a los 5 años del tipo no queratinizante es del 70-98%, mientras que la correspondiente a la forma queratinizante solo se acerca al 20%. Estas diferencias en la supervivencia se deben a que el carcinoma indiferenciado es el más radiosensible y el epidermoide queratinizante el menos.

Laringe

Los trastornos más frecuentes que afectan a la laringe son los inflamatorios. Los tumores son infrecuentes pero resecables, aunque muchas veces implican la pérdida de la voz natural.

Inflamaciones

La laringitis puede darse como única manifestación de las afecciones alérgicas, víricas, bacterianas o químicas, pero lo más habitual es que forme parte de una infección generalizada de las vías respiratorias altas o que sea el resultado de una intensa exposición a sustancias tóxicas ambientales como el humo del tabaco. También puede aparecer ligada al reflujo gastroesofágico debido al efecto irritante del contenido gástrico. Asimismo, la laringe se ve afectada en las infecciones sistémicas, como la tuberculosis y la difteria. Aunque la mayoría de las infecciones remiten de manera espontánea, en ocasiones son graves, sobre todo en la lactancia o la infancia, cuando la congestión mucosa, la exudación o el edema son capaces de provocar una obstrucción laríngea. En concreto, y debido al reducido tamaño de las vías respiratorias de los lactantes y los niños pequeños, la laringoepiglotitis originada por el virus sincitial respiratorio, *Haemophilus influenzae* o los estreptococos β-hemolíticos crea el peligro de producir tal hinchazón súbita de la epiglotis y las cuerdas vocales que acabe por generar una urgencia médica. Esta forma de la enfermedad es infrecuente en los adultos debido al mayor tamaño de la laringe y a la mayor potencia de la musculatura acceso-

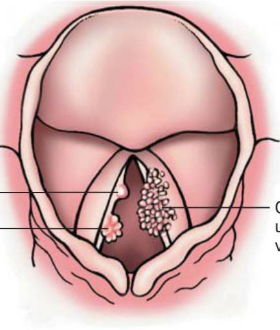


Figura 16-11 Comparación esquemática entre un nódulo del cantante, un papiloma benigno y un carcinoma exofítico de la laringe para poner de relieve su distinto aspecto clínico.

ria de la respiración. *Crup* es el nombre que recibe la laringotraqueobronquitis de los niños, en la que el estrechamiento inflamatorio de las vías respiratorias da lugar al estridor inspiratorio que tanto alarma a los padres. La forma más difundida de laringitis, presente en los grandes fumadores, predispone a la metaplasia epitelial escamosa y en ocasiones a un carcinoma manifiesto.

Nódulos reactivos (nódulos y pólipos de las cuerdas vocales)

Los nódulos reactivos, también llamados pólipos, surgen a veces en las cuerdas vocales, más a menudo en los grandes fumadores o en las personas que someten sus cuerdas vocales a un gran esfuerzo *(nódulos vocales o del cantante)* (fig. 16-11). Por convención, los nódulos vocales son lesiones bilaterales y los pólipos unilaterales. Los adultos se afectan más. Estos nódulos son excrecencias lisas, redondeadas, sésiles o pediculadas, que por regla general solo miden unos pocos milímetros en su eje mayor, situados por lo común sobre las cuerdas vocales verdaderas. Están cubiertos específicamente por un epitelio escamoso que puede volverse queratósico, hiperplásico o incluso un tanto displásico. El núcleo del nódulo corresponde a un tejido conjuntivo mixoide laxo, con un componente fibroso variable o que queda interrumpido por numerosos conductos vasculares. Cuando los nódulos de las cuerdas vocales opuestas rozan entre sí, la mucosa se ve expuesta a su ulceración. Debido a su localización estratégica y a la inflamación acompañante, provocan un cambio característico en el timbre de la voz y en ocasiones una ronquera progresiva. Casi nunca dan origen a un cáncer.

Papiloma escamoso y papilomatosis

Los papilomas escamosos de la laringe son neoplasias benignas, normalmente localizadas en las cuerdas vocales verdaderas, que forman unas proliferaciones blandas similares a una frambuesa que casi nunca miden más de 1 cm de diámetro (v. fig. 16-11). En su análisis histológico, los papilomas están constituidos por múltiples prolongaciones digitiformes finas apoyadas sobre ejes fibrovasculares centrales y recubiertas por un epitelio escamoso estratificado ordenado. Cuando se sitúan sobre el borde libre de la cuerda vocal, los traumatismos pueden dar lugar a su ulceración, acompañada a veces de hemoptisis.

Los papilomas suelen ser únicos en los adultos, pero a menudo son múltiples en los niños y adolescentes, en los que reciben la designación de *papilomatosis laríngea juvenil*. Sin embargo, en los adultos también hay papilomas recurrentes múltiples. *Las lesiones están ocasionadas por VPH de los tipos 6 y 11.* No se malignizan, pero con frecuencia recidivan. En la pubertad es habitual su remisión espontánea, pero algunos pacientes afectados soportan numerosas operaciones antes de que esto suceda.

Carcinoma de laringe

El carcinoma de laringe es típicamente un carcinoma epidermoide observado en hombres fumadores crónicos.

Secuencia hiperplasia-displasia-carcinoma. En la laringe se observa todo un espectro de alteraciones epiteliales. Abarcan *desde la hiperplasia a la hiperplasia atípica, la displasia, el carcinoma* in situ *y el carcinoma infiltrante.* A nivel macroscópico, los cambios epiteliales varían desde engrosamientos focales lisos de color blanco o rojizo, a veces ásperos por la queratosis, hasta lesiones verrugosas o ulceradas irregulares de color rosa blanquecino (fig. 16-12).

Existen todas las gradaciones de hiperplasia epitelial de las cuerdas vocales verdaderas, y la probabilidad de que aparezca un carcinoma manifiesto es directamente proporcional al grado de atipia existente al observar la lesión por primera vez. Las hiperplasias con un tejido bien ordenado carecen casi de capacidad para su transformación maligna, pero el riesgo asciende al 1-2% a los 5 a 10 años con una displasia ligera y al 5-10% con una displasia intensa. Solo el estudio histológico permite determinar la gravedad de los cambios.

Lo más frecuente es que las alteraciones epiteliales descritas anteriormente guarden una relación con el humo del tabaco, siendo el peligro proporcional al grado de exposición. En concreto, hasta llegar al cáncer, estas modificaciones suelen regresar tras el abandono del tabaco. La acción conjunta de

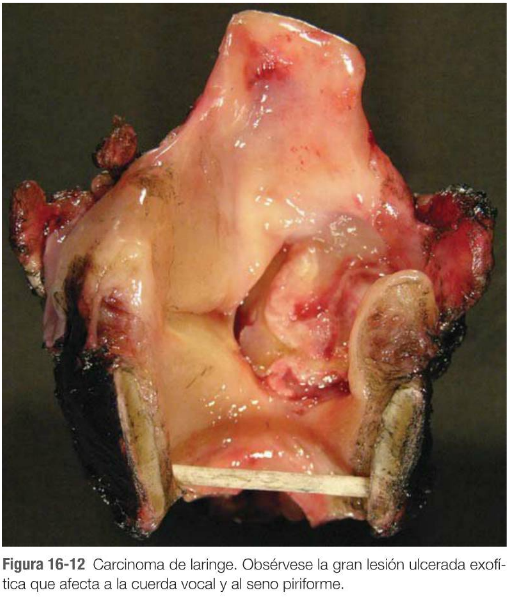


Figura 16-12 Carcinoma de laringe. Obsérvese la gran lesión ulcerada exofítica que afecta a la cuerda vocal y al seno piriforme.

tabaco y alcohol acentúa el peligro apreciablemente. Otros elementos que pueden intervenir en este sentido son los aspectos alimentarios, la exposición al amianto, la irradiación y la infección por el VPH.

MORFOLOGÍA

Alrededor del 95% de los carcinomas laríngeos son tumores epidermoides típicos. Se suelen originar sobre las cuerdas vocales, pero también pueden surgir por encima o por debajo, en la epiglotis o en los pliegues aritenoepiglóticos, o en los senos piriformes. Los tumores que están restringidos a la laringe propiamente dicha se denominan **intrínsecos,** mientras que los que nacen o se extienden fuera de ella reciben el nombre de **extrínsecos.** Los carcinomas epidermoides de la laringe siguen la misma pauta de crecimiento que otros carcinomas epidermoides. Empiezan como lesiones *in situ* que más adelante adoptan el aspecto de placas arrugadas de color gris perlado situadas sobre la superficie mucosa, y llegado el momento se ulceran y muestran un crecimiento exofítico (v. fig. 16-12). El grado de anaplasia en los tumores laríngeos es muy variable. A veces se observan enormes células gigantes tumorales y múltiples figuras de mitosis extrañas. Tal como cabría esperar en unas lesiones derivadas de la exposición repetida a carcinógenos ambientales, la mucosa adyacente puede presentar una hiperplasia escamosa con focos de displasia o incluso carcinoma *in situ.*

El carcinoma de laringe se detecta con más frecuencia en hombres en la sexta década y a menudo se manifiesta clínicamente por ronquera persistente, disfagia y disfonía. El pronóstico depende en gran medida del estadio clínico. Cada vez se usan más las técnicas preservadoras de órgano (cirugía por láser, microcirugía y radioterapia), especialmente en los estadios iniciales. En caso de enfermedad más avanzada o recidivas, puede ser necesaria la combinación de quimio- y radioterapia, con laringectomía de rescate o sin esta.

CONCEPTOS CLAVE

Vías respiratorias altas

- La **rinitis** puede ser infecciosa o alérgica. En casos recidivantes, puede provocar rinitis crónica, sinusitis y el desarrollo de pólipos nasales.
- La **faringitis** y la **amigdalitis** son infecciones víricas frecuentes de las vías digestivas altas causadas habitualmente por rinovirus, virus ECHO y adenovirus.
- El **carcinoma nasofaríngeo** con frecuencia es causado por el VEB y es frecuente en niños africanos y adultos de Asia.
- La **laringitis** puede deberse a un gran número de causas, como alergia, virus, bacterias y acciones químicas.
- Los **nódulos** y los **pólipos de las cuerdas vocales** son lesiones reactivas observadas en fumadores y personas que fuerzan mucho las cuerdas vocales.
- El **carcinoma epidermoide de laringe** es típico de hombres mayores, relacionado con el consumo de tabaco y alcohol.

OÍDO

Aunque los trastornos del oído casi nunca acortan la vida, muchos deterioran su calidad. Los problemas óticos más frecuentes, en orden descendente de frecuencia, son los siguientes: 1) otitis aguda y crónica (más a menudo en el oído medio y la mastoides), que a veces conducen a un colesteatoma; 2) otoesclerosis sintomática; 3) pólipos óticos; 4) laberintitis; 5) carcinomas, sobre todo del oído externo, y 6) paragangliomas, la mayoría observados en el oído medio. Solo se describen aquellos procesos que poseen unos rasgos morfológicos característicos (excepto la laberintitis). Los paragangliomas se estudian más adelante.

Lesiones inflamatorias

Las inflamaciones del oído –*otitis media, aguda o crónica*– aparecen básicamente en los lactantes y los niños. Estas lesiones son específicamente de naturaleza vírica y producen un exudado seroso, pero se pueden convertir en supurativas con una infección bacteriana superpuesta. Las bacterias más frecuentes en la infección aguda son *Streptococcus pneumoniae, H. influenzae* inclasificable y *Moraxella catarrhalis.*

Los accesos repetidos de otitis media aguda que no lleguen a resolverse conducen a una enfermedad crónica. Los agentes causales de esta última suelen ser *Pseudomonas aeruginosa, Staphylococcus aureus* o un hongo; a veces su origen es una microflora mixta. La infección crónica puede perforar la membrana del tímpano, invadir los huesecillos o el laberinto, propagarse hacia los espacios mastoideos e incluso adentrarse en la bóveda craneal para producir un absceso o una encefalitis temporal. La otitis media en los diabéticos, cuando está ocasionada por *P. aeruginosa,* resulta especialmente activa y se disemina hasta provocar una otitis media necrosante de carácter destructivo.

Los colesteatomas, que están ligados a una otitis media crónica son lesiones quísticas no neoplásicas con un diámetro de 1 a 4 cm, tapizadas por un epitelio escamoso queratinizante o metaplásico secretor de moco y llenas de residuos amorfos (derivados en buena medida del epitelio descamado). En ocasiones contienen espículas de colesterol. Su patogenia no está clara, pero se propone que la inflamación crónica y la perforación de la membrana del tímpano con crecimiento hacia dentro del epitelio escamoso o metaplasia del revestimiento epitelial secretor del oído medio son los responsables de la aparición de un nido de células escamosas que se vuelve quístico. El quiste queratinizado está rodeado por una reacción inflamatoria crónica. A veces el quiste se rompe, lo que acentúa la reacción inflamatoria y desencadena la presencia de células gigantes que engloban en parte las escamas necróticas y otras partículas de desecho. El aumento progresivo de tamaño de estas lesiones puede erosionar los huesecillos, el laberinto, el hueso adyacente o las partes blandas a su alrededor y, en ocasiones, generar masas cervicales visibles.

Otoesclerosis

Tal como su nombre indica, **la otoesclerosis designa un depósito anormal de hueso en el oído medio alrededor del margen que rodea la ventana oval en el que encaja la base del estribo. Los dos oídos suelen estar afectados.** Al principio existe una anquilosis fibrosa de la base del estribo, seguida en el tiempo por un crecimiento óseo excesivo que lo fija a la ventana oval. El grado de inmovilización determina la intensidad de la hipoacusia. Esta entidad suele comenzar en las primeras décadas de la vida; un grado mínimo de esta perturbación es muy frecuente en EE. UU. entre los adultos jóvenes y de mediana edad, pero afortunadamente las otoesclerosis sintomáticas más

graves son relativamente raras. En la mayoría de los casos es familiar, con una transmisión autosómica dominante y penetrancia variable. El fundamento de la proliferación ósea es absolutamente inexplicable, pero parece representar un desajuste entre la resorción y la formación ósea normales. Así pues, empieza con una resorción ósea, seguida de fibrosis y vascularización del hueso temporal en las inmediaciones de la ventana oval, y sustituida con el tiempo por hueso denso nuevo que ancla la base del estribo. En la mayoría de las circunstancias el proceso se desarrolla lentamente durante décadas, dando lugar a la larga a una hipoacusia pronunciada.

Tumores

Los tumores epiteliales y mesenquimatosos originados en el oído –externo, medio e interno– son infrecuentes, con la excepción de los carcinomas basocelulares o epidermoides del pabellón auditivo (oído externo). Estos carcinomas tienden a aparecer en hombres ancianos y están asociados a la radiación solar. En cambio, los carcinomas epidermoides del conducto afectan a mujeres de mediana edad o ancianas y no están ligados a la exposición al sol. Dondequiera que se originen, el aspecto estructural es similar al de sus equivalentes en otros lugares de la piel, comenzando como pápulas que se extienden y en última instancia causan una erosión y una invasión local. Las lesiones basocelulares y espinocelulares del pabellón auditivo son invasivas a escala local pero casi nunca se diseminan. Los carcinomas espinocelulares que surgen en el conducto auditivo externo pueden invadir la cavidad craneal o metastatizar hacia los ganglios regionales, lo que explica su mortalidad en torno al 50% a los 5 años.

CONCEPTOS CLAVE

Oído

- Las **infecciones** de los oídos son frecuentes en niños y de etiología típicamente vírica. Las infecciones crónicas pueden complicarse con infecciones bacterianas, que en ocasiones provocan complicaciones secundarias como perforación timpánica, además de extenderse a los huesecillos o espacios mastoideos.
- La **otoesclerosis,** con la pérdida auditiva asociada, está causada por el depósito anómalo de hueso en el oído medio.

CUELLO

La mayoría de los procesos que afectan al cuello se describen en otros lugares (p. ej., carcinomas epidermoides y basocelulares de la piel, melanomas o linfomas) o son un componente de un trastorno sistémico (p. ej., exantemas generalizados, linfadenopatía de la mononucleosis infecciosa o amigdalitis). Lo que queda por tratar aquí son unas cuantas lesiones infrecuentes propias del cuello.

Quiste branquial (quiste linfoepitelial cervical)

Se cree que la inmensa mayoría de los quistes branquiales surgen a partir de vestigios del segundo arco branquial y se observan más a menudo entre los adultos jóvenes de 20 a 40 años. Estos quistes benignos suelen aparecer en la cara superolateral del cuello a lo largo del músculo esternocleidomastoideo. Desde el punto de vista clínico, los quistes están bien delimitados, su diámetro oscila entre 2 y 5 cm y sus paredes son fibrosas y normalmente están revestidas por un epitelio cilíndrico seudoestratificado o escamoso estratificado. La pared del quiste contiene específicamente tejido linfático con centros germinales destacados. El contenido del quiste puede ser transparente, seroso o mucinoso, o albergar residuos celulares granulares descamados. Los quistes crecen con lentitud, casi nunca sufren una transformación maligna y por regla general se resecan sin problemas. A veces se produce una lesión similar en la glándula parótida o en la cavidad oral, debajo de la lengua.

Quiste del conducto tirogloso

Desde el punto de vista embrionario, el primordio tiroideo comienza en la región del agujero ciego en la base de la lengua; a medida que se desarrolla la glándula, desciende hacia su posición en la línea media definitiva en la parte anterior del cuello. Los vestigios de este conducto embrionario pueden persistir y producir quistes, con un diámetro de 1 a 4 cm, tapizados por un epitelio escamoso estratificado cuando estén situados cerca de la base de la lengua, o por un epitelio cilíndrico seudoestratificado en puntos inferiores. También existen patrones de transición. La pared de tejido conjuntivo del quiste a veces alberga agregados linfáticos o restos de tejido tiroideo identificable. El tratamiento consiste en su extirpación. Se ha descrito la transformación maligna del epitelio de revestimiento, pero es infrecuente.

Paraganglioma (tumor del cuerpo carotídeo)

Los paraganglios son conglomerados de células neuroendocrinas vinculadas a los sistemas nerviosos simpático y parasimpático. Por dicha razón, estas neoplasias pueden observarse a lo largo de diversas regiones corporales. Aunque su localización más frecuente corresponde a la médula suprarrenal, donde dan origen a los feocromocitomas (v. capítulo 24), más o menos el 70% de los paragangliomas extrasuprarrenales asientan en la región de la cabeza y el cuello. Su patogenia no se conoce del todo. No obstante, las mutaciones con pérdida de función de genes que codifican subunidades o cofactores de la succinato deshidrogenasa, proteínas que participan en la fosforilación oxidativa mitocondrial, son frecuentes en los paragangliomas hereditarios y espontáneos. Aún no está claro cómo contribuyen estas mutaciones al desarrollo del tumor, pero se sospecha que lo consiguen mediante la alteración del metabolismo celular, que, como recordará, es una de las características distintivas de las neoplasias (v. capítulo 7). Curiosamente, la incidencia de estos tumores es mayor en personas que viven a gran altura.

Los paragangliomas aparecen típicamente en dos localizaciones:

- Paraganglios paravertebrales (p. ej., los órganos de Zuckerkandl y, pocas veces, la vejiga urinaria). Estos tumores tienen conexiones simpáticas y son positivos para la cromafina, tinción que detecta catecolaminas.

- Paraganglios relacionados con los grandes vasos de la cabeza y el cuello, la denominada cadena aortopulmonar, que abarca los *cuerpos carotídeos* (los más frecuentes), los cuerpos aórticos, los ganglios yugulotimpánicos, el ganglio nudoso (inferior) del nervio vago y grupos situados alrededor de la cavidad oral, la nariz, la nasofaringe, la laringe y la órbita. Están inervados por el sistema nervioso parasimpático y rara vez liberan catecolaminas.

MORFOLOGÍA

El **tumor del cuerpo carotídeo** es un prototipo de paraganglioma parasimpático. Pocas veces supera los 6 cm de diámetro y se origina cerca de la bifurcación de la arteria carótida común o la rodea. El tejido tumoral es de color rojo rosáceo a pardo. Los rasgos microscópicos de todos los paragangliomas, dondequiera que surjan, son notablemente uniformes. Están fundamentalmente compuestos por nidos ***(zellballen)*** de células principales redondas u ovaladas (de origen neuroectodérmico), rodeadas por unos tabiques vasculares finos (fig. 16-13). Las células tumorales contienen un citoplasma eosinófilo abundante, transparente o granuloso, y núcleos uniformes, redondos u ovalados, a veces vesiculares. En la mayoría de los tumores hay poco polimorfismo celular, y las mitosis son escasas. Las células principales se tiñen con intensidad mediante los marcadores neuroendocrinos como cromogranina, sinaptofisina, enolasa específica de las neuronas, CD56 y CD57. Además, existe una red de sostén formada por células fusiformes del estroma, en conjunto llamadas células sustentaculares, que dan positivo para la proteína S-100. El microscopio electrónico a menudo revela gránulos neuroendocrinos bien delimitados en los tumores paravertebrales, pero su cantidad puede resultar muy variable y tienden a escasear en los tumores inactivos.

Los tumores del cuerpo carotídeo (y los paragangliomas en general) son infrecuentes. Se trata de unas masas indoloras de crecimiento lento que suelen surgir en la quinta o sexta década de la vida. Habitualmente son únicos y esporádicos, pero también pueden ser familiares, con una transmisión autosómica dominante en el síndrome de la neoplasia endocrina múltiple de tipo 2 (v. capítulo 24); dentro de este contexto, es más probable que sean múltiples y en ocasiones bilaterales. Su recidiva es común tras una resección incompleta y, pese a su aspecto benigno, pueden metastatizar hacia los ganglios linfáticos regionales y hacia lugares alejados. Llegado el momento, más o menos el 50% resultan mortales, en buena medida por el crecimiento infiltrante. Por desgracia, casi es imposible determinar cuál va a ser la evolución clínica de un tumor del cuerpo carotídeo: las mitosis, el polimorfismo e incluso la invasión vascular no constituyen unos indicadores fiables.

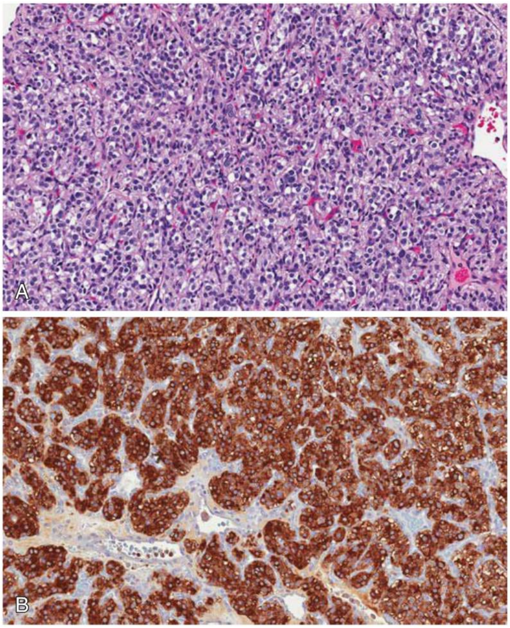


Figura 16-13 Tumor del cuerpo carotídeo. **A.** Imagen a pequeño aumento que contiene grupos tumorales separados por tabiques *(zellballen).* Los tabiques están marcados por capilares rojos brillantes. **B.** Inmunohistoquímica que muestra la positividad de las células tumorales para cromogranina.

CONCEPTOS CLAVE

Cuello

- Los **quistes branquiales** surgen de la región de la segunda bolsa branquial y aparecen habitualmente en adultos jóvenes.
- Los **quistes del conducto tirogloso** se producen como consecuencia de un descenso incompleto del primordio tiroideo desde el agujero ciego en la base de la lengua.
- El 70% de los **paragangliomas** aparecen en la región de cabeza y cuello y se desarrollan a menudo en la quinta década de la vida. Aunque con frecuencia son esporádicos, pueden asociarse al síndrome de neoplasia endocrina múltiple de tipo 2.

GLÁNDULAS SALIVALES

Hay tres glándulas salivales principales –la parótida, la submandibular y la sublingual–, así como innumerables glándulas salivales menores distribuidas por toda la mucosa de la cavidad oral. En todas ellas pueden producirse enfermedades inflamatorias o neoplásicas.

Xerostomía

La xerostomía se define como una *sequedad de boca* derivada de una menor producción de saliva. Se ha descrito que su incidencia en diversas poblaciones llega hasta el 20% en personas mayores de 70 años. Se trata de un rasgo fundamental de un trastorno autoinmunitario, el síndrome de Sjögren (v. capítulo 6), en el que suele aparecer acompañada de xeroftalmía. La falta de secreciones salivales también es una complicación principal de la radioterapia. Sin embargo, la xerostomía es el efecto secundario más frecuente después de haber recetado muchas de las clases de medicamentos habituales: anticolinérgicos, antidepresivos/antipsicóticos, diuréticos, antihipertensivos, sedantes, miorrelajantes, analgésicos y antihistamínicos. La xerostomía se presenta con mucosa seca y/o atrofia de las papilas linguales, con grietas y úlceras o, como sucede en el síndrome de Sjögren, asociarse a un crecimiento inflamatorio simultáneo de las glándulas salivales. Las complicaciones de la xerostomía consisten en el aumento

de la frecuencia de caries dental, candidiasis, así como problemas para tragar y para hablar.

Inflamación (sialoadenitis)

La sialoadenitis puede ser inducida por traumatismos, infecciones víricas o bacterianas o enfermedades autoinmunitarias. Los mucoceles son el tipo más frecuente de lesión inflamatoria en las glándulas salivales. La forma más habitual de sialoadenitis vírica son las paperas, que afectan a las glándulas salivales principales, sobre todo a las parótidas (v. capítulo 8). También pueden afectar a otras glándulas (p. ej., páncreas y testículos). Como mencionamos, la autoinmunidad es la base del síndrome de Sjögren, en el que la inflamación generalizada de las glándulas salivales y las glándulas secretoras de moco de la mucosa induce xerostomía. La afectación concomitante de las glándulas lagrimales en este síndrome también puede producir ojo seco, la denominada *queratoconjuntivitis seca.*

Mucocele. Esta es la lesión más frecuente de las glándulas salivales. Se produce por la obstrucción o la rotura de uno de sus conductos, con la consiguiente fuga de la saliva hacia el estroma de tejido conjuntivo a su alrededor. Como resultado de un traumatismo, estas lesiones se producen habitualmente en el labio inferior (fig. 16-14*A*). Aparecen a cualquier edad, pero son más frecuentes en preescolares, adultos jóvenes y ancianos, que son los grupos más susceptibles a las caídas. Desde el punto de vista clínico, aparecen como tumefacciones fluctuantes en el labio inferior y tienen un tono azul translúcido. Los pacientes pueden relatar antecedentes de variaciones en el tamaño del proceso, sobre todo en relación con las comidas. En el aspecto histológico, los mucoceles son seudoquistes con espacios de tipo quístico que revestidos por un tejido inflamatorio de granulación o por un tejido conjuntivo fibroso. Los espacios quísticos están llenos de mucina y células inflamatorias, en especial macrófagos (fig. 16-14*B*). Es necesaria la resección total del quiste junto al lobulillo de origen en la glándula salival menor, pues la extirpación incompleta puede dar lugar a una recidiva.

El término *ránula* queda reservado para los mucoceles originados cuando está dañado el conducto de la glándula sublingual. La ránula puede aumentar de tamaño hasta transformarse en una «ránula cervical», ilustrativa descripción de un quiste que ha disecado el estroma de tejido conjuntivo de unión entre los dos vientres del músculo milohioideo.

Sialolitiasis y sialoadenitis inespecífica. La sialoadenitis bacteriana inespecífica, que afecta más a menudo a las glándulas salivales principales, sobre todo a las submandibulares, es un proceso frecuente, normalmente secundario a la obstrucción de un conducto producida por cálculos *(sialolitiasis).* Los responsables habituales son *S. aureus* y *Streptococcus viridans.* La formación de estas concreciones a veces guarda relación con la obstrucción de los orificios de las glándulas salivales por partículas de comida incrustadas o por el edema formado a su alrededor después de una lesión. A menudo es imposible detectar una causa subyacente. La disminución de la actividad secretora también puede predisponer a una invasión bacteriana secundaria, tal como sucede en ocasiones entre los pacientes que durante mucho tiempo reciben fenotiacinas, las cuales inhiben la secreción salival. La reducción de la secreción salival puede ocasionar una parotiditis supurativa bacteriana en los pacientes ancianos con precedente reciente de una intervención quirúrgica torácica o abdominal mayor.

Sea cual sea su origen, el proceso obstructivo y la invasión bacteriana dan lugar a una inflamación inespecífica de las glándulas correspondientes, que puede ser en buena medida intersticial o, cuando esté provocada por estafilococos u otros piógenos, asociarse a una necrosis supurativa manifiesta y la formación de un absceso. La afectación unilateral de una sola glándula es la norma. Su componente inflamatorio propicia un crecimiento doloroso y un posible flujo purulento por su conducto.

Neoplasias

A pesar de su estructura relativamente sencilla, las glándulas salivales originan no menos de 30 tumores distintos desde el punto de vista histológico. En la tabla 16-4 se facilita una clasificación de los tumores benignos y malignos con su incidencia relativa; lo que no aparecen son las infrecuentes neoplasias mesenquimatosas benignas y malignas.



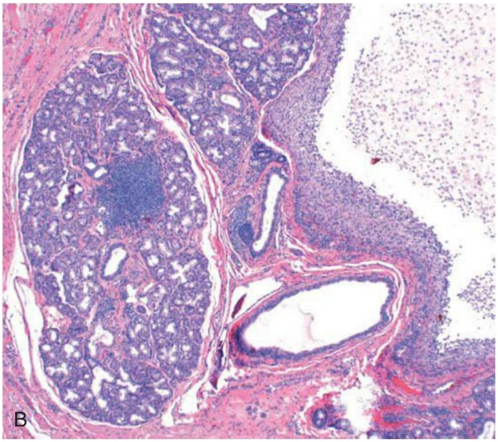


Figura 16-14 Mucocele. **A.** Lesión fluctuante llena de líquido en el labio inferior después de un traumatismo. **B.** Cavidad de tipo quístico ocupada por un material mucinoso y revestida por un tejido de granulación en proceso de organización.

Tabla 16-4 Clasificación histológica e incidencia de los tumores benignos y malignos de las glándulas salivales

Benignos	Malignos
Adenoma pleomorfo (50%) (tumor mixto)	Carcinoma mucoepidermoide (15%)
Tumor de Warthin (5-10%)	Adenocarcinoma (SME) (10%)
Oncocitoma (1%)	Carcinoma de células acinares (5%)
Otros adenomas (5-10%)	Carcinoma adenoideo quístico (5%)
Adenoma basocelular	Tumor mixto maligno (3-5%)
Adenoma canalicular	Carcinoma epidermoide (1%)
Papilomas ductales	Otros carcinomas (2%)

SME, sin mayor especificación.
Datos tomados de Ellis GL, Auclair PL: Tumors of the Salivary Glands. Atlas of Tumor Pathology, Third Series. Washington, DC, Armed Forces Institute of Pathology, 2008.

Tal como queda recogido en la tabla 16-4, un pequeño número de neoplasias constituyen más del 90% de los tumores de las glándulas salivales, y por esa razón nuestra explicación queda restringida a ese grupo. En conjunto, estas neoplasias son relativamente infrecuentes y representan menos del 2% de todos los tumores en el hombre. Entre un 65 y un 80% se originan en la glándula parótida, el 10% en la submandibular, y el resto en las glándulas salivales menores, contando las sublinguales. Entre el 15 y el 30% de los tumores en las glándulas parótidas son malignos. Por el contrario, son cancerosos aproximadamente el 40% de los submandibulares, el 50% de los localizados en las glándulas salivales menores y del 70 al 90% de los sublinguales. Así pues, **la probabilidad de que un tumor en una glándula salival sea maligno es más o menos inversamente proporcional al tamaño de la glándula.**

Estos tumores suelen darse en los adultos, con un ligero predominio femenino, pero alrededor del 5% corresponden a niños y jóvenes menores de 16 años. Los tumores de Warthin son mucho más frecuentes en los hombres que en las mujeres, quizá como reflejo de la prevalencia clásicamente mayor en los hombres de tabaquismo, un factor predisponente. Los tumores benignos surgen más a menudo entre la quinta y la séptima década de la vida. Los malignos tienden a aparecer un poco más tarde. Sea cual sea su patrón histológico, las neoplasias de las glándulas parótidas generan unas tumefacciones características delante y debajo de la oreja. Por regla general, cuando se diagnostican por primera vez, tanto las lesiones benignas como las malignas tienen un diámetro que oscila entre 4 y 6 cm, y son móviles a la palpación excepto en el caso de los tumores malignos no tratados. Aunque se sabe que los tumores benignos suelen estar presentes durante muchos meses o incluso años antes de recibir atención clínica, los cánceres se detectan, en general, mucho antes, tal vez debido a su crecimiento rápido. Sin embargo, en el fondo no hay criterios clínicos fiables para diferenciar los procesos benignos de los malignos.

Adenoma pleomorfo

Los adenomas pleomorfos son tumores benignos que constan de una mezcla de células ductales (epiteliales) y mioepiteliales, y, por tanto, muestran diferenciación tanto epitelial como mesenquimatosa. Debido a su notable diversidad histológica, estas neoplasias también han recibido el nombre de *tumores mixtos*. Representan más o menos el 60% de los tumores parotídeos, son menos frecuentes en las glándulas submandibulares y relativamente raros en las glándulas salivales menores. En su interior existen elementos epiteliales dispersos por toda la matriz junto con cantidades variables de tejido mixoide, hialino, condroide (cartilaginoso) y hasta óseo. En algunos tumores predominan los componentes epiteliales; en otros solo están presentes en focos muy dispersos.

Se sabe poco sobre los orígenes de estas neoplasias, excepto que la exposición a las radiaciones acentúa el riesgo. Igual de dudosa es la histogenia de sus distintos componentes. Una opinión extendida en la actualidad sostiene que todos los constituyentes neoplásicos, incluso los que parecen mesenquimatosos, se originan en células de reserva mioepiteliales o ductales (de ahí su designación de *adenomas pleomorfos*). Una gran proporción de los casos se asocia con reordenamientos cromosómicos que afectan a *PLAG1*, gen codificante de un factor de transcripción que resulta sobreexpresado como resultado de dichos reordenamientos. Parece que la sobreexpresión de PLAG1 regula al alza la expresión de varios genes que aumentan el crecimiento celular, como componentes de las vías de transmisión de señales de los receptores de factores de crecimiento.

MORFOLOGÍA

La mayoría de los adenomas pleomorfos aparecen como masas redondeadas bien delimitadas que casi nunca superan los 6 cm en su eje mayor (fig. 16-15). A pesar de estar encapsulados, en algunos lugares (sobre todo en el paladar) la cápsula no se forma del todo, y su crecimiento expansivo produce elevaciones hacia la glándula que lo rodea y puede provocar recidivas si el tumor solo es enucleado. Al corte, su superficie es de color blanco grisáceo con zonas mixoides y azules translúcidas de tejido condroide (parecido a cartílago).

El rasgo histológico dominante es la gran heterogeneidad mencionada. Los elementos epiteliales similares a células ductales o las células mioepiteliales están dispuestos en conductos, ácinos, túbulos irregulares, hileras o láminas celulares. Estos componentes están dispersos de forma característica dentro de un fondo de tipo mesenquimatoso constituido por tejido mixoide laxo que contiene islotes de cartílago y, pocas veces, focos de hueso (fig. 16-16). En ocasiones, las células epiteliales conforman conductos perfectamente desarrollados revestidos de células cúbicas o cilíndricas, con una capa subyacente integrada por pequeñas células mioepiteliales intensamente hipercromáticas. En otras circunstancias puede haber hileras o láminas de células mioepiteliales. También es posible la presencia de islotes de epitelio escamoso bien diferenciado. En la mayoría de los casos no existe una displasia epitelial ni una actividad mitótica evidente. Tampoco se detectan diferencias entre el comportamiento biológico de los tumores compuestos básicamente de elementos epiteliales y los que tienen sobre todo elementos aparentemente mesenquimatosos.

Características clínicas. Estos tumores aparecen como masas aisladas móviles indoloras de lento crecimiento en el interior de las zonas parotídeas o submandibular o en la cavidad oral. Su índice de recidivas (quizá meses o años después) tras una parotidectomía está en torno al 4%, pero con su simple enucleación se acerca al 25%.

Un carcinoma originado en un adenoma pleomorfo se denomina de manera alternativa *carcinoma ex adenoma pleomorfo* o *tumor mixto maligno.* La incidencia de su transformación maligna aumenta con el tiempo, siendo más o menos de un 2% en los tumores que tengan menos de 5 años y casi del 10% en los que rebasen los 15 años de evolución. El



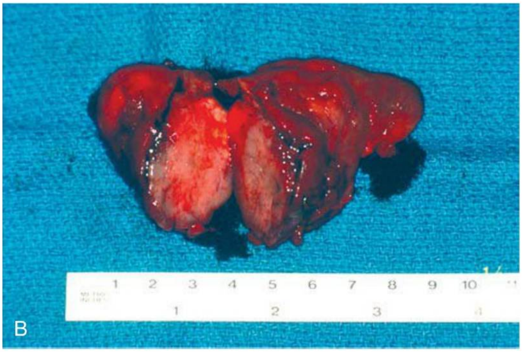


Figura 16-15 Adenoma pleomorfo. **A.** Neoplasia de crecimiento lento en la glándula parótida de varios años de evolución. **B.** El tumor (cortado por la mitad, nítidamente delimitado, y de color blanco amarillento) puede verse rodeado de tejido normal de la glándula salival.

cáncer suele adoptar la forma de un adenocarcinoma o un carcinoma indiferenciado. Al igual que los cánceres de otras zonas, estas neoplasias malignas son muy infiltrantes y tienden a desbancar por completo y sustituir el adenoma pleomorfo preexistente. Esto puede dificultar el diagnóstico de carcinoma ex adenoma pleomorfo, que exige el hallazgo de restos reconocibles del adenoma previo. Por desgracia, estos cánceres, cuando surgen, figuran entre los más invasivos de todas las neoplasias malignas de las glándulas salivales, y producen una mortalidad del 30 al 50% en el plazo de 5 años.

Tumor de Warthin (cistoadenoma papilar linfomatoso)

Esta curiosa neoplasia benigna, con esa denominación histológica tan intimidatoria, es la segunda en frecuencia dentro de las glándulas salivales. Surge casi *exclusivamente en la glándula parótida* (es el único tumor prácticamente restringido a la parótida) y se da más a menudo en los hombres que en las mujeres, en general entre la quinta y la séptima décadas de la vida. Alrededor del 10% son multifocales y también el 10% bilaterales. Los fumadores tienen un riesgo ocho veces superior al resto de desarrollar estos tumores.

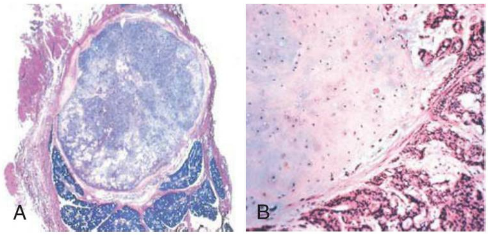


Figura 16-16 Adenoma pleomorfo. **A.** Imagen a bajo aumento que muestra un tumor bien delimitado con el parénquima de la glándula salival adyacente normal. **B.** Imagen a gran aumento que revela células epiteliales y células mioepiteliales en el interior de una matriz condroide.

MORFOLOGÍA

La mayoría de los tumores de Warthin son masas encapsuladas redondas u ovaladas, con un diámetro de 2 a 5 cm, que normalmente surgen en la zona superficial de la glándula parótida, donde se palpan sin problemas. Su sección transversal revela una zona de color gris pálido interrumpida por estrechos espacios quísticos o parecidos a una grieta, llenos de secreciones mucinosas o serosas. Al análisis microscópico estos huecos aparecen revestidos por una capa doble de células epiteliales neoplásicas apoyada sobre un estroma linfático denso, que a veces contiene centros germinales (fig. 16-17). Con frecuencia las dimensiones de estas cavidades quedan reducidas por unos salientes polipoideos procedentes de los elementos linfoepiteliales. Las dos capas de células de revestimiento resultan características; la capa superior consiste en células cilíndricas en empalizada con citoplasma eosinófilo abundante finamente granulado, mientras que la capa inferior está compuesta por células cúbicas o poligonales. La imagen granulada del citoplasma de la capa superior se debe a la presencia de numerosas mitocondrias, motivo por el cual recibe el nombre de «oncocítica». En la capa de células cilíndricas hay células secretoras dispersas que justifican las secreciones presentes en la luz dilatada de los quistes. En ocasiones, existen focos de metaplasia escamosa.

Durante mucho tiempo se ha debatido la histogenia de estos tumores. El componente epitelial de este tumor parece ser neoplásico, y presumiblemente estas células producen factores que atraen a las células linfoides, consideradas reactivas. Rara vez se ha descrito un tumor de Warthin originado dentro de los ganglios linfáticos cervicales, una observación que no debería confundirse con una metástasis. Estas neoplasias son benignas y sus recidivas no llegan más que al 2% tras la resección.

Carcinoma mucoepidermoide

Estas neoplasias están compuestas por una mezcla variable de células escamosas, células secretoras de moco y células intermedias. Representan en torno al 15% del total de los tumores

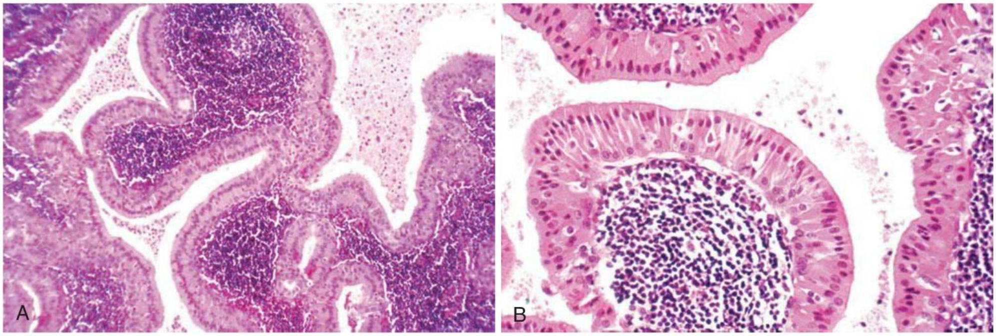


Figura 16-17 Tumor de Warthin. **A.** Imagen a bajo aumento que contiene elementos epiteliales y linfocíticos. Obsérvese el centro germinal folicular debajo del epitelio. **B.** Unos espacios quísticos separan lobulillos de epitelio neoplásico, que consta de una capa doble de células epiteliales eosinófilas situadas sobre un estroma linfoide reactivo.

de las glándulas salivales, y aunque afectan sobre todo a las parótidas (60-70%), explican una gran proporción de las neoplasias presentes en otras glándulas, especialmente en las menores. En más de la mitad de los casos, este tumor está vinculado a una translocación cromosómica equilibrada (11;19)(q21;p13) que crea un gen de fusión constituido por fragmentos de los genes *MECT1* y *MAML2*. Se cree que el gen de fusión *MECT1-MAML2* ocupa un lugar clave en la génesis de esta lesión, tal vez al perturbar las vías de señalización Notch y dependiente del AMPc. En conjunto, se trata de la forma más frecuente de tumor *maligno* primario de las glándulas salivales.

MORFOLOGÍA

Los carcinomas mucoepidermoides llegan a alcanzar 8 cm de diámetro, y aunque aparentemente están delimitados, carecen de cápsula bien definida y suelen ser infiltrantes por sus bordes. De tono pálido o gris blanquecino al corte transversal, a menudo contienen pequeños quistes llenos de mucina. Su patrón histológico básico es el de cordones, láminas o configuraciones quísticas de células escamosas, mucosas o intermedias (fig. 16-18*A*). Los tipos celulares híbridos con frecuencia tienen rasgos escamosos, con vacuolas grandes o pequeñas repletas de mucina, que se observan mejor al realzarlas mediante las tinciones para la mucina (fig. 16-18*B*). Las células tumorales pueden adoptar un aspecto uniforme y benigno, o si no, muy anaplásico y sin lugar a dudas maligno. Por consiguiente, los carcinomas mucoepidermoides se subclasifican en tipos de grado bajo, intermedio o alto.

Su evolución clínica y su pronóstico dependen del grado de la neoplasia. Los tumores de bajo grado pueden provocar una invasión local y recidivar más o menos en el 15% de los casos, pero metastatizan pocas veces, y así se describe una supervivencia superior al 90% al cabo de 5 años. En cambio, las neoplasias de alto grado y, en menor medida las intermedias, son invasivas y cuesta resecarlas, por lo que las recaídas están en torno al 25-30% de los casos y, en el 30%, metastatizan hacia zonas alejadas. La tasa de supervivencia a los 5 años de los pacientes con estos tumores es solo del 50%.

Otros tumores de las glándulas salivales

Dos neoplasias menos frecuentes merecen una breve descripción: el carcinoma adenoideo quístico y el carcinoma de células acinares.

El *carcinoma adenoideo quístico* es un tumor relativamente infrecuente que en un 50% de los casos aparece en las glándulas salivales menores (sobre todo en las glándulas palatinas). Entre las glándulas salivales principales, la parótida y la submandibular son sus lugares más habituales. Se han descrito neoplasias similares en la nariz, los senos, las vías respiratorias, las mamas y en otras localizaciones.

MORFOLOGÍA

En su aspecto macroscópico, por regla general son lesiones pequeñas, mal encapsuladas, infiltrantes, de color rosa grisáceo. En su

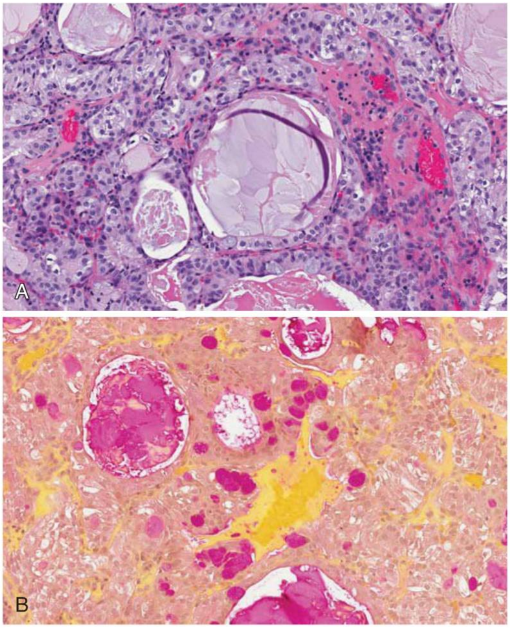


Figura 16-18 **A.** Carcinoma mucoepidermoide que crece formando nidos compuestos por células escamosas, así como células vacuoladas claras que contienen mucina. **B.** El mucicarmín tiñe la mucina de color rosa rojizo.

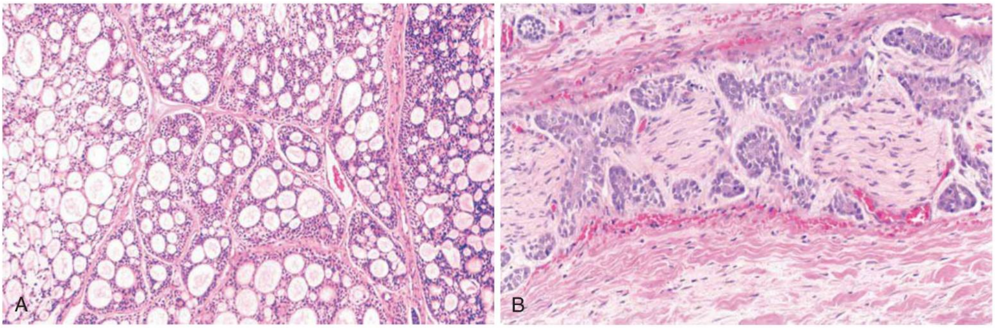


Figura 16-19 Carcinoma adenoideo quístico de una glándula salival. **A.** Imagen a bajo aumento. Las células tumorales han creado un patrón cribiforme que rodea las secreciones. **B.** Invasión perineural por células tumorales.

examen histológico, están compuestas de células pequeñas con núcleos compactos oscuros y un citoplasma escaso, que tienden a adoptar una disposición en patrones tubulares, sólidos o cribiformes y recuerdan a los cilindromas que nacen en los anejos cutáneos (v. capítulo 25). Los espacios entre las células tumorales suelen estar llenos de un material hialino que se cree que representa la membrana basal sobrante (fig. 16-19*A*). Otras configuraciones histológicas menos corrientes han recibido la designación de variantes tubular y sólida.

Aunque los carcinomas adenoideos quísticos crecen con lentitud, son tumores que tienen un comportamiento imprevisible, con una tendencia a invadir los espacios perineurales (fig. 16-19*B*), y resultan tenazmente recidivantes. A la larga, el 50% o más experimentan una amplia diseminación hacia lugares alejados, como el hueso, el hígado y el encéfalo, en ocasiones décadas después de intentar su resección. Por tanto, aunque la supervivencia al cabo de 5 años está alrededor del 60-70%, se hunde hasta más o menos el 30% a los 10 años y el 15% a los 15. Las neoplasias surgidas en las glándulas salivales menores tienen, como promedio, un pronóstico peor que las que aparecen en las parótidas.

El *carcinoma de células acinares* está constituido por elementos parecidos a las células acinares serosas normales de las glándulas salivales. Es relativamente infrecuente, pues no representa más que el 2-3% de los tumores de las glándulas salivales. La mayoría afectan a las parótidas; el resto lo hacen a las glándulas submandibulares. Casi nunca afecta a las glándulas menores, que en condiciones normales solo poseen una pequeña cantidad de células serosas. Igual que el tumor de Warthin, algunos son bilaterales o multicéntricos. Por regla general se trata de unas lesiones pequeñas y de límites definidos, que pueden aparecer encapsuladas. En su análisis histológico revelan una estructura y una morfología celular variables. Lo más característico es que las células presenten un citoplasma claro, pero a veces son macizas y otras están vacuoladas. Las células tumorales se disponen en láminas o patrones microquísticos, glandulares, foliculares o papilares. Suele haber escasa anaplasia y pocas mitosis, pero algunos tumores en ocasiones son algo más polimorfos.

La evolución clínica de estas neoplasias depende en parte del grado de polimorfismo. En conjunto, su recidiva tras la resección es infrecuente, pero en torno al 10 o 15% metastatizan hacia los ganglios linfáticos. La tasa de supervivencia se encuentra alrededor del 90% a los 5 años y del 60% a los 20 años.

CONCEPTOS CLAVE

Enfermedades de las glándulas salivales

- La **sialoadenitis** (inflamación de las glándulas salivales) puede estar causada por traumatismos, infecciones o reacciones autoinmunitarias.
- Los **mucoceles** están originados por traumatismos o bloqueos del conducto de una glándula salival, con la consiguiente salida de saliva al estroma de tejido conjuntivo circundante.
- El **adenoma pleomorfo** es una neoplasia benigna de crecimiento lento compuesta por una mezcla heterogénea de células epiteliales y mesenquimatosas.
- El **carcinoma mucoepidermoide** es una neoplasia maligna de agresividad biológica variable consistente en una mezcla de células escamosas y secretoras de moco.

LECTURAS RECOMENDADAS

Barnes L, Eveson JW, Reichart P, et al: *Pathology and genetics of head and neck tumors*, 2005, WHO, IARC, Chapter 6, Odontogenic Tumors, pp 284–327. *[Este capítulo representa el consenso más actual sobre la epidemiología, etiología, características clínicas y clasificación de los tumores odontógenos.]*

Dardick I: *Color Atlas/Text of Salivary Gland Pathology*, New York, 1996, Igaku-Shoin. *[Atlas en color dedicado a la morfología normal de las glándulas salivales y su patología. También propone hipótesis sobre la implicación de la diferenciación en el desarrollo, así como en la histopatología de las neoplasias de las glándulas salivales.]*

Ellis GL, Auclair PL: *Tumors of the salivary glands. AFIP atlas of tumor pathology*, Third series, Fascicle 9. Silver Spring MD, 2008, ARP Press. *[Manual exhaustivo sobre las enfermedades de las glándulas salivales; se considera el texto de referencia.]*

Gillison ML, Broutian T, Pickard RK, et al: Human papilloma virus and rising oropharyngeal cancer incidence in the United States. *J Clin Oncol* 29:4294, 2011. *[Estudio sobre el Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Residual Tissue Repositories Program, que demostró que el aumento en la incidencia poblacional y la supervivencia de cánceres orofaríngeos en EE. UU. desde 1984 está causado por la infección por el VPH.]*

Leemans CR, Braakhuis BJ, Brakenhoff RH: The molecular biology of head and neck cancer. *Nature Reviews Cancer* 11:9, 2011. *[Exposición actualizada de la biología molecular del cáncer de cabeza y cuello.]*

Lingen MW, Xiao W, Schmitt A, et al: Low etiologic fraction for high-risk human papillomavirus in oral cavity squamous cell carcinomas. *Oral Oncol* 49:1, 2013. *[El artículo calculó la proporción*

etiológica del VPH en carcinomas epidermoides de la cavidad oral incidentes y consecutivos de cuatro hospitales norteamericanos, y determinó que la proporción de casos positivos para el VPH era significativamente menor que la correspondiente a la orofaringe.]

Phillipsen HP, Reichart PA: A revision of the 1992-edition of the WHO histological typing of odontogenic tumors. *J Oral Pathol Med* 31:253, 2002. *[Artículo que plantea indicaciones de revisiones y actualización de la nomenclatura de los tumores odontógenos.]*

Regezi JA, Sciubba JJ, Jordan RCK: *Oral Pathology: Clinical Pathologic Correlations*. 6th edition, 2011, Elsevier. *[Abordaje clínico-patológico combinado en un texto de tipo atlas que describe las enfermedades principales de la cavidad oral.]*

Véase *TARGETED THERAPY* (TRATAMIENTO DIRIGIDO), disponible *online* en **www.studentconsult.com**

CAPÍTULO 17

Tubo digestivo

Jerrold R. Turner

ÍNDICE DEL CAPÍTULO

El tubo digestivo es un tubo hueco que se extiende desde la cavidad oral hasta el ano y que consta de varios segmentos anatómicamente diferenciados, como son el esófago, estómago, intestino delgado, colon, recto y ano. Cada uno de esos segmentos tiene unas funciones únicas, complementarias y altamente integradas que, en conjunto, sirven para regular la ingestión, procesamiento y absorción de los nutrientes ingeridos y la eliminación de los productos diferidos. Las variaciones regionales de la estructura y de la función se reflejan en las enfermedades del tubo digestivo, que a menudo afectan preferentemente a uno u otro segmento. En consecuencia, después de plantear algunas de las anomalías congénitas más importantes, el comentario se organizará siguiendo el orden anatómico. Los trastornos que afecten a más de un segmento del tubo digestivo, como la enfermedad de Crohn, se comentarán en la región afectada con mayor frecuencia.

MALFORMACIONES CONGÉNITAS

Dependiendo de la naturaleza y el momento en que se produzca el daño durante la gestación, hay varias anomalías del desarrollo que afectan al tubo digestivo. Es importante recordar que, dado que durante la embriogenia muchos órganos se desarrollan de forma simultánea, la presencia de trastornos digestivos congénitos obliga a valorar otros órganos. Algunos defectos se asocian con frecuencia a lesiones digestivas.

Atresia, fístulas y duplicaciones

Las *atresias, fístulas y duplicaciones* aparecen en cualquier parte del tubo digestivo. Cuando aparecen en el esófago se descubren poco después del nacimiento, habitualmente debido a la regurgitación durante la alimentación. Sin una reparación quirúrgica rápida son incompatibles con la vida. La ausencia o *agenesia* del esófago es muy rara, pero la *atresia,* en la que el desarrollo es incompleto, es más frecuente. En la atresia esofágica, un cordón fino y no canalizado reemplaza un segmento de esófago, provocando una obstrucción mecánica (fig. 17-1*A*). La atresia es más frecuente en la bifurcación traqueal o en sus cercanías, y normalmente se asocia a una *fístula* que conecta las bolsas esofágicas superior o inferior con un bronquio o la tráquea (fig. 17-1*B*). En otros casos puede haber una fístula sin atresia (v. fig. 17-1*B, C*). Cualquier forma de fístula provoca aspiración, ahogamiento, neumonía y graves desequilibrios hidroelectrolíticos. Las malformaciones congénitas del esófago se asocian a cardiopatías congénitas, malformaciones genitourinarias y enfermedad neurológica. La atresia intestinal es menos frecuente que la atresia esofágica pero afecta con frecuencia al duodeno. El *ano imperforado,* la forma más frecuente de atresia intestinal congénita, se debe a la falta de involución del diafragma de la cloaca.

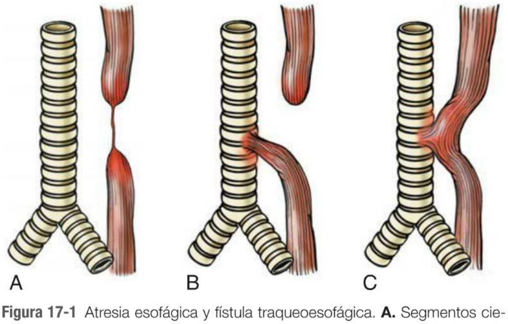


Figura 17-1 Atresia esofágica y fístula traqueoesofágica. **A.** Segmentos ciegos superior e inferior del esófago unidos por un cordón delgado de tejido conjuntivo. **B.** Segmento ciego superior con fístula entre el segmento inferior y la tráquea. **C.** Fístula (sin atresia) entre el esófago permeable y la tráquea. La alteración congénita mostrada en **B** es la más frecuente. (Adaptado de Morson BC, Dawson IMP, eds: Gastrointestinal Pathology, Oxford Blackwell Scientific Publications, 1972, p 8.)

La *estenosis* es una forma incompleta de atresia en la que el calibre de la luz está muy reducido como consecuencia del engrosamiento fibroso de la pared, dando lugar a la obstrucción completa o parcial. Esto condiciona una obstrucción parcial o completa. Además de las formas congénitas, hay estenosis adquiridas a consecuencia de cicatrices inflamatorias, como las causadas por reflujo gastroesofágico crónico, irradiación, esclerosis sistémica o lesiones por cáusticos. Todas las partes del tubo digestivo pueden sufrir una estenosis, pero el intestino delgado y el esófago son los afectados con mayor frecuencia.

Hernia diafragmática, onfalocele y gastrosquisis

La *hernia diafragmática* se produce cuando la formación incompleta del diafragma permite que las vísceras abdominales se hernien en la cavidad torácica. Cuando es grave, el efecto de ocupación de espacio de las vísceras desplazadas causa una hipoplasia pulmonar que es incompatible con la vida. El *onfalocele* aparece cuando el cierre de la musculatura abdominal es incompleto y las vísceras abdominales se hernian en un saco membranoso ventral. Este defecto se puede reparar quirúrgicamente, pero hasta el 40% de los lactantes con onfalocele tienen otras malformaciones congénitas. La *gastrosquisis* es similar al onfalocele, excepto porque afecta a todas las capas de la pared abdominal, desde el peritoneo hasta la piel.

Ectopia

Los tejidos ectópicos (restos del desarrollo) son frecuentes en el tubo digestivo. El lugar más frecuente de aparición de *mucosa gástrica ectópica* es el tercio superior del esófago, que se conoce como *parche de entrada* (en inglés, *inlet patch*). Aunque normalmente es asintomático, el ácido liberado por la mucosa gástrica dentro del esófago provoca disfagia, esofagitis, esófago de Barrett, o, más raramente, un adenocarcinoma. El *tejido pancreático ectópico* es menos frecuente y se puede encontrar en el esófago o estómago. Al igual que los parches de la zona proximal del esófago, esos nódulos son normalmente asintomáticos, pero pueden provocar lesiones e inflamación local en algunas ocasiones. Cuando hay tejido pan-

creático ectópico en el píloro, su inflamación y cicatrización pueden provocar obstrucción. Como los restos pueden estar presentes en cualquier capa de la pared gástrica, pueden simular un cáncer infiltrante. La *heterotopia gástrica*, pequeños parches de mucosa gástrica ectópica en el intestino delgado o el colon, puede presentarse como una hemorragia oculta por la ulceración péptica de la mucosa adyacente.

Divertículo de Meckel

Un divertículo verdadero es una excrecencia ciega del tubo digestivo que comunica con la luz y que contiene tres capas de pared intestinal. *El tipo más frecuente de divertículo verdadero es el divertículo de Meckel, que se presenta en el íleon*.

El divertículo de Meckel se produce como consecuencia del fracaso de la involución del conducto vitelino, que conecta la luz del intestino en desarrollo con el saco vitelino. Este divertículo solitario se origina en el lado antimesentérico del intestino (fig. 17-2). A menudo se emplea la «regla de los 2» como recordatorio de las características del divertículo de Meckel, que:

- Aparece en cerca del 2% de la población.
- Suele localizarse en el segmento situado a 60 cm de la válvula ileocecal.
- Tiene unos 5 cm de longitud.
- Es 2 veces más frecuente en el sexo masculino.
- Es sintomático con más frecuencia a los 2 años de edad (solo en aproximadamente el 4% de los casos produce síntomas).

La mucosa de los divertículos de Meckel se parece al intestino delgado normal, pero también puede haber tejido pancreático ectópico o gástrico. Este último puede secretar ácido, que provoca la aparición de úlceras pépticas en la mucosa del intestino delgado adyacente y se presenta con hemorragia oculta o dolor abdominal similar a una apendicitis aguda o una obstrucción.

Con menor frecuencia, los divertículos congénitos aparecen en otras partes del intestino delgado y el colon ascendente. Prácticamente todos los demás divertículos son adquiridos y carecen por completo de capa muscular o tienen una capa muscular propia atenuada. La localización más frecuente de los divertículos adquiridos es el colon sigmoide (que se comenta más adelante).



Figura 17-2 Divertículo de Meckel. El saco ciego está localizado en el lado antimesentérico del intestino delgado.

Estenosis pilórica

La estenosis hipertrófica congénita del píloro es entre tres y cinco veces más frecuente en los hombres y se presenta en uno de cada 300-900 nacidos vivos. Los gemelos monocigóticos tienen una tasa de concordancia elevada, con un riesgo 200 veces mayor si uno de los gemelos está afectado. La incidencia de estenosis hipertrófica congénita del píloro también está aumentada en gemelos dicigóticos y hermanos de los afectados, aunque en este caso el riesgo solo aumenta 20 veces, lo que refleja un complejo patrón de herencia multifactorial. De acuerdo con la base genética, el síndrome de Turner y la trisomía 18 también confieren un riesgo mayor de estenosis hipertrófica congénita del píloro. Aunque desconocemos los mecanismos subyacentes, la exposición a eritromicina o azitromicina en las primeras 2 semanas de vida, por vía oral o a través de la leche materna, se ha asociado a una mayor incidencia de la enfermedad.

La estenosis hipertrófica congénita del píloro se presenta habitualmente entre la tercera y sexta semana de vida en forma de regurgitación de nueva aparición, vómitos no biliosos en escopetazo tras las tomas y demandas frecuentes de tomas repetidas. La exploración física revela una masa abdominal firme, ovoidea, de 1 a 2 cm. En algunos casos es evidente un hiperperistaltismo anómalo de izquierda a derecha durante la toma y justo antes del vómito. Estos signos se deben a la hiperplasia de la muscular propia pilórica, que obstruye el tracto de salida del estómago. El edema y los cambios inflamatorios de la mucosa y submucosa agravan el estrechamiento. La resección quirúrgica de la capa muscular (miotomía) es curativa. La estenosis pilórica adquirida se presenta en los adultos como consecuencia de una gastritis antral o úlceras pépticas cerca del píloro. Los carcinomas de la zona distal del estómago y el páncreas también estenosan el canal pilórico debido a fibrosis o infiltrado maligno.

Enfermedad de Hirschsprung

La enfermedad de Hirschsprung se presenta en 1 de 5.000 nacidos vivos. Puede aparecer aislada o en combinación con otras anomalías del desarrollo. El 10% de todos los casos aparecen en niños con síndrome de Down y anomalías neurológicas graves en otro 5%.

Patogenia. El plexo neuronal entérico se desarrolla a partir de las células de la cresta neural que migran hacia la pared del intestino durante la embriogenia. La enfermedad de Hirschsprung, que también se conoce como megacolon agangliónico congénito, aparece cuando la migración normal de las células de la cresta neural desde el ciego al recto se detiene prematuramente o cuando las células ganglionares mueren prematuramente. El efecto es un segmento intestinal distal que carece de los plexos de Meissner en la submucosa y de Auerbach en la capa mientérica («aganglionosis»). Las contracciones peristálticas coordinadas están ausentes y se produce una obstrucción funcional, que determina una dilatación proximal en el segmento afectado.

Los mecanismos que subyacen en la migración defectuosa de la cresta neural en la enfermedad de Hirschsprung son desconocidos, aunque se detecta un componente genético prácticamente en todos los casos y el 4% de los hermanos de los pacientes también están afectados. Las mutaciones heterocigóticas con pérdida funcional en el receptor tirosina cinasa

RET explican la mayoría de los casos familiares y aproximadamente el 15% de los casos esporádicos. También se han descrito mutaciones en al menos siete genes que codifican las proteínas implicadas en el desarrollo neuronal entérico, incluido el factor neurotrófico del ligando RET derivado de la glía, la endotelina y el receptor de endotelina. Sin embargo, estas explican menos del 30% de los casos, lo que indica que los demás defectos aún están por descubrir. La penetrancia es incompleta y los genes modificadores o de los factores ambientales también deben ser importantes. Además, está clara la existencia de factores ligados al sexo, puesto que la enfermedad es más frecuente en los hombres; cuando aparece en las mujeres, los segmentos aganglionares suelen tener más longitud.

MORFOLOGÍA

El diagnóstico de la enfermedad de Hirschsprung requiere demostrar la ausencia de células ganglionares en el segmento afectado. Además de su morfología característica en los cortes teñidos con hematoxilina y eosina, las células ganglionares se pueden identificar con tinciones inmunohistoquímicas para acetilcolinesterasa.

El recto siempre se afecta, pero la longitud de los demás segmentos alterados es muy variable, desde el recto y el colon sigmoide en la mayoría de los casos hasta todo el colon en los graves. La región aganglionar puede tener un aspecto macroscópico normal o contraído, mientras que el colon proximal con inervación normal va sufriendo una dilatación progresiva (fig. 17-3) y, con el tiempo, se distiende masivamente **(megacolon),** alcanzando diámetros hasta de 20 cm. Esto estira y adelgaza la pared del colon hasta el punto de rotura, que es más frecuente cerca del ciego. También puede haber inflamación de la mucosa o úlceras superficiales en segmentos inervados, lo que dificulta la identificación macroscópica de la extensión de la zona de aganglionosis. En consecuencia, es frecuente realizar estudios intraoperatorios en congelación para confirmar la presencia de células ganglionares en el borde anastomótico.

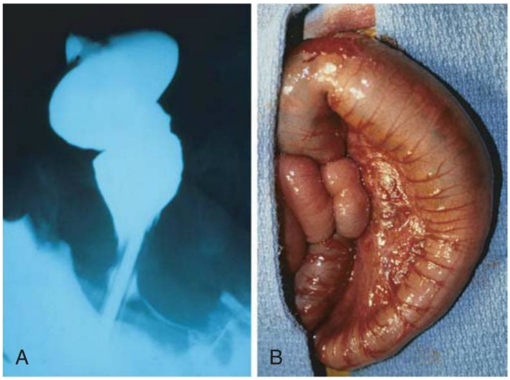


Figura 17-3 Enfermedad de Hirschsprung. **A.** Enema de bario en un estudio preoperatorio que muestra un recto estenosado *(parte inferior de la imagen)* y el colon sigmoide dilatado. **B.** Fotografía correspondiente al intraoperatorio que muestra un recto estenosado y dilatación del colon sigmoide. (Por cortesía de la Dra. Aliya Husain, The University of Chicago, Chicago, Ill.)

Características clínicas. La enfermedad de Hirschsprung se manifiesta característicamente por la ausencia de emisión de meconio en el período posnatal inmediato. A continuación aparece obstrucción o estreñimiento, a menudo con peristaltismo visible pero ineficaz, y puede progresar a distensión abdominal y vómitos biliosos. Cuando solo están afectados unos pocos centímetros de recto, es posible la emisión ocasional de heces, que dificulta el diagnóstico. Las mayores amenazas para la vida son la enterocolitis, las alteraciones hidroelectrolíticas, la perforación y la peritonitis. El tratamiento primario es la resección quirúrgica del segmento agangliónico, seguida de anastomosis del colon proximal normal en el recto. Incluso después de una cirugía con éxito, puede tardarse años en conseguir una función intestinal normal y la continencia.

Al contrario de lo que sucede con el megacolon congénito de la enfermedad de Hirschsprung, el megacolon adquirido aparece a cualquier edad como consecuencia de la enfermedad de Chagas, la obstrucción por una neoplasia o una estenosis inflamatoria, un megacolon tóxico que complica una colitis ulcerosa, una miopatía visceral o la asociación con trastornos psicosomáticos funcionales. Entre ellos, solo la enfermedad de Chagas (que se comenta más adelante) se asocia a la pérdida de células ganglionares.

CONCEPTOS CLAVE

Malformaciones congénitas del tubo digestivo

- El tubo digestivo es una localización frecuente de anomalías del desarrollo. En estos casos, hay que buscar alteraciones en otros órganos que se desarrollan en el mismo período embrionario.
- Las **atresias** y las **fístulas** son anomalías estructurales del desarrollo que imposibilitan el tránsito digestivo normal y típicamente se presentan al comienzo de la vida extrauterina. El **ano imperforado** es la forma más frecuente de atresia intestinal congénita, mientras que el esófago es el más afectado por las fístulas.
- Las **estenosis** pueden ser congénitas o adquiridas. Ambas se caracterizan por engrosamiento de la pared y obstrucción parcial o completa de la luz. Las formas adquiridas suelen deberse a cicatrices inflamatorias.
- La **hernia diafragmática** se caracteriza por un desarrollo incompleto del diafragma y la herniación de los órganos abdominales hacia el tórax. Con frecuencia, ocasiona una hipoplasia pulmonar. El **onfalocele** y la **gastrosquisis** aluden a la herniación ventral de órganos abdominales.
- **Ectopia** significa presencia de tejidos normalmente formados en una localización anómala. Es frecuente en el tubo digestivo, sobre todo la presencia de **mucosa gástrica ectópica** en el tercio superior del esófago.
- El **divertículo de Meckel** es un auténtico divertículo, definido por la presencia de las tres capas de la pared intestinal, que refleja la ausencia de involución del conducto vitelino. Es frecuente y a menudo contiene mucosa gástrica ectópica, que puede provocar hemorragias ocultas.
- La **estenosis hipertrófica congénita del píloro** es una forma de obstrucción que se manifiesta entre la tercera y la sexta semanas de vida. Hay un componente genético mal definido en esta enfermedad, que afecta más al sexo masculino.
- La **enfermedad de Hirschsprung** se debe a la ausencia de células ganglionares derivadas de la cresta neural en el colon. Provoca una obstrucción funcional del intestino afectado y dilatación proximal. El defecto siempre comienza en el recto, pero se extiende en dirección proximal en una longitud variable.

ESÓFAGO

El esófago se desarrolla desde la porción craneal del intestino embrionario proximal y se puede reconocer en la tercera semana de gestación. Se trata de un tubo muscular hueco y muy distensible que se extiende desde la epiglotis en la faringe a la unión gastroesofágica. Las enfermedades adquiridas del esófago recorren toda la gama desde un cáncer altamente letal a la pirosis de reflujo gastroesofágico persistente que puede ser crónica e incapacitante, o solo una molestia ocasional.

Obstrucción esofágica

El esófago es básicamente un tubo que lleva los alimentos sólidos y los líquidos ingeridos al estómago. El paso puede verse obstaculizado por obstrucciones estructurales (mecánicas) o funcionales. Estas últimas se deben a una alteración de las ondas coordinadas de contracciones peristálticas que siguen a la deglución. La manometría esofágica permite dividir los trastornos de la motilidad esofágica en tres grupos principales, denominados esófago en sacacorchos, espasmo esofágico difuso y esfínter esofágico inferior hipertenso.

- El *esófago en sacacorchos* se produce en pacientes con contracciones de gran amplitud del esófago distal que son debidas, en parte, a la pérdida de la coordinación normal de las contracciones del músculo liso de la capa circular interna y la capa longitudinal externa.
- El *espasmo esofágico difuso* se caracteriza por contracciones repetitivas y simultáneas del músculo liso del esófago distal.
- La disfunción del esfínter esofágico inferior, por ejemplo, en forma de alta presión de reposo o relajación incompleta, está presente en muchos pacientes con esófago en sacacorchos o espasmo esofágico difuso. En ausencia de patrones alterados de contracción esofágica, las anomalías del esfínter se denominan *esfínter esofágico inferior hipertenso.* Como explicamos, se diferencian de la acalasia en que esta última muestra una reducción de las contracciones peristálticas esofágicas.

Dado que la tensión de la pared está aumentada, la dismotilidad esofágica puede dar lugar al desarrollo de pequeños divertículos, principalmente el divertículo supradiafragmático, situado justo por encima del esfínter esofágico inferior. Del mismo modo, la relajación reducida y el espasmo del músculo cricofaríngeo tras deglutir pueden provocar un aumento de presión en la faringe distal y la aparición de un divertículo de Zenker (divertículo faringoesofágico), situado inmediatamente por encima del esfínter esofágico superior. Los divertículos de Zenker son infrecuentes, pero se desarrollan típicamente después de los 50 años de edad y pueden llegar a alcanzar varios centímetros. Los pequeños resultan asintomáticos, pero los divertículos de Zenker más grandes acumulan cantidades significativas de alimentos, produciendo una masa y síntomas como regurgitación y halitosis.

A diferencia de las obstrucciones funcionales, las obstrucciones mecánicas, causadas por estenosis o cáncer, se manifiestan como una disfagia progresiva que comienza con incapacidad para la deglución de sólidos. A medida que avanza, la ingesta de líquidos también resulta afectada. Dado que la obstrucción se desarrolla lentamente, es posible que los pacientes modifiquen su dieta sin darse cuenta, eligiendo alimentos blandos y líquidos, y no sean conscientes del trastorno hasta que la obstrucción es prácticamente total.

La *estenosis esofágica* benigna, o estrechamiento de la luz, suele estar causada por el engrosamiento fibroso de la submucosa, y se asocia a atrofia de la muscular propia y lesión epitelial secundaria. Aunque algunas son congénitas, la mayoría de ellas se deben a inflamación y cicatrices que pueden estar causadas por reflujo gastroesofágico crónico, irradiación o lesiones por cáusticos. Por lo general, los pacientes con obstrucción funcional o estenosis benignas conservan el apetito y el peso, mientras que, como comentaremos más adelante, las estenosis malignas suelen asociarse a pérdida de peso.

Las *membranas mucosas esofágicas* son protrusiones idiopáticas en forma de repisa que pueden causar una obstrucción. Estas lesiones infrecuentes aparecen típicamente en mujeres mayores de 40 años y se asocian a reflujo gastroesofágico, enfermedad de injerto contra anfitrión crónica o trastornos cutáneos que cursan con formación de ampollas. En la porción superior del esófago, las membranas pueden acompañarse de anemia ferropénica, glositis y queilosis como parte del *síndrome de Paterson-Brown-Kelly* o *Plummer-Vinson.* Por lo general, las membranas esofágicas son lesiones semicirculares que protruyen menos de 5 mm, tienen 2-4 mm de espesor y están compuestas de tejido conjuntivo fibrovascular y revestidas de epitelio. El síntoma principal que producen es disfagia no progresiva asociada a los alimentos mal masticados.

Los anillos esofágicos o *anillos de Schatzki* son similares a las membranas, pero circunferenciales y más gruesos. Los anillos están formados por mucosa, submucosa y, en algunos casos, una muscular hipertrofiada. Cuando se presentan en el esófago distal, por encima de la unión gastroesofágica, se denominan *anillos A* y están cubiertos por mucosa escamosa. Al contrario, los situados en la unión escamocilíndrica en el esófago inferior se denominan *anillos B* y pueden tener mucosa gástrica similar a la del cardias por debajo de su superficie.

Acalasia

El aumento de tono en el esfínter esofágico inferior (EEI), como consecuencia de un problema de la relajación muscular, es una causa importante de obstrucción esofágica. Normalmente, la liberación de óxido nítrico y polipéptido intestinal vasoactivo desde las neuronas inhibidoras, junto con la interrupción de la señalización colinérgica normal, hace que el EEI se relaje durante la deglución. *La acalasia se caracteriza por la tríada de relajación incompleta del EEI, aumento del tono del EEI y aperistaltismo del esófago.* Los síntomas consisten en disfagia para sólidos y líquidos, dificultad para eructar y dolor torácico. Aunque conlleva un cierto riesgo de cáncer esofágico, no se considera suficiente entidad como para precisar endoscopias de vigilancia.

La acalasia primaria se debe a la degeneración neuronal (es decir, de las células ganglionares) inhibidora del esófago distal. Esta conduce al aumento de tono, incapacidad para la relajación del esfínter esofágico inferior y ausencia de peristaltismo esofágico. También pueden aparecer cambios degenerativos en el nervio vago extraesofágico o en el núcleo motor dorsal del vago. Se desconoce la causa; se han descrito casos familiares infrecuentes.

La acalasia secundaria se describe en la enfermedad de Chagas, en la que la infección por Trypanosoma cruzi *causa la destrucción del plexo mientérico, fracaso del peristaltismo y dilatación esofágica.* Los plexos mientérico duodenal, cólico y ureteral también pueden estar afectados en la enfermedad de Chagas. Puede aparecer una enfermedad similar a la acalasia en la neuropatía autónoma diabética, trastornos infiltrantes como procesos malignos, amiloidosis o sarcoidosis y lesiones de los núcleos motores dorsales, en particular en la poliomielitis o por ablación quirúrgica; en asociación con el síndrome de Down, o formando parte del síndrome de Allgrove (triple A), un trastorno autosómico recesivo caracterizado por acalasia, alacrimia e insuficiencia suprarrenal resistente a la corticotropina. La asociación de algunos casos de acalasia a una infección a distancia por el virus del herpes simple 1 (VHS-1), el nexo entre los polimorfismos de genes inmunorreguladores con la acalasia y la coexistencia ocasional con síndrome de Sjögren o trastornos tiroideos autoinmunitarios indican que la acalasia también podría estar causada por la destrucción mediada por la inmunidad de las neuronas esofágicas inhibidoras. Las opciones terapéuticas de la acalasia primaria y secundaria tienen como fin vencer la obstrucción mecánica y comprenden la miotomía laparoscópica y la dilatación neumática con balón. También puede ser eficaz la inyección de la neurotoxina botulínica, que inhibe las neuronas colinérgicas del EEI.

Esofagitis

Laceraciones

Los desgarros de la mucosa longitudinales cerca de la unión gastroesofágica se denominan *desgarros de Mallory-Weiss* y se asocian especialmente a arcadas intensas o vómitos como consecuencia de la intoxicación alcohólica aguda. Normalmente, una relajación refleja de la musculatura gastroesofágica precede a la onda contráctil antiperistáltica asociada a los vómitos. Se ha propuesto que esta relajación fracasa cuando los vómitos son prolongados, lo que conlleva que el reflujo del contenido gástrico rebose la entrada gástrica y provoque el estiramiento y los desgarros de la pared esofágica. Las laceraciones prácticamente lineales del síndrome de Mallory-Weiss siguen una orientación longitudinal y su longitud varía de milímetros a varios centímetros. Esos desgarros atraviesan la unión gastroesofágica y también se pueden localizar en la mucosa gástrica proximal. Hasta el 10% de las hemorragias digestivas altas, que a menudo se presentan como hematemesis (tabla 17-1), se deben a laceraciones esofágicas superficiales como las asociadas al síndrome de Mallory-Weiss. En general, no requieren una intervención quirúrgica y la cicatrización tiende a ser rápida y completa. Por el contrario, el síndrome de Boerhaave es un trastorno mucho menos frecuente, pero más grave, caracterizado por desgarro transmural y rotura del esófago distal. Este proceso devastador causa una mediastinitis grave y habitualmente precisa una intervención quirúrgica. Los pacientes pueden presentarse con dolor torácico intenso, taquipnea y shock, y el diagnóstico diferencial inicial incluye el infarto de miocardio.

Tabla 17-1 Causas esofágicas de hematemesis

Laceraciones (síndrome de Mallory-Weiss)
Perforación esofágica (cáncer o síndrome de Boerhaave)
Varices (cirrosis)
Fístula esofagoaórtica (normalmente, con cáncer)
Esofagitis química y medicamentosa
Esofagitis infecciosa (*Candida*, herpes)
Estenosis benigna
Vasculitis (autoinmunitaria, citomegalovirus)
Esofagitis por reflujo (erosiva)
Esofagitis eosinófila
Úlceras esofágicas (distintas etiologías)
Esófago de Barrett
Adenocarcinoma
Carcinoma epidermoide
Hernia de hiato

Esofagitis química e infecciosa

La mucosa escamosa estratificada del esófago puede dañarse por varios agentes irritantes como el alcohol, los ácidos o álcalis corrosivos, líquidos excesivamente calientes y tabaquismo importante. Los síntomas van desde dolor autolimitado, especialmente al tragar, es decir, *odinofagia,* hasta hemorragia, estenosis o perforación en casos graves.

En los niños, las lesiones esofágicas químicas suelen deberse a la ingestión accidental de productos de limpieza domésticos; en los adultos, pueden encontrarse lesiones graves tras intentos de suicidio. Se observan lesiones químicas de la mucosa esofágica menos graves cuando los medicamentos se quedan alojados y se disuelven en el esófago en lugar de continuar hacia el estómago intacto, una afección que se denomina *esofagitis por fármacos.* La lesión esofágica yatrógena se debe a quimioterapia, radioterapia o enfermedad de injerto contra anfitrión. El esófago también puede resultar afectado en ciertas enfermedades cutáneas que provocan descamación, como penfigoide ampolloso, epidermólisis ampollosa y, rara vez, la enfermedad de Crohn.

Las infecciones esofágicas en personas sin otras enfermedades son infrecuentes; el organismo más implicado es el virus del herpes simple. Son más frecuentes las infecciones en pacientes debilitados o inmunodeprimidos, por enfermedades o tratamientos, y están causadas por virus del herpes simple, citomegalovirus (CMV) y hongos. De estos últimos, la candidiasis es la más frecuente, aunque también hay mucormicosis y aspergilosis.

MORFOLOGÍA

La morfología de la esofagitis química e infecciosa varía con su etiología. En la mayoría de los casos se observan infiltrados densos de neutrófilos, pero están ausentes cuando la lesión ha sido inducida por sustancias químicas (lejía, ácidos o detergente), que provocan una necrosis franca de la pared esofágica. La esofagitis por fármacos es frecuente en zonas de estenosis que impiden el paso del contenido en la luz. Cuando aparece, la ulceración se acompaña por necrosis superficial con tejido de granulación y posible fibrosis.

La irradiación esofágica causa daños similares a los que se ven en otros tejidos, con proliferación de la íntima y estrechamiento de la luz de los vasos sanguíneos submucosos y murales. El daño de la mucosa puede ser, en parte, secundario a la lesión vascular por radiación, como se comenta en el capítulo 9.

La infección por hongos o bacterias puede causar daños o complicar una úlcera preexistente. Las bacterias orales no patógenas son frecuentes en los lechos ulcerosos, mientras que los microorganismos patógenos, que causan el 10% de las esofagitis infecciosas, invaden la lámina propia y provocan la necrosis de la mucosa suprayacente. La candidiasis, en su forma más avanzada, se caracteriza por **seudomembranas** adherentes grises o blancas, formadas por hifas micóticas densamente apelmazadas y células inflamatorias que cubren la mucosa esofágica.

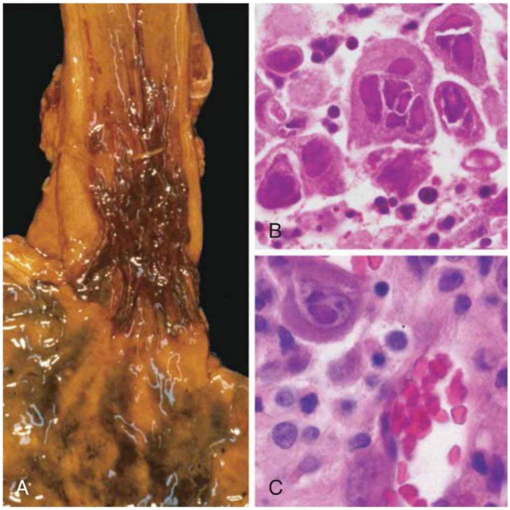


Figura 17-4 Esofagitis vírica. **A.** Muestra *post mortem* con múltiples úlceras herpéticas, superpuestas, en el esófago distal. **B.** Células escamosas multinucleadas que contienen inclusiones nucleares del virus del herpes. **C.** Células endoteliales infectadas por citomegalovirus con inclusiones nucleares y citoplásmicas.

El aspecto endoscópico a menudo orienta sobre la causa infecciosa en la esofagitis vírica. El virus del herpes causa típicamente úlceras en sacabocados (fig. 17-4*A*). Las muestras de biopsia presentan las inclusiones víricas nucleares dentro de un ribete de células epiteliales degeneradas en el borde de la úlcera (fig. 17-4*B*). Por el contrario, el CMV causa ulceraciones más superficiales y las inclusiones nucleares y citoplásmicas características dentro del endotelio capilar y células del estroma (fig. 17-4*C*). Aunque el aspecto histológico es característico, las tinciones inmunohistoquímicas frente a los antígenos víricos específicos son herramientas diagnósticas auxiliares sensibles y específicas.

Las características histológicas de la **enfermedad de injerto contra anfitrión** en el esófago son similares a las observadas en la piel y consisten en apoptosis de las células epiteliales basales, atrofia de la mucosa y fibrosis submucosa, sin infiltrados inflamatorios agudos significativos. El aspecto microscópico de la afectación esofágica en el penfigoide ampolloso, en la epidermólisis ampollosa y en la enfermedad de Crohn también es similar al de las lesiones cutáneas (v. capítulo 25).

Esofagitis por reflujo

El epitelio escamoso estratificado del esófago es resistente a la abrasión por alimentos, pero sensible al ácido. Las glándulas submucosas, más abundantes en el esófago proximal y distal, contribuyen a la protección de la mucosa segregando mucina y bicarbonato. El tono constante en el esfínter esofágico inferior impide el reflujo del contenido ácido del estómago, que está sometido a una presión positiva y que, de no existir el esfínter, entraría en el esófago. El reflujo del contenido gástrico en el esófago distal es la causa más frecuente de esofagitis y es el diagnóstico digestivo más frecuente en los pacientes ambulatorios en EE. UU. El problema clínico asociado se denomina *enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE)*.

Patogenia. La causa más frecuente de reflujo gastroesofágico es una relajación transitoria del esfínter esofágico inferior. Se cree que está mediada por vías vagales, y puede desencadenarse por distensión gástrica debida a gas o alimentos, estimulación faríngea leve que no desencadena la deglución y estrés. El reflujo gastroesofágico también sigue en ocasiones a relajaciones del esfínter esofágico inferior inducidas por la deglución o se debe a un esfínter esofágico inferior con una presión relativamente baja secundario a un aumento súbito de la presión intraabdominal, como sucede al toser, defecar o agacharse. Otras condiciones que disminuyen el tono del esfínter esofágico inferior o que aumentan la presión abdominal y contribuyen a la ERGE son el consumo de alcohol y tabaco, la obesidad, los depresores que actúan en el sistema nervioso central, el embarazo, una hernia de hiato (que se comenta más adelante), el retraso del vaciamiento gástrico y el aumento del volumen gástrico. En muchos casos no se identifica la causa definitiva. El reflujo de los jugos gástricos es primordial en el desarrollo de la lesión mucosa en la ERGE. En los casos graves, el reflujo de bilis procedente del duodeno puede exacerbar el daño.

MORFOLOGÍA

La hiperemia simple, que el endoscopista aprecia como enrojecimiento, puede ser la única alteración. En la ERGE leve, la histología de la mucosa no suele mostrar ninguna alteración. En caso de una enfermedad más grave, los eosinófilos se reclutan en la mucosa escamosa seguidos por los neutrófilos, que normalmente se asocian a una lesión más grave (fig. 17-5*A*). También puede haber una hiperplasia de la zona basal que supera el 20% del grosor total del epitelio y elongación de las papilas de la lámina propia, de manera que se extienden hasta el tercio superior del epitelio.

Características clínicas. La ERGE es más frecuente en adultos mayores de 40 años, pero también se presenta en lactantes y niños. Los síntomas clínicos más frecuentes son disfagia, pirosis y una regurgitación del contenido gástrico de sabor amargo. Más raramente, la ERGE crónica se presenta salpicada por crisis de dolor torácico intenso que se

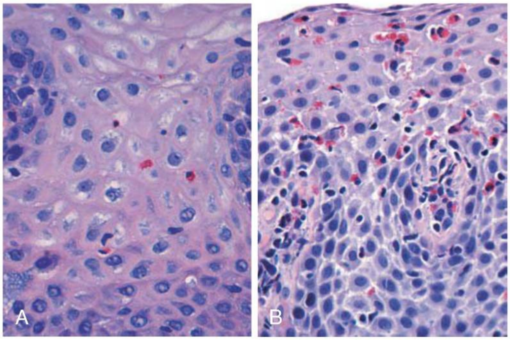


Figura 17-5 Esofagitis. **A.** Esofagitis por reflujo con eosinófilos intraepiteliales dispersos y una expansión leve en la zona basal. **B.** La esofagitis eosinófila se caracteriza por numerosos eosinófilos intraepiteliales. También es evidente la maduración escamosa anómala.

puede confundir con una cardiopatía. El tratamiento con inhibidores de la bomba de protones, que ha sustituido a los antagonistas del receptor de la histamina H_2, para reducir la acidez gástrica, consigue el alivio sintomático. Si bien la intensidad de los síntomas no está íntimamente relacionada con el grado de daño histológico, este último tiende a aumentar con la duración de la enfermedad. Las complicaciones de la esofagitis por reflujo son la aparición de úlceras, hematemesis, melenas, desarrollo de estenosis y esófago de Barrett.

La hernia de hiato puede causar síntomas, como pirosis y regurgitación del contenido gástrico, similares a los de la ERGE. Se caracteriza por la separación de los pilares diafragmáticos y protrusión del estómago hacia el tórax a través del hueco resultante. Las hernias de hiato congénitas se encuentran en lactantes y niños, pero muchas veces se producen en años posteriores de la vida. La hernia de hiato es sintomática en menos del 10% de los adultos, pero es una causa posible de incompetencia del esfínter esofágico inferior.

Esofagitis eosinófila

La incidencia de la esofagitis eosinófila está aumentando a gran velocidad. Entre los síntomas están la impactación alimentaria y la disfagia en adultos y la intolerancia alimentaria o los síntomas similares a los de la ERGE en niños. La característica histológica cardinal es la presencia de un gran número de eosinófilos intraepiteliales, en particular en la zona superficial (fig. 17-5*B*). Su abundancia ayuda a distinguir la esofagitis eosinófila de la ERGE, la enfermedad de Crohn y otras causas de esofagitis. Además, a diferencia de los pacientes con ERGE, el reflujo ácido no es predominante y los inhibidores de la bomba de protones en dosis altas no suelen mejorar el cuadro. *La mayoría de las personas con esofagitis eosinófila son atópicas* y muchas tienen además dermatitis atópica, rinitis alérgica, asma y eosinofilia periférica discreta. El tratamiento consiste en restricciones alimentarias para prevenir la exposición a alérgenos alimentarios, como la leche de vaca y los productos de soja, y corticoesteroides tópicos o sistémicos.

Varices esofágicas

La sangre venosa del tubo digestivo pasa por el hígado, a través de la vena porta, antes de retornar al corazón. Este patrón circulatorio es responsable del efecto de primer paso en el que los fármacos y otros materiales absorbidos en el intestino son procesados por el hígado antes de entrar en la circulación sistémica. Las enfermedades que impiden este flujo provocan hipertensión portal y conducen al desarrollo de varices esofágicas, una causa importante de hemorragia esofágica.

Patogenia. **La hipertensión portal da lugar al desarrollo de canales colaterales en los lugares en los que se comunican los sistemas porta y cava.** Estas venas colaterales permiten cierto drenaje pero, al mismo tiempo, conducen al desarrollo de congestión en los plexos venosos subepiteliales y submucosos en el esófago distal y el estómago proximal. Estos vasos, que se denominan *varices,* se desarrollan en el casi todos los pacientes cirróticos, principalmente en relación con una hepatopatía alcohólica. En todo el mundo, la esquistosomiasis hepática es la segunda causa más frecuente de estas varices. En el capítulo 18 se puede consultar un comentario más detallado sobre la hipertensión portal.

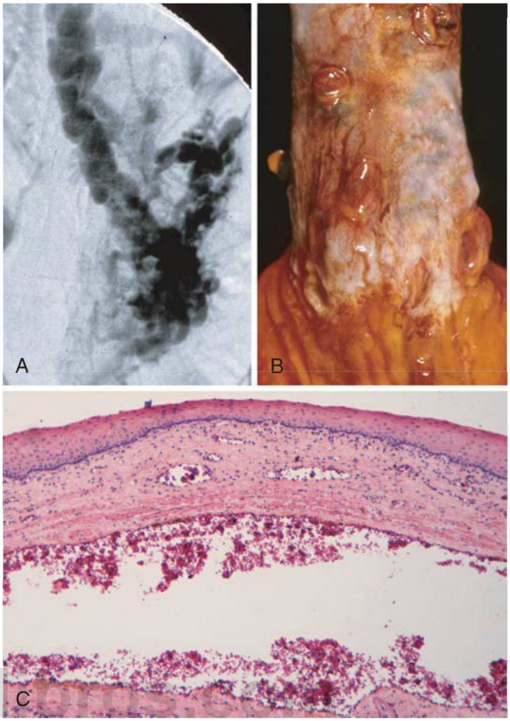


Figura 17-6 Varices esofágicas. **A.** Aunque ya no se utiliza para el diagnóstico, la angiografía muestra varias varices esofágicas tortuosas. **B.** En esta pieza de autopsia se encuentran varices colapsadas correspondientes a la angiografía de **A.** Las áreas polipoideas representan localizaciones previas de hemorragia por varices que fueron ligadas con bandas. **C.** Varices dilatadas por debajo de la mucosa epidermoide normal.

MORFOLOGÍA

Las varices son venas dilatadas y tortuosas localizadas principalmente en la submucosa del esófago distal y del estómago proximal (fig. 17-6*A*). Los canales venosos que se encuentran directamente por debajo del epitelio esofágico también pueden dilatarse masivamente. Las varices podrían no ser evidentes macroscópicamente en las muestras quirúrgicas o el estudio *post mortem*, ya que se colapsan en ausencia de flujo sanguíneo (fig. 17-6*B*), y la mucosa suprayacente las oscurece (fig. 17-6*C*). La rotura de las varices da lugar a una hemorragia en la luz o la pared del esófago, en cuyo caso la mucosa aparecerá ulcerada y necrótica. Si la rotura se produjo previamente, también pueden verse indicios de trombosis venosa, inflamación y algún tratamiento previo.

Características clínicas. Las varices gastroesofágicas están presentes en cerca de la mitad de los pacientes con cirrosis, y el 25-40% de los pacientes con cirrosis presentan una hemorragia por varices. Aproximadamente el 12% de las varices previamente asintomáticas sangran cada año. La hemorragia por varices es una urgencia que puede tratarse médicamente mediante inducción de vasoconstricción esplácnica o bien por

endoscopia, con escleroterapia (inyección de compuestos trombóticos), taponamiento con balón o ligadura de las varices. A pesar de estas intervenciones, el 30% o más de los pacientes con hemorragia por varices fallecen por consecuencias directas de la hemorragia, como shock hipovolémico, coma hepático y otras complicaciones. Asimismo, más del 50% de los pacientes que sobreviven a la primera hemorragia por varices tendrán una segunda hemorragia antes de 1 año, y esta conlleva una tasa de mortalidad similar a la del primer episodio. Así pues, los pacientes con factores de riesgo de hemorragia, como varices grandes, aumento del gradiente de presión venosa hepática, hemorragias previas y enfermedad hepática avanzada, pueden recibir tratamiento profiláctico con β-bloqueantes para reducir el flujo sanguíneo de la porta o someterse a una ligadura endoscópica de las varices. A pesar de la frecuencia y el riesgo de las hemorragias por varices, es importante tener en cuenta que aquellos pacientes cirróticos con varices pequeñas que nunca hayan sangrado tienen un riesgo relativamente bajo de hemorragia y muerte, y que, incluso en presencia de varices, estas son tan solo una de las posibles causas de hematemesis.

Esófago de Barrett

El esófago de Barrett es una complicación de la ERGE crónica que se caracteriza por metaplasia intestinal dentro de la mucosa escamosa del esófago. La incidencia de esófago de Barrett está en aumento y se estima que aparece hasta en el 10% de los sujetos con ERGE sintomática. El esófago de Barrett es más frecuente en hombres de raza blanca y se presenta normalmente entre los 40 y los 60 años de edad. *La mayor preocupación relacionada con el esófago de Barrett es que aumenta el riesgo del adenocarcinoma esofágico.* La secuenciación genómica de las biopsias con un esófago de Barrett ha revelado la presencia de mutaciones compartidas con el adenocarcinoma esofágico, de acuerdo con la idea de que el esófago de Barrett es una lesión precursora del cáncer. Las mutaciones potencialmente oncógenas son más numerosas cuando las biopsias presentaban displasia, que se detecta en el 0,2-2% de las personas con esófago de Barrett anualmente. La presencia de displasia, una alteración preinvasiva, se asocia con síntomas prolongados, segmento más largo, mayor edad del paciente y raza blanca. Aunque la inmensa mayoría de los adenocarcinomas esofágicos se asocian a esófago de Barrett, es importante recordar que la mayoría de las personas con esófago de Barrett no desarrolla tumores esofágicos.

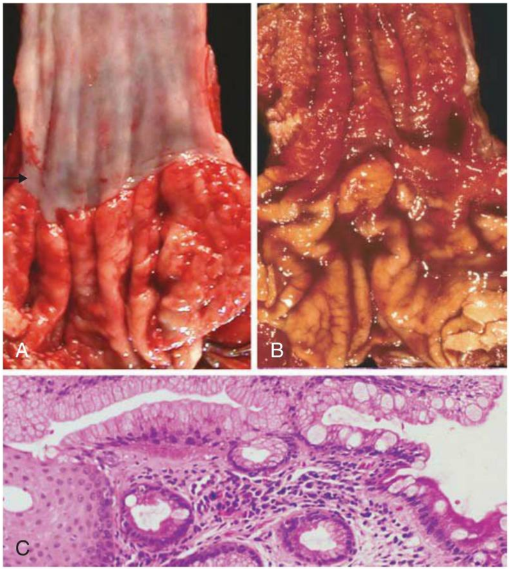


Figura 17-7 Esófago de Barrett. **A.** Unión gastroesofágica normal. **B.** Esófago de Barrett. Obsérvense los pequeños islotes de mucosa escamosa más pálida residual dentro de la mucosa de Barrett. **C.** Aspecto histológico de la unión gastroesofágica en el esófago de Barrett. Obsérvese la transición entre la mucosa escamosa del esófago *(izquierda)* y la metaplasia de Barrett, con abundantes células caliciformes metaplásicas *(derecha)*.

MORFOLOGÍA

El esófago de Barrett se reconoce como uno o varios parches o lengüetas de mucosa roja aterciopelada que se extienden hacia arriba desde la unión gastroesofágica. Esta mucosa hiperplásica alterna con una mucosa escamosa residual pálida y homogénea (esofágica) y que se intercala con la mucosa cilíndrica de color marrón claro (gástrica) distalmente (fig. 17-7*A*, *B*). Los endoscopios de alta resolución han hecho que aumente la sensibilidad de la detección del esófago de Barrett, lo que ha llevado a subclasificarlo como un segmento largo en el que se afectan 3 cm o más, o un segmento corto, en el que se afectan menos de 3 cm. Los datos disponibles indican que el riesgo de displasia se correlaciona con la longitud del esófago afectado.

El diagnóstico de esófago de Barrett exige evidencia endoscópica de la presencia de mucosa cilíndrica metaplásica por encima de la unión gastroesofágica. Al microscopio, la metaplasia de tipo intestinal se observa en forma de sustitución del epitelio epidermoide del esófago por células caliciformes. Estas son diagnósticas de esófago de Barrett y tienen vacuolas mucosas marcadas que se tiñen de azul claro con hematoxilina-eosina y confieren la forma de cáliz al resto del citoplasma (fig. 17-7*C*). También puede haber células cilíndricas no caliciformes, como células foveolares de tipo gástrico. Sin embargo, resulta controvertido si estas últimas son suficientes para el diagnóstico.

La presencia de **displasia** se clasifica en bajo o alto grado. En ambos grados de displasia pueden verse mitosis atípicas, hipercromasia nuclear, agrupación irregular de la cromatina, el aumento del índice núcleo-citoplasma y el fracaso de la maduración de las células epiteliales cuando migran hacia la superficie del esófago (fig. 17-8*A*). La arquitectura glandular es anormal y se caracteriza por gemaciones, formas irregulares y superpoblación celular. La displasia de alto grado (fig. 17-8*B*) muestra cambios citológicos y arquitectónicos más graves. Con la progresión, las células epiteliales pueden invadir la lámina propia, característica definitoria del carcinoma intramucoso.

Características clínicas. **El esófago de Barrett solo puede identificarse mediante endoscopia y biopsia, que suelen indicarse ante los síntomas de ERGE.** Una vez diagnosticado, el mejor tratamiento del esófago de Barrett sigue siendo motivo de debate. Muchos propugnan la endoscopia periódica con biopsia para controlar la displasia. No obstante, los estudios aleatorizados no han logrado demostrar que la vigilancia mejore la supervivencia de los pacientes. Además, las dudas acerca del potencial de la displasia, especialmente la de bajo grado, de resolverse espontáneamente y la información limitada sobre el riesgo de progresión complican las decisiones clínicas.

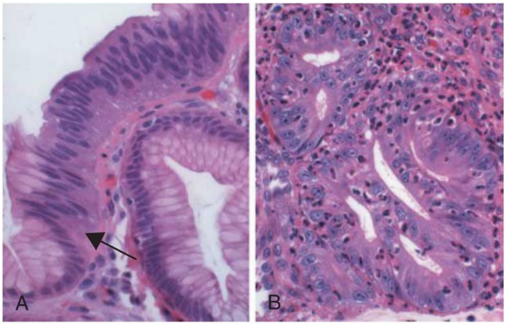


Figura 17-8 Displasia en el esófago de Barrett. **A.** Transición brusca de la metaplasia de Barrett a una displasia de bajo grado *(flecha).* Obsérvense la estratificación nuclear y la hipercromasia. **B.** Irregularidades estructurales, incluidos los perfiles de glándula dentro de glándula, o cribiformes, en la displasia de alto grado.

El carcinoma intramucoso o invasivo requiere una intervención terapéutica. Las opciones de tratamiento comprenden la resección quirúrgica o esofagectomía, así como otras modalidades más modernas como el tratamiento fotodinámico, la ablación con láser y la mucosectomía endoscópica. La displasia multifocal de alto grado, que comporta un riesgo significativo de progresión a carcinoma intramucoso o invasivo, se trata de igual modo que el carcinoma intramucoso. Muchos médicos proponen vigilar la displasia de bajo grado o un foco aislado de displasia de alto grado mediante endoscopia y biopsia a intervalos frecuentes. Sin embargo, el tratamiento de la displasia esofágica está en clara evolución y se espera que el mejor conocimiento molecular de la progresión neoplásica permita desarrollar métodos farmacológicos preventivos que reduzcan la incidencia de adenocarcinoma de esófago.

Tumores esofágicos

La inmensa mayoría de los cánceres esofágicos se encuadra en uno de estos dos tipos, adenocarcinoma o carcinoma epidermoide. El carcinoma epidermoide es el más frecuente en el mundo, pero el adenocarcinoma está aumentando en EE. UU. y otros países occidentales. Otras neoplasias malignas del esófago son mucho menos frecuentes y corresponden a formas inhabituales de adenocarcinoma, carcinoma indiferenciado, tumor carcinoide, melanoma, linfoma y sarcoma; no vamos a ocuparnos de estos. Los tumores benignos del esófago suelen ser mesenquimatosos y se originan en la pared esofágica; los más frecuentes son los leiomiomas. También pueden aparecer fibromas, lipomas, hemangiomas, neurofibromas y linfangiomas.

Adenocarcinoma

La mayoría de los adenocarcinomas esofágicos se originan sobre el esófago de Barrett. Así pues, la mayor frecuencia de adenocarcinoma podría deberse en parte al aumento de la incidencia de reflujo gastroesofágico asociado a la obesidad y esófago de Barrett. Otros factores de riesgo son el consumo de tabaco y la exposición a la radiación. Por el contrario, el riesgo disminuye con dietas ricas en frutas, hortalizas y verduras frescas. Algunos serotipos de *Helicobacter pylori* se asocian a un menor riesgo de adenocarcinoma esofágico, porque causan atrofia gástrica, que a su vez reduce la secreción ácida y el reflujo, y también disminuye la incidencia de esófago de Barrett. Por este motivo, la disminución de la tasa de infección por *Helicobacter pylori* también podría constituir otro factor en la incidencia creciente del adenocarcinoma esofágico.

El adenocarcinoma de esófago es más frecuente en sujetos de raza blanca y muestra un importante sesgo por sexos, siendo siete veces más frecuente en los hombres. No obstante, la incidencia varía mucho en todo el mundo, siendo más alta en EE. UU., Reino Unido, Canadá, Australia, Países Bajos y Brasil, y más baja en Corea, Tailandia, Japón y Ecuador. En países en los que el adenocarcinoma de esófago es más frecuente, la incidencia ha aumentado mucho desde 1970, más rápidamente que cualquier otro cáncer. Por motivos desconocidos, estos incrementos se han limitado a los hombres hispanos y blancos y mujeres blancas en EE. UU. En consecuencia, el adenocarcinoma de esófago, que representaba menos del 5% de los cánceres de esófago antes de 1970, ahora es responsable de más de la mitad de todos los cánceres de esófago en EE. UU.

Patogenia. **Según los estudios moleculares, la progresión de un esófago de Barrett a un adenocarcinoma tiene lugar durante un período prolongado de tiempo mediante la aparición escalonada de cambios genéticos y epigenéticos.** Este modelo se apoya en la observación de que los clones epiteliales identificados en una metaplasia no displásica de Barrett persisten y acumulan mutaciones durante la progresión a displasia y carcinoma invasivo. En las fases iniciales se detectan anomalías cromosómicas, mutación de *TP53,* y regulación a la baja del inhibidor de cinasas dependientes de ciclina *CDKN2A,* también llamado *p16/INK4a.* En el caso del *CDKN2A,* se ha descrito pérdida alélica y silenciamiento epigenético inducido por hipermetilación. En fases posteriores de la progresión hay amplificación de los genes *EGFR, ERBB2, MET, ciclina D1* y *ciclina E.*

MORFOLOGÍA

El adenocarcinoma esofágico se presenta normalmente en el tercio distal del esófago y puede invadir el cardias gástrico adyacente (fig. 17-9*A*). Aunque inicialmente aparece en forma de parches planos o elevados en mucosa de aspecto intacto, al final puede dar lugar a masas grandes de 5 cm o más de diámetro. Los tumores también pueden infiltrar difusamente o ulcerarse e invadir en profundidad. Microscópicamente, es frecuente encontrar un esófago de Barrett adyacente al tumor. Los tumores producen más frecuentemente mucina y forman glándulas (fig. 17-10*A*), a menudo con una morfología de tipo intestinal. Con menor frecuencia, los tumores están formados por un infiltrado difuso de células en anillo de sello (similares a las que se ven en los cánceres gástricos difusos) o, en casos más raros, por células pequeñas mal diferenciadas (similares a las del carcinoma microcítico de pulmón).

Características clínicas. Aunque los adenocarcinomas de esófago se descubren accidentalmente al evaluar una ERGE o durante el seguimiento de un esófago de Barrett, se presentan más frecuentemente con dolor o dificultad para tragar, pérdida de peso progresiva, hematemesis, dolor torácico o vómitos. En el momento en que aparecen los síntomas, el tumor se ha extendido normalmente hasta los vasos linfáticos submucosos. Como consecuencia del estadio avanzado, la supervivencia global a 5 años es menor del 25%. Por el contrario, la supervivencia a 5 años se aproxima al 80% en los pocos casos de adenocarcinoma limitado a la mucosa o submucosa.



Figura 17-9 Cáncer de esófago. **A.** El adenocarcinoma suele aparecer distalmente y, como en este caso, a menudo afecta al cardias gástrico. **B.** El carcinoma epidermoide es más frecuente en la zona media del esófago, donde normalmente provoca estenosis.

Carcinoma epidermoide

En EE. UU., el carcinoma epidermoide de esófago se presenta en adultos mayores de 45 años y afecta a los hombres con una frecuencia cuatro veces mayor que a las mujeres. Los factores de riesgo son el consumo de alcohol y tabaco, pobreza, lesión del esófago por cáusticos, acalasia, tilosis, síndrome de Plummer-Vinson, dietas deficientes en frutas y verduras, y consumo frecuente de bebidas muy calientes. La radioterapia previa del mediastino también predispone al carcinoma de esófago, normalmente de 5 a 10 años o más después de la exposición. El carcinoma epidermoide de esófago es casi ocho veces más frecuente en afroamericanos que en sujetos de raza blanca, una llamativa disparidad del riesgo que refleja las diferencias en las tasas de consumo de alcohol y tabaco y también otros factores aún mal conocidos.

La incidencia del carcinoma epidermoide de esófago varía hasta 180 veces entre países y en el mismo país, siendo más frecuente en el medio rural y áreas subdesarrolladas. Las regiones que tienen las incidencias más altas son Irán, China central, Hong Kong, Brasil y Sudáfrica. En la zona occidental de Kenia existe una bolsa de incidencia extremadamente alta de carcinoma epidermoide esofágico en pacientes menores de 30 años, y se ha relacionado con el consumo de una leche fermentada tradicional, llamada *mursik,* que contiene acetaldehído, un carcinógeno (v. capítulo 9).

Patogenia. La mayoría de los carcinomas epidermoides de esófago en Europa y EE. UU. se asocian con el consumo de alcohol y tabaco, que actúan sinérgicamente para aumentar el riesgo. No obstante, el carcinoma epidermoide de esófago también es más frecuente en algunas regiones en las que el consumo de alcohol y tabaco es infrecuente. Por tanto, hay que plantearse la presencia de deficiencias nutricionales, así como el consumo de hidrocarburos policíclicos, nitrosaminas y otros compuestos mutágenos, como los encontrados en alimentos contaminados por hongos. También se ha implicado la infección por el virus del papiloma humano (VPH) en el carcinoma epidermoide de esófago en áreas de alto riesgo, pero no en las de bajo riesgo. La patogenia molecular del carcinoma epidermoide de esófago aún no se conoce con detalle, pero las anomalías frecuentes son una amplificación del gen del factor de transcripción *SOX2* (se cree que está implicado en la autorrenovación y supervivencia de las células madre del cáncer), la sobreexpresión de ciclina D1, regulador del ciclo celular, y mutaciones con pérdida de función de los supresores de tumores *TP53, cadherina E* y *NOTCH1.*

MORFOLOGÍA

Al contrario de lo que sucede con el adenocarcinoma, la mitad de los carcinomas epidermoides se presenta en el tercio medio del esófago (fig. 17-9*B*). El carcinoma epidermoide comienza como una lesión *in situ* que se denomina **displasia escamosa** (esta lesión se denomina neoplasia intraepitelial o carcinoma *in situ* en otras localizaciones). Las lesiones precoces tienen el aspecto de engrosamientos pequeños de color blanco o gris, a modo de placas. A lo largo de meses o años, crecen formando masas tumorales que pueden ser polipoideas o exofíticas y hacer protrusión hacia la luz, obstruyéndola. Otros tumores se pueden ulcerar o bien crear lesiones infiltrantes difusas que se diseminan dentro de la pared del esófago y provocan su engrosamiento

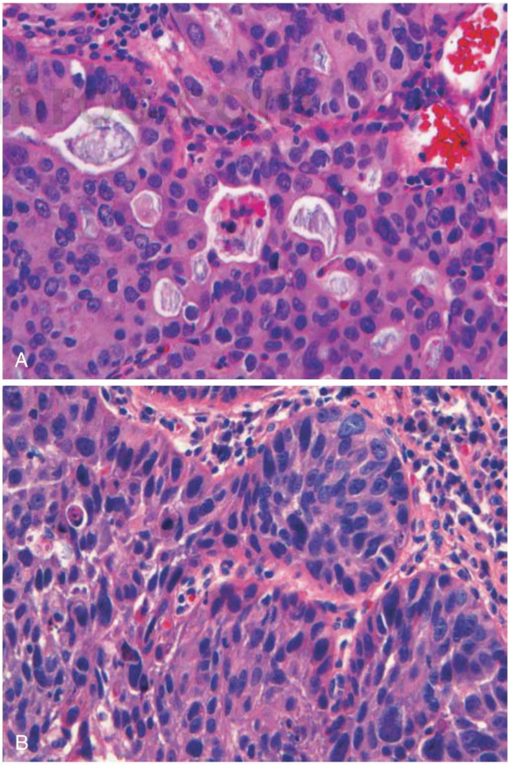


Figura 17-10 Cáncer de esófago. **A.** Adenocarcinoma de esófago organizado en glándulas pared con pared. **B.** Carcinoma epidermoide formado por nidos de linfocitos T malignos que resumen la organización del epitelio escamoso.

y rigidez con estenosis de la luz. Pueden invadir las estructuras circundantes, incluido el árbol respiratorio, con neumonía, la aorta, con exanguinación catastrófica, o el mediastino y el pericardio.

La mayoría de los carcinomas epidermoides son lesiones moderadamente o bien diferenciadas (fig. 17-10*B*). Otras variantes histológicas menos frecuentes son el carcinoma epidermoide verrugoso, el carcinoma de células fusiformes y el carcinoma epidermoide basaloide. Sea cual sea la histología, los tumores sintomáticos son muy grandes en el momento del diagnóstico y ya han invadido la pared del esófago. La rica red de linfáticos favorece la diseminación circunferencial y longitudinal y pueden aparecer nódulos intramurales de tumor a varios centímetros de la masa principal. La localización de las metástasis en ganglios linfáticos varía según la localización del tumor: los cánceres del tercio superior del esófago desarrollan adenopatías cervicales, los del tercio medio son más propensos a las adenopatías mediastínicas, paratraqueales y traqueobronquiales, y los del tercio inferior se diseminan hacia los ganglios gástricos y celíacos.

Características clínicas. El inicio del carcinoma epidermoide de esófago es insidioso y, casi siempre, produce disfagia, odinofagia (dolor al tragar) y obstrucción. Los pacientes se van ajustando subconscientemente al incremento progresivo de la obstrucción, alterando su dieta de alimentos sólidos a líquidos. La gran pérdida de peso y el debilitamiento se deben al deterioro de la alimentación y a los efectos del propio tumor. La hemorragia y la sepsis acompañan a la ulceración del tumor; con frecuencia hay síntomas de deficiencia de hierro. En ocasiones, los primeros síntomas se deben a la aspiración del alimento a través de una fístula traqueoesofágica.

El aumento de la prevalencia del cribado endoscópico ha permitido una detección más precoz del carcinoma epidermoide de esófago, un aspecto fundamental porque las tasas de supervivencia a 5 años son del 75% en sujetos con un carcinoma epidermoide de esófago superficial pero mucho menor en los tumores más avanzados. Las metástasis en ganglios linfáticos, que son frecuentes, se asocian a un mal pronóstico. La supervivencia global a los 5 años en EE. UU. sigue estando por debajo del 20% y varía según el estadio del tumor y la edad, la raza y el sexo del paciente.

CONCEPTOS CLAVE

Enfermedades del esófago

- Las anomalías de la motilidad esofágica son **esófago en sacacorchos** y **espasmo esofágico difuso.**
- La **acalasia,** caracterizada por una relajación incompleta del esfínter esofágico inferior (EII), aumento del tono del EII y ausencia de peristaltismo esofágico, es una forma frecuente de obstrucción funcional del esófago. Puede ser primaria o secundaria; la causa más frecuente de esta última es la infección por *Trypanosoma cruzi.*
- Las **laceraciones de Mallory-Weiss** de la mucosa en la unión gastroesofágica aparecen como resultado de esfuerzos intensos por vomitar o vómitos graves.
- La **esofagitis** puede deberse a lesiones químicas o infecciosas de la mucosa. Las infecciones son más frecuentes en pacientes inmunodeprimidos.
- La causa más prevalente de esofagitis es la **enfermedad por reflujo gastroesofágico** (ERGE).
- La **esofagitis eosinófila** se asocia de forma importante a alergias alimentarias, rinitis alérgica, asma o eosinofilia periférica discreta. Es una causa frecuente de síntomas similares a los de la ERGE en niños de países desarrollados.
- Las **varices esofágicas** son una consecuencia de la hipertensión portal y están presentes en cerca de la mitad de los pacientes con cirrosis.
- El **esófago de Barrett** se desarrolla en pacientes con ERGE crónica y consiste en una metaplasia cilíndrica de la mucosa cilíndrica esofágica.
- El esófago de Barrett es un factor de riesgo para el desarrollo de **adenocarcinoma esofágico.**
- El **carcinoma epidermoide del esófago** se asocia al consumo de alcohol y tabaco, la pobreza, a lesiones esofágicas por cáusticos, acalasia, tilosis y al síndrome de Plummer-Vinson.

ESTÓMAGO

Los trastornos del estómago son causa frecuente de enfermedad clínica, siendo particularmente frecuentes las lesiones inflamatorias y neoplásicas. En EE. UU. las enfermedades relacionadas con el estómago son responsables de casi un tercio de todo el gasto sanitario que causan las enfermedades digestivas. Además, y a pesar del descenso de la incidencia en algunas zonas como EE. UU., el cáncer gástrico sigue siendo una causa importante de muerte en todo el mundo.

El estómago se divide en cuatro regiones anatómicas principales: cardias, fondo, cuerpo y antro. El cardias y el antro están recubiertos principalmente por células foveolares secretoras de mucina que forman pequeñas glándulas. Las glándulas antrales son similares, pero también contienen células endocrinas, como las células G, que liberan gastrina para estimular la secreción de ácido hacia la luz por las células parietales dentro del fondo y el cuerpo del estómago. Las glándulas del cuerpo y fondo, bien desarrolladas, también contienen células principales que producen y segregan enzimas digestivas, como la pepsina.

Gastropatía y gastritis aguda

La gastritis es un proceso inflamatorio de la mucosa. Si hay neutrófilos, la lesión se denomina gastritis aguda. Cuando no aparecen células inflamatorias o estas son muy escasas, se aplica el término de *gastropatía;* incluye un conjunto diverso de trastornos marcados por lesión o disfunción gástrica. Las causas de gastropatía son AINE, alcohol, bilis y lesiones inducidas por estrés. La erosión o hemorragia aguda de la mucosa, como las úlceras de Curling o las lesiones secundarias a la interrupción del flujo sanguíneo gástrico, en la hipertensión portal, por ejemplo, también provocan gastropatía, que típicamente progresa a gastritis. El término *gastropatía hipertrófica* se reserva para un grupo específico de enfermedades cuyos prototipos son el síndrome de Zollinger-Ellison y la enfermedad de Ménétrier (explicadas más adelante).

La gastropatía y la gastritis aguda pueden ser asintomáticas o causar grados variables de dolor epigástrico, náuseas y

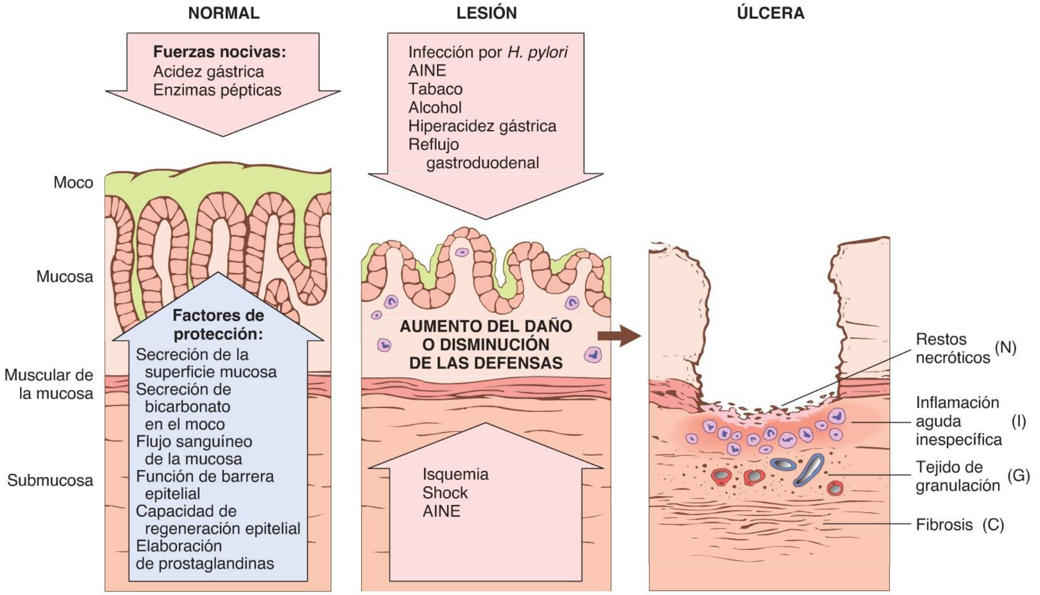


Figura 17-11 Mecanismos de lesión y protección en el estómago. En este diagrama se muestra la progresión desde las formas más leves de lesión a la ulceración que pueden presentarse con la gastritis aguda o crónica. Las úlceras comprenden capas de necrosis (N), inflamación (I) y tejido de granulación (G), pero la cicatriz fibrótica (C), que tarda tiempo en desarrollarse, solo aparece en las lesiones crónicas.

vómitos. En los casos más graves puede verse erosión mucosa, ulceración, hemorragia, hematemesis, melenas o, más raramente, pérdida masiva de sangre.

Patogenia. La luz gástrica tiene un pH cercano a 1, más de un millón de veces más ácido que la sangre. Este entorno tan difícil contribuye a la digestión, pero también puede causar daños a la mucosa gástrica. Se han desarrollado varios mecanismos para proteger la mucosa gástrica (fig. 17-11). La mucina segregada por las células foveolares de la superficie forma una fina capa de moco y fosfolípidos que impide que las partículas grandes de alimentos entren en contacto directamente con el epitelio. La capa de moco también favorece la formación de una capa «no agitada» de líquido sobre el epitelio que protege la mucosa y que tiene un pH neutro como resultado de la secreción del ion bicarbonato por las células epiteliales superficiales. Por debajo del moco, una capa continua de células epiteliales gástricas forma una barrera física que limita la retrodifusión del ácido y la extravasación de otros materiales luminales, como la pepsina, a la lámina propia. El reemplazo completo de las células foveolares superficiales cada 3-7 días es esencial para el mantenimiento de la capa epitelial y la secreción de moco y bicarbonato por parte de estas células. En las porciones del estómago secretoras de ácido, se genera una «marea alcalina» capilar porque las células parietales secretan ácido clorhídrico a la luz gástrica y bicarbonato a los vasos. Además de transportar el bicarbonato, la rica vasculatura de la mucosa aporta oxígeno y nutrientes al mismo tiempo que retira el ácido que haya escapado a la lámina propia.

La alteración de cualquiera de estos mecanismos protectores puede producir gastropatía, gastritis aguda y gastritis crónica.

- Los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) inhiben la síntesis, dependiente de la ciclooxigenasa (COX), de las prostaglandinas E_2 e I_2, que estimulan prácticamente todos los mecanismos defensivos descritos anteriormente, incluidos secreción de moco, bicarbonato y fosfolípidos, flujo sanguíneo de la mucosa y reemplazo epitelial, al mismo tiempo que reducen la secreción ácida. Aunque la COX-1 es más importante que la COX-2, ambas isoenzimas contribuyen a la protección de la mucosa. Así pues, el riesgo de lesión gástrica por AINE es mayor con los inhibidores no selectivos, como ácido acetilsalicílico, ibuprofeno y naproxeno, pero la inhibición selectiva de COX-2, por celecoxib, por ejemplo, también puede causar una gastropatía o gastritis.
- La lesión gástrica que aparece en pacientes con uremia y los infectados por *H. pylori* secretor de ureasa podría deberse a la inhibición de los transportadores gástricos de bicarbonato por parte de iones amonio.
- Se ha propuesto que la mayor susceptibilidad de los ancianos a la gastritis podría deberse a una reducción de la mucina y a la secreción de bicarbonato.
- Es posible que el aumento de la incidencia de gastritis aguda en las grandes alturas sea secundario a una reducción del aporte de oxígeno.

La ingestión de productos químicos agresivos, en particular los ácidos o álcalis, accidentalmente o en un intento de suicidio, también provoca una lesión gástrica grave, predominantemente como consecuencia de la lesión directa del epitelio de la mucosa y células del estroma. La lesión celular directa también participa en la gastritis debida al consumo excesivo de alcohol, AINE, radioterapia y quimioterapia. Los compuestos que inhiben la síntesis de ADN o la maquinaria

mitótica, incluidos los empleados en la quimioterapia anticancerosa, pueden causar una lesión generalizada de la mucosa debido a la renovación insuficiente del epitelio.

MORFOLOGÍA

Histológicamente, la gastropatía y la gastritis aguda leve son difíciles de reconocer porque la lámina propia muestra solo un edema moderado y una ligera congestión vascular. El epitelio superficial está intacto, pero habitualmente se encuentra hiperplasia de células foveolares, con sus perfiles en sacacorchos característicos y proliferación epitelial. Los neutrófilos no son prominentes, aunque es posible encontrar algunos entre las células epiteliales o dentro de las glándulas mucosas en la gastritis. Hay unos pocos linfocitos y células plasmáticas.

La presencia de neutrófilos por encima de la membrana basal en contacto directo con las células epiteliales es anormal en todas las partes del tubo digestivo y significa una inflamación activa o, en este caso, gastritis (más que gastropatía). Se prefiere el término inflamación activa con respecto al de inflamación aguda, ya que la inflamación activa puede estar presente en enfermedades tanto agudas como crónicas. Cuando el daño de la mucosa es más grave, aparecen erosiones y hemorragias. Una erosión indica la pérdida del epitelio, lo que crea un defecto en la mucosa superficial. Se acompaña de un infiltrado neutrófilo pronunciado dentro de la mucosa y un exudado purulento que contiene fibrina en la luz. Puede presentarse una hemorragia que causa un punteado oscuro en una mucosa de aspecto hiperémico. La erosión y hemorragia concurrentes reciben el nombre de **gastritis hemorrágica erosiva aguda.** Puede haber áreas extensas de la superficie gástrica denudadas, si bien la afectación es superficial. Cuando las erosiones son más profundas, pueden evolucionar a úlceras, como se describe más adelante.

Características clínicas. Las manifestaciones de la gastritis aguda y la gastropatía varían según la etiología y no es posible diferenciarlas por el cuadro clínico. Los pacientes con una gastropatía inducida por AINE pueden estar asintomáticos o referir dolor epigástrico persistente que mejora con antiácidos o inhibidores de la bomba de protones. Por el contrario, el dolor asociado a reflujo biliar es típicamente refractario a esos tratamientos y puede acompañarse de vómitos biliosos ocasionalmente.

Lesiones de la mucosa asociadas a estrés

Las lesiones de la mucosa asociadas a estrés aparecen en pacientes con traumatismos graves, quemaduras extensas, procesos intracraneales, cirugía importante, enfermedades médicas graves y otras formas de estrés intenso. Más del 75% de los pacientes con enfermedades críticas desarrollan lesiones gástricas apreciables por endoscopia en los primeros 3 días de la enfermedad. En algunos casos, las úlceras asociadas reciben nombres específicos de acuerdo a su localización y asociaciones clínicas. Por ejemplo:

- Las *úlceras de estrés* son más frecuentes en sujetos con shock, sepsis o traumatismo grave.
- Las úlceras que aparecen en el duodeno proximal y se asocian a quemaduras o traumatismos graves se denominan *úlceras de Curling.*
- Las úlceras gástricas, duodenales y esofágicas que se producen en personas con enfermedad intracraneal se denominan *úlceras de Cushing* y comportan una alta incidencia de perforación.

Patogenia. La patogenia de la lesión de la mucosa gástrica asociada al estrés se relaciona con más frecuencia con isquemia local. Esta puede deberse a hipotensión sistémica o reducción del flujo sanguíneo causado por vasoconstricción esplácnica inducida por el estrés. La regulación al alza de la NO sintasa inducible y una mayor liberación del vasoconstrictor endotelina 1 también contribuyen a la lesión isquémica de la mucosa gástrica, mientras que el aumento de expresión de COX-2 parece ser protector.

Las lesiones asociadas a la lesión intracraneal parecen deberse a la estimulación directa de los núcleos vagos, lo que provoca la hipersecreción de ácido gástrico. La acidosis sistémica, un hallazgo frecuente en estas condiciones, también contribuye a la lesión de la mucosa al reducir el pH intracelular de las células mucosas.

MORFOLOGÍA

Las lesiones de la mucosa gástrica asociadas al estrés fisiológico oscilan entre erosiones superficiales causadas por el daño del epitelio superficial y otras lesiones más profundas que penetran en la zona profunda de la mucosa. Las úlceras agudas son redondas y miden menos de 1 cm de diámetro. La base de la úlcera se tiñe de marrón o negro por la digestión de la sangre extravasada por el ácido y se puede asociar a la inflamación transmural y serositis local. A diferencia de las úlceras pépticas, que surgen en el marco de una lesión crónica, las úlceras agudas por estrés se encuentran en cualquier parte del estómago y con frecuencia son múltiples. Microscópicamente, las úlceras agudas por estrés están muy bien delimitadas, con una mucosa adyacente esencialmente normal. Puede verse sufusión de la sangre en la mucosa y submucosa y una reacción inflamatoria. Es muy llamativa la ausencia de la cicatrización y engrosamiento de los vasos sanguíneos que caracterizan las úlceras pépticas crónicas. La curación con la reepitelización completa se produce en días o semanas después de eliminar los factores lesivos.

Características clínicas. **Los pacientes más graves ingresados en las unidades de cuidados intensivos hospitalarias tienen signos histológicos de daños en la mucosa gástrica.** Aparece una hemorragia por las erosiones gástricas superficiales que puede requerir una transfusión en el 1-4% de esos casos. Pueden presentarse otras complicaciones, como la perforación. El uso profiláctico de los inhibidores de la bomba de protones afecta a las úlceras por estrés, pero el determinante más importante de la evolución clínica es la capacidad de corregir las afecciones subyacentes. La mucosa gástrica se puede recuperar completamente si el paciente no sucumbe a su enfermedad principal.

Otras causas de hemorragia gástrica no asociadas al estrés son la *lesión de Dieulafoy* y la *ectasia vascular antral gástrica* (EVAG).

- La lesión de Dieulafoy está causada por una arteria submucosa que no se ramifica adecuadamente dentro de la pared del estómago. Esto da origen a una arteria mucosa con un diámetro de hasta 3 mm, unas 10 veces mayor que los capilares de la mucosa. Las lesiones de Dieulafoy aparecen con más frecuencia en la curvatura menor, cerca de la unión gastroesofágica. La erosión del epitelio situado por encima puede causar hemorragia gástrica, incluso copiosa, aunque habitualmente es autolimitada. La hemorragia suele asociarse al uso de AINE y puede repetirse.
- La EVAG es responsable del 4% de las hemorragias digestivas altas no secundarias a varices. En la endoscopia apa-

rece en forma de bandas longitudinales de mucosa eritematosa y edematosa que alternan con mucosa más pálida, no tan dañada, y en ocasiones se denomina «estómago en sandía». Las bandas eritematosas están causadas por vasos mucosos con estasis. Histológicamente, la mucosa antral muestra una gastropatía reactiva con capilares dilatados que contienen trombos de fibrina. Aunque suele ser idiopática, la EVAG se asocia también a cirrosis y esclerosis múltiple. Los pacientes pueden debutar con hemorragia oculta en heces o anemia ferropénica.

Gastritis crónica

La causa más frecuente de gastritis crónica es la infección por el bacilo *H. pylori*. La gastritis autoinmunitaria, la causa más frecuente de gastritis atrófica difusa, representa menos del 10% de los casos de gastritis crónica y es la forma más frecuente de gastritis crónica en pacientes sin infección por *H. pylori*. No obstante, es primordial tener en cuenta que la infección crónica por *H. pylori* también puede provocar una gastritis atrófica, típicamente con un patrón multifocal en lugar de difuso. Otras causas de gastritis crónica menos frecuentes son la lesión por radiación, el reflujo biliar crónico, la lesión mecánica (p. ej., sonda nasogástrica permanente) y la afectación por una enfermedad sistémica, como la enfermedad de Crohn, la amiloidosis o la enfermedad de injerto contra anfitrión.

A diferencia de la gastritis aguda, los síntomas asociados a gastritis crónica son típicamente menos intensos, pero más persistentes. Las náuseas y el dolor epigástrico son característicos, en ocasiones asociados a vómitos, pero la hematemesis es infrecuente.

Gastritis por *Helicobacter pylori*

Las bacterias *H. pylori* son bacilos de forma espiral o curvada que están presentes en las muestras de biopsia gástricas de casi todos los pacientes con úlceras duodenales y en la mayoría de los sujetos con úlceras gástricas o con gastritis crónica. La infección aguda por *H. pylori* no produce síntomas suficientes para requerir asistencia médica en la mayoría de los casos. Es la gastritis crónica la que hace que, finalmente, el sujeto busque tratamiento. Los microorganismos *H. pylori* están presentes en el 90% de los sujetos con gastritis crónica que afecta al antro.

Epidemiología. En EE. UU., la infección por *H. pylori* se asocia a pobreza, hacinamiento, nivel educativo bajo, afroamericanos o mejicanos americanos, residencia en áreas rurales y nacimiento fuera de EE. UU. Los humanos somos los portadores primarios, indicativo de que la transmisión se produce básicamente por vía oral-fecal. La infección se adquiere habitualmente en la infancia y persiste toda la vida sin tratamiento. La mejora de las condiciones sanitarias en EE. UU. probablemente explique la notable reducción en las tasas de infección por *H. pylori* en personas más jóvenes, lo que ha generado un efecto de cohorte. Por ejemplo, la prevalencia de infección por *H. pylori* en pacientes menores de 12 años es inferior al 15%, comparado con el 50-60% en los mayores de 60 años. Del mismo modo, las tasas de colonización en el mundo oscilan entre menos del 10% y más del 80%, en función de la edad y la geografía.

Patogenia. **La infección por *H. pylori* se manifiesta con más frecuencia por gastritis predominantemente antral con producción de ácido normal o aumentada.** La producción local de gastrina puede estar elevada, pero la hipergastrinemia (aumento de la gastrina sérica) es infrecuente. Cuando la inflamación se limita al antro, la mayor producción de ácido aumenta el riesgo de úlcera péptica duodenal (v. más adelante). En otros pacientes, la gastritis puede avanzar hasta afectar el cuerpo y el fondo. Esta *gastritis atrófica multifocal* se asocia a una atrofia parcheada de la mucosa, reducción de la masa de células parietales y la secreción ácida, metaplasia intestinal y mayor riesgo de adenocarcinoma gástrico. Por tanto, hay una relación inversa entre úlcera duodenal y adenocarcinoma gástrico que se correlaciona con el patrón de gastritis. Más adelante comentaremos los factores bacterianos y del anfitrión que determinan el patrón desarrollado por un paciente concreto.

H. pylori se ha adaptado al nicho ecológico que constituye el moco gástrico. Su virulencia está ligada a los siguientes factores:

- *Flagelos* que permiten la movilidad de la bacteria en el moco viscoso.
- *Ureasa,* que genera amoníaco a partir de la urea endógena y, por tanto, incrementa el pH gástrico local y aumenta la supervivencia bacteriana.
- *Adhesinas* que favorecen la adherencia bacteriana a las células foveolares superficiales.
- *Toxinas,* como el gen A asociado a citotoxina *(CagA),* que podría participar en la evolución de la enfermedad.

Las variaciones de estos factores bacterianos y algunos otros están muy relacionadas con el pronóstico. Por ejemplo, el gen *CagA* y los islotes de patogenia de 20 genes están presentes en el 50% de las muestras de *H. pylori* globalmente, pero en el 90% de las correspondientes a poblaciones con riesgo elevado de cáncer gástrico. Esto podría deberse en parte a que las cepas que expresan CagA pueden colonizar eficazmente el cuerpo gástrico y causar una gastritis atrófica multifocal.

Los factores del anfitrión también son importantes en la evolución de la infección por *H. pylori.* Los polimorfismos genéticos que dan lugar a una mayor expresión de las citocinas proinflamatorias factor de necrosis tumoral (TNF) e interleucina 1β (IL-1β) o una menor expresión de la citocina antiinflamatoria interleucina 10 (IL-10) se asocian al desarrollo de pangastritis, atrofia y cáncer gástrico. La ferropenia también podría ser un factor de riesgo del cáncer gástrico asociado a *H. pylori.* Por todos estos motivos, la evolución de la gastritis por *H. pylori* es el resultado de las interrelaciones entre las defensas de la mucosa gastroduodenal, las respuestas inflamatorias y los factores de virulencia bacteriana.

MORFOLOGÍA

Las muestras de biopsia gástrica demuestran la presencia de *H. pylori* en los sujetos infectados. El microorganismo está concentrado dentro del moco superficial que recubre las células epiteliales en la superficie y el cuello. La distribución puede ser irregular, con áreas de intensa colonización adyacente a otras que tienen pocos microorganismos. En casos extremos, los microorganismos recubren las superficies luminales de las células foveolares y mucosas del cuello e incluso pueden llegar hasta las criptas gástricas. Los microorganismos se pueden demostrar con mayor facilidad con algunas tinciones especiales (fig. 17-12*A*). *H. pylori* muestra tropismo por el epitelio gástrico y no se encuentra asociado a la metaplasia intestinal o epitelio duodenal.

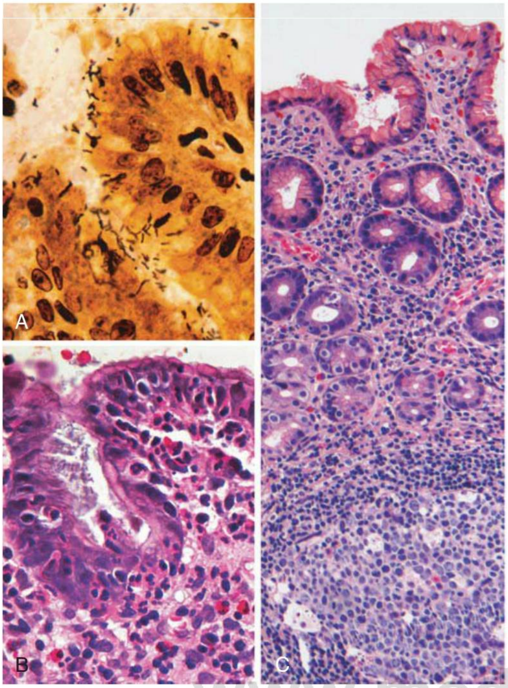


Figura 17-12 Gastritis por *Helicobacter pylori*. **A.** En esta tinción de plata de Warthin-Starry se destacan *H. pylori* en forma de espiral. Los microorganismos son abundantes dentro del moco de la superficie. **B.** Los neutrófilos intraepiteliales y la lámina propia son prominentes. **C.** Los agregados linfoides con centros germinales y las abundantes células plasmáticas subepiteliales dentro de la lámina propia superficial son características de la gastritis por *H. pylori.*

Dentro del estómago, *H. pylori* se encuentra típicamente en el antro (tabla 17-2). Aunque existe una buena concordancia entre colonización del antro y del cardias, la infección del cardias se produce con una frecuencia algo menor. Es menos frecuente encontrar *H. pylori* en la mucosa oxíntica (productora de ácido) del fondo y cuerpo. Por tanto, para evaluar la gastritis por *H. pylori* se prefiere usar la biopsia del antro. Cuando se estudia en la endoscopia, la mucosa antral infectada por *H. pylori* suele ser eritematosa y tiene un aspecto tosco e incluso nodular. El infiltrado inflamatorio incluye generalmente un número variable de neutrófilos dentro de la lámina propia, incluidos algunos que atraviesan la membrana basal para adoptar una localización intraepitelial (fig. 17-12*B*) y se acumula en la luz de las criptas gástricas para crear abscesos intracrípticos. Además, la lámina propia superficial incluye un gran número de células plasmáticas, a menudo en agregados o láminas, y un gran número de linfocitos y macrófagos. Los neutrófilos intraepiteliales y las células plasmáticas subepiteliales son característicos de la gastritis por *H. pylori*. Cuando son intensos, los infiltrados inflamatorios determinan la aparición de pliegues rugosos engrosados, que parecen cánceres precoces. Es frecuente encontrar agregados linfoides, algunos con centros germinales (fig. 17-12*C*) y representan una forma inducida de tejido linfoide asociado a la mucosa, o MALT, que puede transformarse en linfoma.

La gastritis por *H. pylori* de larga evolución puede extenderse hasta afectar el cuerpo y el fondo, y la mucosa se atrofia, con pérdida de las células parietales y principales. Como resultado, la mucosa oxíntica adopta la imagen de mucosa antral. A diferencia de la gastritis autoinmunitaria, se trata característicamente de un proceso parcheado, y las biopsias del cuerpo gástrico muestran glándulas oxínticas indemnes adyacentes a glándulas de tipo antral. El desarrollo de atrofia se asocia típicamente a la presencia de metaplasia intestinal y mayor riesgo de adenocarcinoma de estómago.

Características clínicas. Además de la identificación histológica del microorganismo, se han desarrollado varias pruebas diagnósticas, incluidos algunos estudios serológicos no invasivos de los anticuerpos frente a *H. pylori,* detección de las bacterias en heces y la prueba de respiración de urea en la producción de amoníaco por la ureasa bacteriana. Las muestras de biopsia gástrica también se pueden analizar con la prueba rápida de ureasa, cultivo bacteriano o detección bacteriana de ADN mediante PCR.

El tratamiento de la infección por *H. pylori* incluye combinaciones de antibióticos e inhibidores de la bomba de protones. Las personas con gastritis por *H. pylori* mejoran tras el tratamiento, aunque se producen recidivas después de la erradicación incompleta o reinfección, frecuente en regiones con altas tasas de colonización endémica. Las vacunas profilácticas y terapéuticas aún están en sus primeras etapas de desarrollo.

Gastritis autoinmunitaria

La gastritis autoinmunitaria es responsable de menos del 10% de los casos de gastritis crónica. Al contrario de lo que sucede con la causada por *H. pylori,* la gastritis autoinmunitaria preserva típicamente el antro y se asocia con hipergastrinemia (v. tabla 17-2). La gastritis autoinmunitaria se caracteriza por:

- Anticuerpos frente a las células parietales y factor intrínseco, que se pueden detectar en suero y secreciones gástricas.
- Descenso de la concentración sérica del pepsinógeno I.
- Hiperplasia de células endocrinas.
- Deficiencia de vitamina B_{12}.
- Secreción inadecuada del ácido gástrico *(aclorhidria).*

Tabla 17-2 Características de la gastritis asociada a *Helicobacter pylori* o autoinmunitaria

	Asociada a *H. pylori*	Autoinmunitaria
Localización	Antro	Cuerpo
Infiltrado inflamatorio	Neutrófilos, células plasmáticas subepiteliales	Linfocitos, macrófagos
Producción de ácido	Aumentada o ligeramente disminuida	Disminuida
Gastrina	Normal o disminuida	Aumentada
Otras lesiones	Pólipos hiperplásicos o inflamatorios	Hiperplasia neuroendocrina
Serología	Anticuerpos frente a *H. pylori*	Anticuerpos frente a células parietales (H^+,K^+-ATPasa, factor intrínseco)
Secuelas	Úlcera péptica, adenocarcinoma, MALToma	Atrofia, anemia perniciosa, adenocarcinoma, tumor carcinoide
Asociaciones	Nivel socioeconómico bajo, pobreza, residencia en zonas rurales	Enfermedades autoinmunitarias, tiroiditis, diabetes mellitus, enfermedad de Graves

Patogenia. **La gastritis autoinmunitaria se asocia a la pérdida de las células parietales, que son responsables de la secreción del ácido gástrico y factor intrínseco.** La ausencia de la producción de ácido estimula la liberación de gastrina, con hipergastrinemia e hiperplasia de las células G antrales productoras de gastrina. La ausencia de factor intrínseco inactiva la absorción ileal de vitamina B_{12}, lo que provoca deficiencia de esta vitamina y anemia megaloblástica de inicio lento *(anemia perniciosa)*. El descenso de la concentración sérica de pepsinógeno es consecuencia de la destrucción de las células principales. Por el contrario, aunque la infección por *H. pylori* cause atrofia gástrica e hipoclorhidria, no se asocia a aclorhidria o anemia perniciosa. Esto es así porque, a diferencia de la atrofia difusa de la gastritis autoinmunitaria, la lesión en la gastritis por *H. pylori* es multifocal y deja segmentos residuales con células parietales y principales.

Los linfocitos T CD4+ dirigidos contra los componentes de células parietales, incluida la H+,K+-ATPasa, se consideran los causantes principales de la lesión en la gastritis autoinmunitaria. Esto se ve respaldado por la observación de que la transferencia de linfocitos T CD4+ reactivos frente a la H+,K+-ATPasa a ratones no expuestos condiciona la aparición de gastritis y la producción de autoanticuerpos anti-H+,K+-ATPasa. No hay indicios de reacción autoinmunitaria contra las células principales, lo que sugiere que estas podrían perderse por la destrucción de glándulas gástricas durante el ataque autoinmunitario a las células parietales. Si la destrucción autoinmunitaria se controla con inmunodepresión, las glándulas vuelven a repoblar el estómago, por lo que las células madre gástricas sobreviven y son capaces de diferenciarse a células parietales y principales.

Los autoanticuerpos contra componentes de las células parietales, sobre todo la H+,K+-ATPasa, o bomba de protones, y el factor intrínseco están presentes hasta en el 80% de los pacientes con gastritis autoinmunitaria. Sin embargo, no se cree que estos anticuerpos sean patogénicos, porque ni el factor intrínseco secretado ni la bomba de protones, orientada hacia la luz, son accesibles a los anticuerpos circulantes y la transferencia pasiva de estos anticuerpos no produce gastritis en animales de experimentación. A pesar de todo, la presencia de estos autoanticuerpos es una herramienta diagnóstica muy útil.

MORFOLOGÍA

La gastritis autoinmunitaria se caracteriza por un daño difuso de la mucosa oxíntica (productora de ácido) dentro del cuerpo y el fondo. Normalmente, no se producen daños en el antro y el cardias, o solo daños mínimos. En caso de atrofia difusa, la mucosa oxíntica del cuerpo y el fondo aparece muy adelgazada y con pérdida de los pliegues de las rugosidades. Si la deficiencia de vitamina B_{12} es importante, se produce un aumento de tamaño del núcleo (cambio megaloblástico) dentro de las células epiteliales. Puede haber neutrófilos, pero el infiltrado inflamatorio está formado típicamente por linfocitos, macrófagos y células plasmáticas, a menudo en asociación con agregados linfoides y folículos. Típicamente, no se reconocen las células plasmáticas superficiales de la lámina propia propias de la gastritis por *H. pylori* y la reacción inflamatoria es normalmente profunda y centrada en las glándulas gástricas (fig. 17-13*A*). La pérdida de las células parietales y principales puede ser extensa. Cuando la atrofia es incompleta, los islotes residuales de mucosa oxíntica pueden dar el aspecto de múltiples pólipos o nódulos pequeños. En otras áreas, pequeñas elevaciones superficiales pueden ser lugares de metaplasia intestinal y se caracterizan por la presencia de células caliciformes y células cilíndricas absortivas (fig. 17-13*B*). Aunque está presente en la mayoría de los pacientes, resulta difícil apreciar la hiperplasia de células endocrinas en cortes teñidos con hematoxilina-eosina. Esta hiperplasia, que sí se pone de manifiesto claramente con inmunotinciones para proteínas como la cromogranina A, es paralela al grado de atrofia mucosa y constituye una respuesta fisiológica a la menor producción de ácido. Con el tiempo, la hipergastrinemia estimula la hiperplasia de las células endocrinas en el fondo y el cuerpo y raramente progresa hasta formar pequeños tumores neuroendocrinos (carcinoides) de bajo grado multicéntricos.

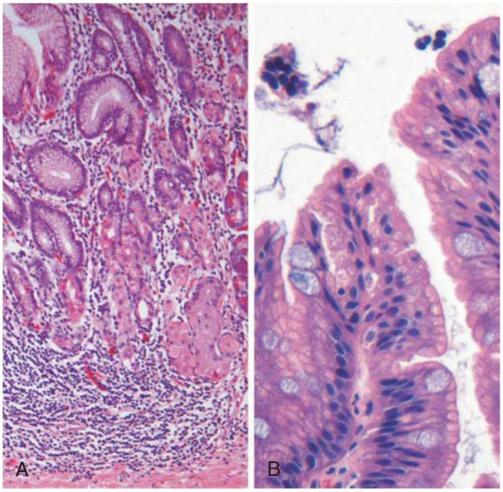


Figura 17-13 Gastritis autoinmunitaria. **A.** Imagen de bajo aumento del cuerpo gástrico que muestra los infiltrados inflamatorios de la zona profunda, principalmente compuestos por linfocitos y atrofia glandular. **B.** Metaplasia intestinal, reconocible por la presencia de células caliciformes mezcladas con el epitelio foveolar gástrico.

Características clínicas. Los anticuerpos frente a las células parietales y al factor intrínseco se presentan al inicio de la enfermedad y la progresión a atrofia gástrica tiene lugar a lo largo de dos o tres décadas, mientras que la anemia se ve solo en algunos pacientes. Debido a su lento inicio y a su progresión variable, los pacientes son diagnosticados solo al cabo de varios años. La mediana de edad en el momento del diagnóstico es de 60 años. Afecta ligeramente más a las mujeres que a los hombres. La anemia perniciosa y la gastritis autoinmunitaria son asociaciones frecuentes de otras enfermedades autoinmunitarias, como la tiroiditis de Hashimoto, la diabetes mellitus insulinodependiente (tipo I), la enfermedad de Addison, la insuficiencia ovárica primaria, el hipoparatiroidismo primario, la enfermedad de Graves, el vitíligo, la miastenia grave y el síndrome de Eaton-Lambert. Esas asociaciones, además de la concordancia en algunos gemelos monocigóticos y la agrupación familiar de la enfermedad, apoyan la predisposición genética. En general, el 20% de los familiares de sujetos con anemia perniciosa también tiene gastritis autoinmunitaria, aunque pueden permanecer asintomáticos. A pesar de esta importante influencia genética, la gastritis autoinmunitaria se diferencia de otras enfermedades autoinmunitarias porque no hay indicios de asociación con alelos HLA específicos.

La presentación clínica puede estar vinculada a síntomas de anemia (v. capítulo 14). La deficiencia de vitamina B_{12} puede causar una *glositis atrófica,* en la cual la lengua se vuelve

lisa y de un color rojo intenso, con megaloblastosis epitelial, diarrea con malabsorción, neuropatía periférica, lesiones de la médula espinal y disfunción cerebral. Los cambios neuropáticos consisten en degeneración axónica y muerte neuronal. Las manifestaciones más frecuentes de neuropatía periférica son parestesias y hormigueos. La lesión medular se debe a la desmielinización de los cordones medulares dorsales y laterales, que da lugar a un cuadro clínico denominado habitualmente *degeneración combinada subaguda de la médula espinal*. Esto se asocia a una mezcla de pérdida de los sentidos de vibración y posición, ataxia sensorial con signo de Romberg positivo, debilidad de las extremidades, espasticidad y respuestas plantares extensoras. Las manifestaciones cerebrales varían de cambios leves de la personalidad y pérdida de memoria a psicosis. Al contrario de lo que sucede con la anemia, los cambios neurológicos no revierten con el tratamiento sustitutivo con vitamina B_{12}.

Formas infrecuentes de gastritis

Gastritis eosinófila. Esta forma de gastritis se caracteriza por daño tisular asociado a infiltrados densos de eosinófilos en la mucosa y la muscular, normalmente en la región antral o pilórica. La lesión se presenta también en otras áreas del tubo digestivo y se asocia a eosinofilia periférica y aumento de las concentraciones séricas de IgE. Las reacciones alérgicas son una causa de gastritis eosinófila. En los niños los alérgenos más frecuentes son la leche de vaca y las proteínas de soja. La gastritis eosinófila también puede presentarse asociada a trastornos inmunitarios, como la esclerosis sistémica, la polimiositis, las infecciones parasitarias, e, incluso, la infección por *H. pylori*.

Gastritis linfocítica. Esta enfermedad afecta preferentemente a las mujeres y produce síntomas abdominales inespecíficos. Es una afección idiopática, pero aproximadamente el 40% de los casos se asocian a enfermedad celíaca, lo que indicaría una patogenia de mecanismo inmunitario. La gastritis linfocítica afecta a todo el estómago y también se conoce como *gastritis varioliforme* por su aspecto definido en la endoscopia (pliegues engrosados cubiertos por pequeños nódulos con ulceración aftosa central). Histológicamente se observa un aumento importante del número de linfocitos T intraepiteliales.

Gastritis granulomatosa. Este término descriptivo se aplica a cualquier gastritis que contenga granulomas bien formados o agregados de macrófagos epitelioides. Comprende un grupo diverso de enfermedades con características clínicas y patológicas muy variadas. Muchos casos son idiopáticos. En las poblaciones occidentales, la afectación gástrica de la enfermedad de Crohn es la causa concreta más frecuente de gastritis granulomatosa, seguida de la sarcoidosis y las infecciones (como micobacterias, hongos, CMV y *H. pylori*). Además de la presencia de granulomas evidentes en el estudio histológico, el estrechamiento y la rigidez del antro gástrico también pueden ser secundarios a la inflamación granulomatosa transmural.

Complicaciones de la gastritis crónica

Enfermedad ulcerosa péptica

La enfermedad ulcerosa péptica (EUP) hace referencia a las úlceras crónicas de la mucosa que afectan al duodeno o al estómago. Casi todas las úlceras pépticas se asocian a la infección por *H. pylori*, AINE o fumar cigarrillos. La forma más frecuente de EUP se localiza en el antro gástrico o el duodeno como resultado de una gastritis crónica antral inducida por *H. pylori*, que se asocia a un aumento de la secreción de ácido gástrico, y menor secreción duodenal de bicarbonato. Por el contrario, la EUP en el fondo o cuerpo del estómago suele asociarse a una menor secreción de ácido debido a la atrofia de la mucosa (asociada con algunos casos de gastritis crónica autoinmunitaria o inducida por *H. pylori*, como describimos previamente). Aunque estos pacientes siguen secretando más ácido que las personas sanas, son incapaces de secretar las cantidades, mucho mayores, necesarias para superar los mecanismos de defensa que «protegen» la mucosa antral y duodenal. Así pues, las personas con atrofia de la mucosa gástrica suelen estar protegidas frente a las úlceras antrales y duodenales. La EUP también puede deberse al ácido secretado por la mucosa gástrica ectópica en el duodeno o un divertículo de Meckel ileal. En ocasiones se produce una EUP en el esófago como resultado de la ERGE o la secreción de ácido en la mucosa gástrica ectópica presente en el esófago (segmento insertado).

Tabla 17-3 Factores de riesgo de la enfermedad ulcerosa péptica (EUP)

Factores de riesgo
Infección por *H. pylori*
Consumo de cigarrillos (sinergia con *H. pylori* para la EUP gástrica)
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
Drogas, como cocaína, que reducen el flujo sanguíneo de la mucosa
AINE (potenciados por corticoesteroides)
Cirrosis alcohólica (principalmente EUP duodenal)
Estrés psicológico (puede aumentar la secreción de ácido gástrico)
Hiperplasia de células endocrinas (estimula el crecimiento de las células parietales y la secreción de ácido gástrico)
Síndrome de Zollinger-Ellison (EUP de estómago, duodeno y yeyuno)
Infecciones víricas (CMV, virus del herpes simple)

Epidemiología. **La incidencia de EUP está reduciéndose en los países desarrollados en paralelo a la menor prevalencia de infección por *H. pylori*. Sin embargo, ha surgido un nuevo grupo de pacientes mayores de 60 años con EUP duodenal debida al mayor uso de AINE.** Esto resulta especialmente cierto cuando se combina el ácido acetilsalicílico en dosis bajas (por sus beneficios cardiovasculares) con otros AINE. La EUP se ve facilitada por la infección concomitante por *H. pylori*. La EUP se ha asociado al consumo de cigarrillos y enfermedades cardiovasculares, probablemente debido a la reducción del flujo sanguíneo, la oxigenación y cicatrización de la mucosa. La tabla 17-3 presenta otros factores de riesgo de la EUP.

Patogenia. **La EUP se debe a un desequilibrio entre los mecanismos de defensa de la mucosa y los factores nocivos que causan gastritis crónica** (comentados anteriormente). Así pues, la EUP suele aparecer sobre una base de gastritis crónica. Apenas conocemos por qué algunas personas solo desarrollan una gastritis crónica, mientras que otras desarrollan una EUP. No obstante, al igual que en la gastritis por *H. pylori*, es probable que estén implicados factores del anfitrión, así como variaciones entre las cepas bacterianas.

MORFOLOGÍA

Las úlceras pépticas aparecen sobre una base de gastritis crónica, pero son más frecuentes en el duodeno proximal, donde aparecen a pocos centímetros de la válvula pilórica y afectan a la pared duodenal anterior. Las úlceras gástricas pépticas se localizan predominantemente en la curvatura menor cerca de la transición entre cuerpo y antro.

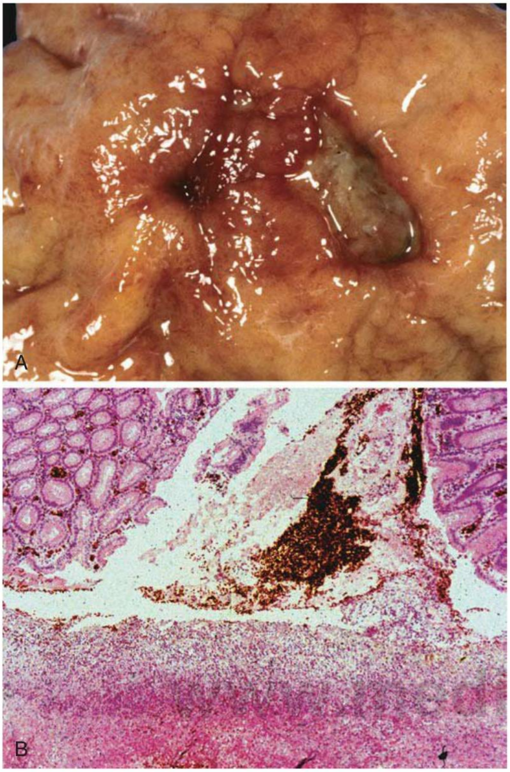


Figura 17-14 Perforación gástrica aguda en un paciente que acude con aire libre bajo el diafragma. **A.** Defecto de la mucosa con bordes limpios. **B.** La base necrótica de la úlcera está formada por tejido de granulación.

Las úlceras pépticas son solitarias en más del 80% de los pacientes. Las lesiones menores de 0,3 cm de diámetro tienden a ser superficiales, mientras que las que tienen más de 0,6 cm son más profundas. La úlcera péptica clásica es un **defecto en sacabocados, claramente delimitado,** redondo u ovalado (fig. 17-14*A*). El borde de la mucosa puede sobresalir ligeramente de la base, en particular en el lado proximal, pero normalmente se encuentra al mismo nivel que la mucosa circundante. Por el contrario, **los bordes que parecen sobreelevados son más característicos de los cánceres.** La profundidad de las úlceras puede estar limitada por el grosor de la muscular propia gástrica o por el páncreas, la grasa del epiplón o el hígado. Es frecuente ver hemorragias o depósitos de fibrina en la serosa gástrica. La **perforación** en la cavidad peritoneal es una urgencia quirúrgica que se puede identificar por la detección de aire libre por debajo el diafragma en las radiografías del abdomen en posición vertical.

La base de las úlceras pépticas es lisa y limpia como consecuencia de la digestión péptica del exudado, y pueden verse los vasos sanguíneos. Las úlceras activas pueden tener una fina capa de restos fibrinoides que ocultan un infiltrado inflamatorio formado predominantemente por neutrófilos, bajo el cual el tejido de granulación está infiltrado con leucocitos mononucleares y una cicatriz fibrosa o colágena que forma la base de la úlcera (fig. 17-14*B*). Las paredes del vaso contenidas en la zona cicatricial están típicamente engrosadas y se trombosan en ocasiones. La hemorragia de los vasos dañados en la base de la úlcera puede causar una **hemorragia** potencialmente mortal. La cicatriz puede afectar a todo el grosor de la pared y frunce la mucosa circundante en pliegues que irradian hacia el exterior.

El tamaño y localización no permiten distinguir entre las úlceras benignas y malignas, aunque el aspecto macroscópico de las úlceras pépticas crónicas es prácticamente diagnóstico. **La transformación maligna de las úlceras pépticas es muy infrecuente** y las publicaciones sobre este proceso probablemente representen casos en los que una lesión que se consideraba que era una úlcera péptica crónica era en realidad un carcinoma ulcerado desde el principio.

Características clínicas. Las úlceras pépticas son lesiones crónicas y recidivantes con una morbilidad significativa. La mayoría de las úlceras pépticas llega a la consulta por *ardor epigástrico* o *dolor continuo,* aunque una fracción significativa se presenta con complicaciones como *anemia ferropénica, hemorragia o perforación* (tabla 17-4). El dolor tiende a presentarse entre 1 y 3 h después de las comidas durante el día, es peor por la noche (habitualmente entre las 23:00 y las 2:00 h) y se alivia con la ingestión de álcalis o alimentos. Las náuseas, vómitos, flatulencia, eructos y pérdida de peso significativa son otras manifestaciones posibles. En las úlceras penetrantes, el dolor se puede referir a la espalda, al cuadrante superior izquierdo o al tórax, donde se interpreta erróneamente como de origen cardíaco.

Los tratamientos actuales de la EUP pretenden erradicar el *H. pylori* y neutralizar el ácido gástrico, principalmente con un inhibidor de la bomba de protones. También es importante eliminar otros compuestos nocivos, como AINE, inhibidores selectivos de la COX-2 incluidos, que pueden interferir en la curación de la mucosa. Aunque las úlceras pépticas eran conocidas por sus recidivas, la tasa actual es inferior al 20% tras la erradicación eficaz de *H. pylori.*

Anteriormente se usaban varios abordajes quirúrgicos para tratar la EUP, incluidas la antrectomía para extirpar las células productoras de gastrina y la vagotomía para prevenir los efectos estimulantes del ácido mediados por el nervio vago. Sin embargo, el éxito de los inhibidores de la bomba de protones y la erradicación de *H. pylori* ha relegado la cirugía al tratamiento de las hemorragias y las úlceras pépticas perforadas.

Tabla 17-4 Complicaciones de la enfermedad ulcerosa péptica

Hemorragia
Se produce en el 15-20% de los pacientes Complicación más frecuente Puede ser mortal Responsable del 25% de las muertes por úlceras En ocasiones es la primera indicación de una úlcera
Perforación
Aparece hasta en el 5% de los pacientes Responsable de dos tercios de las muertes por úlceras Rara vez es la primera indicación de una úlcera
Obstrucción
Principalmente en úlceras crónicas Secundaria a edema o cicatrización Aparece en cerca del 2% de los pacientes Asociada con más frecuencia con úlceras del canal pilórico Puede aparecer en úlceras duodenales Causa dolor abdominal invalidante, con retortijones Rara vez provoca obstrucción total y vómitos irreductibles

CONCEPTOS CLAVE

Gastritis

- La **gastritis** es un proceso inflamatorio de la mucosa. Cuando no hay células inflamatorias o estas son escasas, se aplica el término **gastropatía.**
- El conjunto de la **gastritis aguda** abarca desde procesos asintomáticos hasta dolor epigástrico leve, náuseas y vómitos. Los factores causales son aquellos compuestos o enfermedades que interfieren en los mecanismos protectores de la mucosa gástrica.
- La gastritis aguda grave puede derivar en **úlcera gástrica aguda.**
- La causa más frecuente de gastritis crónica es la **infección por *H. pylori.*** Otras son los AINE y el alcohol.
- La **gastritis por *H. pylori*** afecta típicamente al antro y se asocia a un aumento de la producción de ácido gástrico. En etapas más avanzadas, puede resultar afectado el cuerpo, y la atrofia glandular resultante provoca en ocasiones una reducción discreta de la producción de ácido. La respuesta inmunitaria del anfitrión y ciertas características bacterianas determinan si la infección permanece confinada al antro o progresa a una **pangastritis.**
- **La gastritis por *H. pylori* induce tejido linfoide asociado a mucosas (MALT),** por lo que puede dar origen a linfomas de linfocitos B (MALTomas).
- La **gastritis autoinmunitaria** es la forma más frecuente de gastritis crónica no infecciosa. Se asocia a una atrofia de las glándulas oxínticas del cuerpo gástrico, que reduce la producción de ácido e induce hiperplasia de las células G antrales, aclorhidria y deficiencia de vitamina B_{12}. Es característica la presencia de anticuerpos frente a las células parietales y el factor intrínseco.
- La **metaplasia intestinal** aparece en ambas formas de gastritis crónica y es un factor de riesgo de adenocarcinoma gástrico.
- La **enfermedad ulcerosa péptica** suele ser secundaria a una gastritis crónica por *H. pylori* y la hiperclorhidria resultante. Las úlceras se desarrollan en el estómago o el duodeno, y habitualmente curan con la supresión de la producción de ácido gástrico y la erradicación de *H. pylori.*

Atrofia mucosa y metaplasia intestinal

La gastritis crónica de larga evolución que afecta al cuerpo y al fondo puede provocar, finalmente, una pérdida significativa de la masa de células parietales. La atrofia oxíntica se asocia a metaplasia intestinal, reconocida por la presencia de células caliciformes y aumenta de forma importante el riesgo de adenocarcinoma gástrico. El riesgo de adenocarcinoma es mayor en la gastritis autoinmunitaria, quizá porque la aclorhidria de la mucosa gástrica atrófica permite el sobrecrecimiento de las bacterias que producen nitrosaminas carcinógenas. La metaplasia intestinal también aparece en la gastritis crónica por *H. pylori* y puede regresar cuando desaparece el microorganismo.

Displasia

La gastritis crónica expone el epitelio al daño por radicales libres relacionados con la inflamación y a los factores que estimulan la proliferación. Con el tiempo, esta combinación de factores estresantes provoca la acumulación de alteraciones genéticas que dan lugar a un carcinoma. Las lesiones preinvasivas *in situ* se pueden reconocer histológicamente como displasia. Los ejes morfológicos de la displasia son las variaciones en el tamaño, la forma y la orientación del epitelio, así como una textura gruesa de la cromatina, hipercromasia y un aumento de tamaño del núcleo. La distinción entre displasia y cambios epiteliales regenerativos inducidos por la inflamación activa puede ser un problema para el anatomopatólogo, ya que el aumento de la proliferación epitelial y las figuras mitóticas pueden ser prominentes en ambos. No obstante, las células epiteliales reactivas maduran a medida que alcanzan la superficie de la mucosa, mientras que en las lesiones displásicas siguen siendo citológicamente inmaduras.

Gastritis quística

La gastritis quística es una proliferación epitelial reactiva exuberante asociada al atrapamiento de quistes revestidos por epitelio. Pueden encontrarse dentro de la submucosa (gastritis quística poliposa) o en las capas más profundas de la pared gástrica (gastritis quística profunda). Dada la asociación entre gastritis crónica y gastrectomía parcial, se supone que la gastritis quística está inducida por traumatismos, pero se desconocen las razones por las que se desarrollan quistes epiteliales dentro de las porciones más profundas de la pared gástrica. Los cambios epiteliales regenerativos pueden ser prominentes en el epitelio atrapado y, en consecuencia, la gastritis quística simula un adenocarcinoma infiltrante.

Gastropatías hipertróficas

Las gastropatías hipertróficas son enfermedades infrecuentes que se caracterizan por un aumento del aspecto «cerebriforme» gigante de las rugosidades debido a la hiperplasia epitelial sin inflamación. Como sería de esperar, las gastropatías hipertróficas están vinculadas a una liberación excesiva del factor de crecimiento. Dos ejemplos muy conocidos son la enfermedad de Ménétrier y el síndrome de Zollinger-Ellison, cuyas características morfológicas se comparan con las de otros trastornos gástricos proliferativos en la tabla 17-5.

Enfermedad de Ménétrier

La enfermedad de Ménétrier es un trastorno raro asociado a una secreción excesiva de factor de crecimiento transformante α (TGF-α). La enfermedad se caracteriza por la hiperplasia difusa del epitelio foveolar del cuerpo y fondo e hipoproteinemia debida a una enteropatía con pérdida de proteínas. Es habitual encontrar síntomas secundarios, como pérdida de peso, diarrea y edema periférico. Los síntomas y las características anatomopatológicas de la enfermedad de Ménétrier en los niños son similares a los encontrados en los adultos, pero la enfermedad pediátrica es normalmente autolimitada y a menudo aparece después de una infección respiratoria. El riesgo de adenocarcinoma gástrico aumenta en los adultos con enfermedad de Ménétrier.

MORFOLOGÍA

La enfermedad de Ménétrier se caracteriza por el aumento de tamaño irregular de los pliegues gástricos. Algunas áreas pueden tener un aspecto polipoideo. Los pliegues se presentan en el cuerpo y el fondo (fig. 17-15*A*), pero el antro está normalmente conservado. Histológicamente, la característica más habitual es la hiperplasia de las células mucosas foveolares. Las glándulas están elongadas, con aspecto en sacacorchos, y la dilatación quística es frecuente (fig. 17-15*B*). La inflamación es modesta, si bien algunos casos muestran una importante linfocitosis intraepitelial. Es típica una atrofia glandular, difusa o parcheada, evidente como hipoplasia de células parietales y principales.

Tabla 17-5 Gastropatías hipertróficas y pólipos gástricos

Parámetro	Enfermedad de Ménétrier (adultos)	Síndrome de Zollinger-Ellison	Pólipos inflamatorios e hiperplásicos	Gastritis quística	Pólipos de las glándulas fúndicas	Adenomas gástricos
Media de edad del paciente (años)	30-60	50	50-60	Variable	50	50-60
Localización	Cuerpo y fondo	Fondo	Antro > cuerpo	Cuerpo	Cuerpo y fondo	Antro > cuerpo
Tipo de células predominante	Mucosa	Parietal > mucosa, endocrina	Mucosa	Mucosa, recubrimiento quístico	Parietales y principales	Displásica, intestinal
Infiltrado inflamatorio	Escaso, linfocitos	Neutrófilos	Neutrófilos y linfocitos	Neutrófilos y linfocitos	Ninguno	Variable
Síntomas	Hipoproteinemia, pérdida de peso, diarrea	Úlceras pépticas	Similar a gastritis crónica	Similar a gastritis crónica	Ninguno, náuseas	Similar a gastritis crónica
Factores de riesgo	Ninguno	Neoplasia endocrina múltiple	Gastritis crónica, *H. pylori*	Traumatismo, cirugía previa	IBP, PAF	Gastritis crónica, atrofia, metaplasia intestinal
Asociación con adenocarcinoma	Sí	No	Ocasional	No	Solo los sindrómicos (PAF)	Frecuente

IBP, inhibidores de la bomba de protones; PAF, poliposis adenomatosa familiar.

El tratamiento de la enfermedad de Ménétrier es de soporte, con albúmina intravenosa y nutrición parenteral suplementaria. En los casos graves, puede realizarse una gastrectomía. Más recientemente se han observado resultados prometedores con fármacos que bloquean la activación del receptor del factor de crecimiento epidérmico mediada por TGF-α.

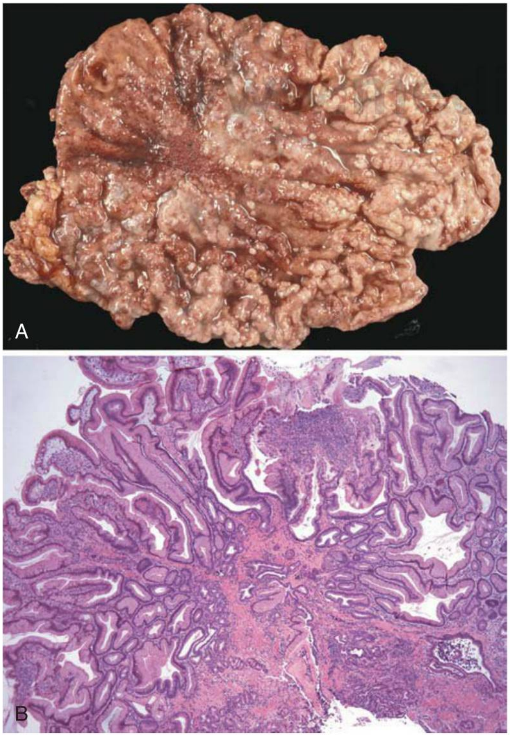


Figura 17-15 Enfermedad de Ménétrier. **A.** Importante aumento de los pliegues de las rugosidades. **B.** Hiperplasia foveolar con glándulas elongadas y focalmente dilatadas. (Por cortesía del Dr. M. Kay Washington, Vanderbilt University, Nahsville, Tenn.)

Síndrome de Zollinger-Ellison

El síndrome de Zollinger-Ellison se debe a tumores secretores de gastrina (gastrinomas). Estos se encuentran especialmente en el intestino delgado o el páncreas. Los pacientes acuden a consulta con úlceras duodenales o diarrea crónica. Dentro del estómago, la característica más notable es la duplicación del grosor de la mucosa oxíntica debido a un aumento de cinco veces del número de células parietales. La gastrina también induce la hiperplasia de las células mucosas del cuello, la hiperproducción de mucina y la proliferación de las células de la mucosa oxíntica. En algunos casos, esas células endocrinas pueden formar pequeños nódulos displásicos o, más raramente, un verdadero tumor carcinoide.

El tratamiento de los sujetos con síndrome de Zollinger-Ellison incluye el bloqueo de la hipersecreción de ácido, que se consigue en casi todos los pacientes con un inhibidor de la bomba de protones. La supresión de ácido permite la cicatrización de las úlceras pépticas y previene la perforación gástrica, permitiendo que el tratamiento se centre en el gastrinoma, que se convierte en el determinante principal de la supervivencia a largo plazo.

Aunque crecen lentamente, el 60-90% de los gastrinomas son malignos. Los tumores son esporádicos en el 75% de los casos y tienden a ser tumores solitarios que se pueden resecar quirúrgicamente. El 25% restante de los pacientes con gastrinomas tiene una neoplasia endocrina múltiple de tipo I (MEN-I) que, a menudo, presentan múltiples tumores o enfermedad metastásica y se pueden beneficiar del tratamiento con análogos de la somatostatina. La detección de los tumores mejora con una gammagrafía de los receptores de somatostatina y ecografía endoscópica.

Pólipos y tumores gástricos

Se identifican pólipos, nódulos o masas que se proyectan por encima del nivel de la mucosa circundante, hasta en el 5% de las endoscopias digestivas altas. Los pólipos aparecen como consecuencia de la hiperplasia, inflamación, ectopia o neopla-

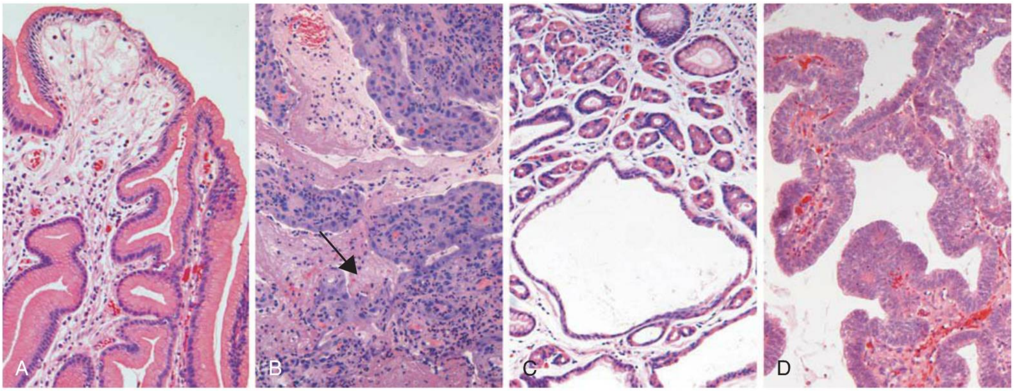


Figura 17-16 Pólipos gástricos. **A.** Pólipo hiperplásico que contiene glándulas foveolares en sacacorchos. **B.** Pólipo hiperplásico ulcerado *(flecha)*. **C.** Pólipo de las glándulas fúndicas compuesto por glándulas con dilataciones quísticas recubiertas por células parietales, principales y foveolares. **D.** Adenoma gástrico reconocido por la presencia de displasia epitelial.

sia de las células epiteliales o del estroma. Solo comentaremos los tipos más frecuentes de pólipos (el síndrome de Peutz-Jeghers y los pólipos juveniles se describen con los pólipos intestinales). Después se comenta la presentación de tumores gástricos, incluidos los adenocarcinomas, linfomas, tumores carcinoides y tumores del estroma gastrointestinal.

Pólipos inflamatorios e hiperplásicos

Hasta el 75% de todos los pólipos gástricos son pólipos inflamatorios o hiperplásicos. Puesto que la inflamación crónica causa el desarrollo de esos pólipos, su incidencia depende en parte de la prevalencia regional de infección por *H. pylori.* Estos pólipos son más frecuentes en los sujetos entre 50 y 60 años de edad, y se desarrollan normalmente asociados a gastritis crónica, que inicia la lesión, que provoca la hiperplasia reactiva y el crecimiento del pólipo. Entre las personas con gastritis por *H. pylori,* los pólipos pueden regresar después de la erradicación bacteriana. Dado que el riesgo de displasia se correlaciona con el tamaño, los pólipos mayores de 1,5 cm deben resecarse y estudiarse histológicamente.

MORFOLOGÍA

La mayoría de los pólipos inflamatorios o hiperplásicos son menores de 1 cm de diámetro y son frecuentemente múltiples, particularmente en sujetos con gastritis atrófica. Esos pólipos tienen forma ovoide y una superficie lisa, aunque son frecuentes las erosiones superficiales. Microscópicamente, los pólipos tienen glándulas foveolares irregulares, con dilataciones quísticas y elongadas (fig. 17-16*A*). La lámina propia es normalmente edematosa, con grados variables de inflamación aguda y crónica y posibles ulceraciones superficiales (fig. 17-16*B*).

Pólipos de las glándulas fúndicas

Los pólipos de las glándulas fúndicas aparecen esporádicamente y en sujetos con poliposis adenomatosa familiar (PAF). La prevalencia de los pólipos de las glándulas fúndicas ha aumentado mucho en los últimos años, como consecuencia del uso cada vez mayor del tratamiento con un inhibidor de la bomba de protones. Estos fármacos inhiben la producción de ácido, lo que aumenta la secreción de gastrina y, a esto su vez, el crecimiento de las glándulas oxínticas. Los pólipos de las glándulas fúndicas pueden ser asintomáticos o asociarse a náuseas, vómitos o dolor epigástrico.

MORFOLOGÍA

Los pólipos de las glándulas fúndicas aparecen en el cuerpo y fondo del estómago en forma de lesiones bien circunscritas con una superficie lisa. Pueden ser únicos o múltiples y están formados por glándulas irregulares con dilataciones quísticas revestidas por células parietales y principales aplanadas. La inflamación es normalmente ausente o mínima (fig. 17-16*C*). En los pólipos de las glándulas fúndicas asociados a PAF puede desarrollarse displasia o incluso cáncer, pero los pólipos esporádicos de estas glándulas no conllevan riesgo de cáncer.

Adenoma gástrico

Los adenomas gástricos representan hasta el 10% de todos los pólipos gástricos (v. tabla 17-5). Su incidencia aumenta progresivamente con la edad y existe una importante variación en la prevalencia entre las distintas poblaciones que es paralela a la incidencia de adenocarcinoma gástrico. Los pacientes tienen normalmente entre 50 y 60 años de edad, y afecta con una frecuencia tres veces mayor a los hombres que a las mujeres. Al igual que los pólipos glandulares del fondo, la incidencia de adenomas aumenta en los sujetos con PAF. *Igual que sucede en otras formas de displasia gástrica, los adenomas aparecen casi siempre sobre una base de gastritis crónica con atrofia y metaplasia intestinal.* El riesgo de adenocarcinoma en el adenoma gástrico está relacionado con el tamaño de la lesión y es particularmente elevado en las lesiones mayores de 2 cm de diámetro. En conjunto, se desarrolla un carcinoma hasta en el 30% de los adenomas gástricos.

MORFOLOGÍA

Los adenomas gástricos son lesiones solitarias menores de 2 cm de diámetro, localizados principalmente en el antro. La mayoría de los adenomas está compuesta por un epitelio cilíndrico de tipo intestinal que muestra varios grados de displasia (fig. 17-16*D*), la cual se puede

clasificar como de bajo o alto grado. Ambos grados consisten en aumento de tamaño, elongación, seudoestratificación e hipercromatismo de los núcleos de las células epiteliales con exceso de células epiteliales. La displasia de alto grado se caracteriza por una atipia citológica más intensa y arquitectura irregular incluida la gemación glandular y estructuras glandulares dentro de glándulas o cribiformes. Al igual que los intestinales, los adenomas gástricos son lesiones neoplásicas premalignas. No obstante, el riesgo de transformación en cáncer invasivo es mucho mayor en los adenomas gástricos.

Adenocarcinoma gástrico

El adenocarcinoma es el proceso maligno más frecuente del estómago y representa más del 90% de todos los cánceres gástricos. Como explicaremos detalladamente más adelante, el adenocarcinoma gástrico suele dividirse morfológicamente en tipo intestinal, que tiende a formar masas voluminosas, y tipo difuso, que infiltra la pared de forma difusa y la engruesa y que típicamente está compuesto por células en anillo de sello. Los síntomas iniciales de ambos tipos de adenocarcinoma gástrico se parecen a los de la gastritis crónica y la enfermedad ulcerosa péptica, como dispepsia, disfagia y náuseas. En consecuencia, esos tumores se descubren a menudo en estadios avanzados, cuando los síntomas como pérdida de peso, anorexia, saciedad precoz (fundamentalmente en los cánceres difusos), anemia y hemorragia son causa de una evaluación diagnóstica más profunda.

Epidemiología. La incidencia del cáncer gástrico varía con la zona geográfica. En Japón, Chile, Costa Rica y Europa del Este, la incidencia es hasta 20 veces mayor que en Norteamérica, norte de Europa, África y Sudeste asiático. Los programas de cribado en masa con endoscopia han tenido éxito en regiones en los que la incidencia es alta, como Japón, en donde el 35% de los casos que se detectan son un cáncer gástrico inicial, limitado a la mucosa y submucosa. Por desgracia, estos programas de cribado de masas no son rentables en regiones en las que la incidencia es baja, y cuando menos del 20% de los casos se detectan en una etapa inicial en Norteamérica y norte de Europa. A menudo ya se encuentran metástasis cuando se alcanza el diagnóstico. Las localizaciones más frecuentes son el ganglio linfático centinela supraclavicular (ganglio de Virchow), los ganglios linfáticos periumbilicales (nódulo de la hermana María José), ganglio linfático axilar izquierdo (ganglio irlandés), ovario (tumor de Krukenberg) o el fondo de saco de Douglas (signo de Blumer).

El cáncer gástrico es más frecuente en grupos de bajo nivel socioeconómico y en personas con atrofia mucosa multifocal y metaplasia intestinal. *La displasia y los adenomas gástricos son lesiones precursoras conocidas por su asociación con el adenocarcinoma gástrico.* La EUP no confiere un mayor riesgo de cáncer gástrico, pero los pacientes sometidos a una gastrectomía parcial por EUP tienen un riesgo ligeramente mayor de desarrollar cáncer en el muñón gástrico residual, posiblemente debido a hipoclorhidria, reflujo biliar y gastritis crónica.

En EE. UU. las tasas de cáncer gástrico cayeron en más del 85% durante el siglo XX. El adenocarcinoma de estómago fue la causa más frecuente de muerte por cáncer en EE. UU. en 1930 y sigue siendo la principal causa de muerte por cáncer en todo el mundo, pero ahora es responsable de menos del 2,5% de las muertes por cáncer en EE. UU. Se han descrito descensos similares de la incidencia en muchos otros países occidentales, lo que indica que el entorno y los factores alimentarios contribuyen al desarrollo de cáncer gástrico. De acuerdo con esta conclusión, los estudios de emigrantes procedentes de regiones de alto riesgo a otras de bajo riesgo demuestran que las tasas de cáncer gástrico en inmigrantes de segunda generación son similares a las observadas en su nuevo país de residencia.

La causa de la reducción global del cáncer gástrico se relaciona sobre todo con la menor prevalencia de H. pylori. Otro posible factor contribuyente es una reducción del consumo de carcinógenos dietéticos, como compuestos N-nitroso y benzo[*a*]pireno, porque ha disminuido el uso de sal y ahumados para preservar alimentos y la disponibilidad generalizada de refrigeración.

Aunque la incidencia global de adenocarcinoma gástrico está en descenso, el cáncer de cardias gástrico está en aumento, probablemente en relación con el esófago de Barrett y puede reflejar el aumento de la incidencia de ERGE crónica y obesidad. De acuerdo con esta supuesta patogenia común, los adenocarcinomas del esófago distal y los del cardias gástrico tienen una morfología, un comportamiento clínico y una respuesta al tratamiento similares.

Patogenia. Si bien la mayoría de los cánceres gástricos no son hereditarios, las mutaciones identificadas en el cáncer gástrico familiar han aportado información importante sobre los mecanismos de carcinogenia de los casos esporádicos. El cáncer gástrico familiar se asocia en gran medida a la presencia de mutaciones en línea germinal con pérdida de función del gen supresor de tumores *CDH1,* que codifica la proteína de adhesión celular cadherina E (explicada en el capítulo 7). Las mutaciones con pérdida de función de *CDH1* también aparecen en cerca del 50% de los tumores gástricos difusos esporádicos, y la expresión de cadherina E está enormemente disminuida en el resto, a menudo por hipermetilación y silenciamiento del promotor de *CDH1. Así pues, la pérdida de cadherina E es un paso clave en el desarrollo del cáncer gástrico difuso.* Las mutaciones de *CDH1* son también frecuentes en el carcinoma lobulillar de mama esporádico y familiar, que, al igual que el cáncer gástrico difuso (v. más adelante), tiende a infiltrar en forma de células individuales, y las personas con mutaciones de *BRCA2* tienen más riesgo de desarrollar cáncer gástrico difuso. En la mayoría de los cánceres gástricos esporádicos de tipo intestinal y difuso también se encuentran mutaciones de *TP53.*

A diferencia del cáncer gástrico difuso, los cánceres gástricos esporádicos de tipo intestinal se asocian a mutaciones que condicionan un aumento de la señalización a través de la vía Wnt. Entre estas hay mutaciones con pérdida de función del gen supresor de tumores de la poliposis cólica adenomatosa (APC) y mutaciones con ganancia de función del gen que codifica la β-catenina. También se han identificado mutaciones con pérdida de función y silenciamiento de otros genes supresores de tumores, como los implicados en las señales del TGF-β (TGF-βRII), regulación de la apoptosis (BAX), y control del ciclo celular (CDKN2A); todos ellos se describen con más detalle en el capítulo 7. Como cabría esperar, los pacientes con PAF, que tienen mutaciones de *APC* en la línea germinal, presentan un mayor riesgo de cáncer gástrico de tipo intestinal. Esto resulta especialmente evidente en Japón y otras áreas de alto riesgo, comparado con personas con PAF residentes en áreas de baja incidencia de cáncer gástrico. Así pues, el trasfondo genético de la persona y los factores ambientales influyen en el riesgo. Como se explicó en el apartado correspondiente a la gastritis por *H. pylori,* ciertas variantes genéticas de genes proinflamatorios y de la respuesta inmunitaria, incluidos los que codifican IL-1β, TNF, IL-10, IL-8 y receptor de tipo señuelo 4 (TLR4), se asocian con mayor riesgo de cáncer gástrico cuando se acompañan de infección por *H. pylori.* Por tanto, está claro que la inflamación crónica induce las neoplasias gástricas. El capítulo 7 presenta otras asociaciones entre inflamación crónica y cáncer.

MORFOLOGÍA

Los adenocarcinomas gástricos se clasifican según su localización y según la morfología macroscópica e histológica. La mayoría de los adenocarcinomas gástricos afectan al antro y la curvatura menor se afecta más a menudo que la mayor. **Los tumores gástricos con morfología intestinal** tienden a formar grandes masas tumorales (fig. 17-17*A*) formadas por las estructuras glandulares (fig. 17-18*A*), mientras que los cánceres con un **patrón de crecimiento infiltrante difuso** (fig. 17-17*B*) están formados más a menudo por células en anillo de sello (fig. 17-18*B*). Los adenocarcinomas de tipo intestinal pueden penetrar en la pared gástrica, pero, con más frecuencia, crecen siguiendo los frentes cohesivos amplios para formar una masa exofítica o un tumor ulcerado. Las células neoplásicas contienen vacuolas apicales de mucina y también puede verse abundante mucina en la luz glandular. Por el contrario, el cáncer gástrico difuso muestra células poco cohesivas, probablemente como resultado de la pérdida de cadherina E. Estas células no forman glándulas, pero contienen grandes vacuolas de mucina que expanden el citoplasma y empujan el núcleo hacia la periferia, lo que explica la morfología de células en anillo de sello. Infiltran la mucosa y la pared del estómago individualmente o en pequeños grupos, y pueden ser confundidas con células inflamatorias, como los macrófagos, cuando se analiza la muestra a bajo aumento. La mucina extracelular liberada en cualquier tipo de cáncer gástrico puede formar grandes lagos de mucina que disecan los planos de tejidos.

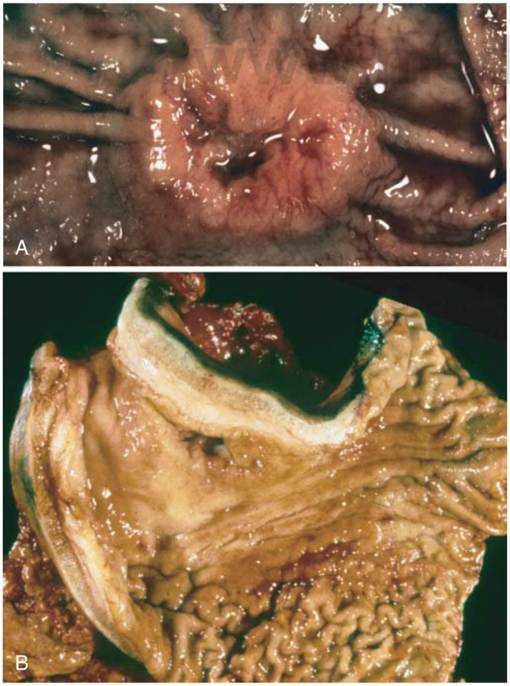


Figura 17-17 Adenocarcinoma gástrico. **A.** Adenocarcinoma de tipo intestinal formado por una masa elevada con bordes elevados y una ulceración central. Compárese con la úlcera péptica de la figura 17-14*A*. **B.** Linitis plástica. La pared gástrica está muy engrosada y los pliegues de las rugosidades se han perdido en parte.

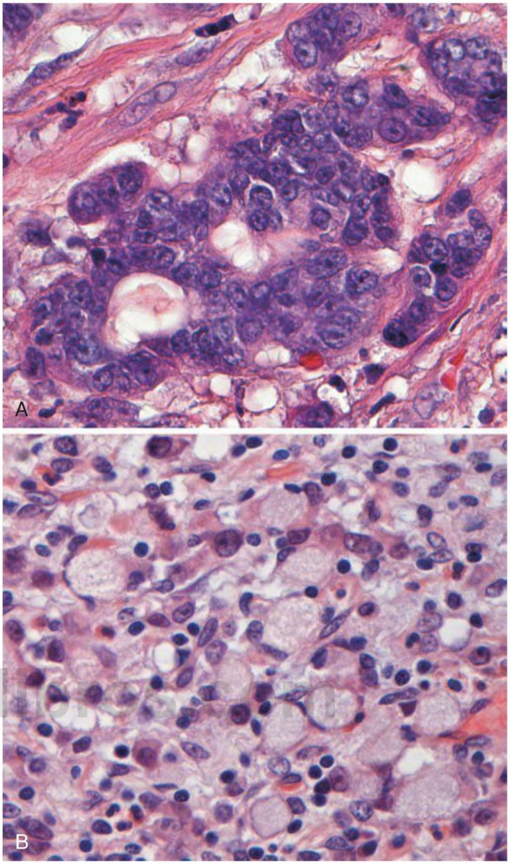


Figura 17-18 Adenocarcinoma gástrico. **A.** Adenocarcinoma de tipo intestinal compuesto por células cilíndricas formando glándulas que infiltran todo el estroma desmoplásico. **B.** Se pueden reconocer las células en anillo de sello por sus grandes vacuolas citoplásmicas de mucina desplazadas periféricamente y los núcleos con forma de semiluna.

Una masa puede ser difícil de apreciar en el cáncer gástrico difuso, pero esos tumores infiltrantes a menudo inducen una reacción **desmoplásica** que hace más rígida la pared gástrica y constituye una importante clave diagnóstica. Cuando existen grandes áreas de infiltrado, el aplanamiento difuso de las rugosidades y una pared rígida y engrosada confieren el aspecto en **bota de cuero** que se conoce como **linitis plástica** (v. fig. 17-17*B*).

Características clínicas. **El cáncer gástrico de tipo intestinal predomina en áreas de alto riesgo y evoluciona a partir de lesiones precursoras como la displasia plana y los adenomas.** La edad media de presentación es de 55 años y la relación hombres:mujeres es de 2:1. Por el contrario, la incidencia del cáncer gástrico difuso es relativamente uniforme en los distintos países, sin que se hayan identificado lesiones precursoras y apareciendo la enfermedad con frecuencias similares en hombres y mujeres. Es notorio que el importante descenso de la incidencia del cáncer gástrico se refiera úni-

camente al tipo intestinal, que se asocia más estrechamente con la gastritis atrófica y la metaplasia intestinal. Como resultado, la incidencia de cáncer gástrico de tipo difuso, previamente baja, es ahora similar a la del cáncer gástrico de tipo intestinal.

La profundidad de la invasión y la extensión de las metástasis ganglionares y a distancia en el momento del diagnóstico siguen siendo los indicadores pronósticos más potentes para el cáncer gástrico. La invasión local del duodeno, páncreas y retroperitoneo es frecuente. En tales casos, el esfuerzo terapéutico se centra en la quimioterapia o radioterapia y el tratamiento paliativo. No obstante, cuando sea posible la resección quirúrgica sigue siendo el tratamiento preferido para el adenocarcinoma gástrico. Con la resección quirúrgica, la tasa de supervivencia a 5 años del cáncer gástrico inicial puede ser mayor del 90%, aunque haya metástasis ganglionares. Por el contrario, la tasa de supervivencia a 5 años del cáncer gástrico avanzado sigue siendo menor del 20%. Debido al estadio avanzado en que se descubren la mayoría de los cánceres gástricos en EE. UU., la supervivencia global a 5 años es menor del 30%.

Linfoma

Aunque los linfomas extraganglionares pueden aparecer prácticamente en cualquier tejido, son más frecuentes en el tubo digestivo, en particular en el estómago. En los receptores de un trasplante alogénico de células troncales hematopoyéticas y de un trasplante de órganos, el intestino es también la localización más frecuente de los trastornos linfoproliferativos de linfocitos B positivos para virus de Epstein-Barr. Esta localización preferente es más probable porque los defectos funcionales de los linfocitos T causados por los fármacos inmunodepresores orales (p. ej., ciclosporina) son mayores en los lugares intestinales de la absorción del fármaco. Casi el 5% de todos los procesos malignos gástricos son linfomas primarios, siendo los más frecuentes los linfomas de linfocitos B extraganglionares de la zona marginal e indolentes. *En el intestino, esos tumores se conocen como linfomas del tejido linfoide asociado a la mucosa (MALT, por sus siglas en inglés) o MALTomas.* Este y otros linfomas del intestino se comentan en el capítulo 13.

Patogenia. Los linfomas extraganglionares de linfocitos B de la zona marginal aparecen en lugares de inflamación crónica. Por ejemplo, en el tubo digestivo se originan en lugares de un tejido MALT preexistente, como las placas de Peyer del intestino delgado, pero sobre todo en el seno de tejidos que normalmente carecen de tejido linfoide organizado. *En el estómago, el MALT es inducido, típicamente como consecuencia de una gastritis crónica.* La infección por *H. pylori* es el inductor más frecuente en el estómago y, por tanto, se encuentra asociado a la mayoría de los casos de MALToma gástrico. Hay que destacar que la erradicación de *H. pylori* se sigue de remisiones duraderas con tasas de recidiva bajas en la mayoría de los pacientes con MALToma.

Las tres translocaciones asociadas con el MALToma gástrico son t(11;18)(q21;q21) y, menos frecuentes, t(1;14)(p22;q32) y t(14;18)(q32;q21). La translocación t(11;18)(q21;q21) combina el gen 2 inhibidor de la apoptosis *(API2)* en el cromosoma 11 con el «linfoma MALT mutado», o gen *MLT,* en el cromosoma 18. De esta forma, se crea un gen de fusión *API2-MLT* que codifica una proteína de fusión API2-MLT. Las translocaciones t(14;18)(q32;q21) y t(1;14)(p22;q32) causan un aumento de la expresión de las proteínas MALT1 y BCL-10 intactas, respectivamente.

Cada una de las tres translocaciones tiene el mismo efecto neto, la activación constitutiva del factor NF-κB, un factor de transcripción que favorece el crecimiento y supervivencia de los linfocitos B. La activación del factor NF-κB dependiente del antígeno en los linfocitos B y T normales requiere la presencia de BCL-10 y MLT, que actúan juntos en una ruta descendente de receptores de antígenos para linfocitos B y T. Así, en los MALTomas que carecen de esas translocaciones, la inflamación causada por *H. pylori* activa el factor NF-κB a través de la vía MLT/BCL-10. La eliminación de este estímulo podría explicar la respuesta de estos tumores a la erradicación de *H. pylori.* Por el contrario, en aquellos tumores que contienen translocaciones que afectan a *MLT* o *BCL10,* el NF-κB es constitutivamente activo y el tratamiento contra *H. pylori* resulta ineficaz. Otras características del tumor, como invasión hasta la muscular propia o más profundamente y afectación de ganglios linfáticos, también se correlacionan con la ausencia de remisiones inducidas por la erradicación de *H. pylori.*

Al igual que sucede en otros linfomas de escasa malignidad los MALTomas pueden transformarse en tumores más agresivos histológicamente idénticos a los linfomas difusos de linfocitos B grandes. Esto suele asociarse con modificaciones genéticas adicionales, por ejemplo, inactivación de los genes supresores de tumores que codifican p53 y p16. Como cabría esperar, los MALTomas que han sufrido esa transformación no responden a la erradicación de *H. pylori.*

MORFOLOGÍA

Histológicamente, el MALToma gástrico adopta la forma de un infiltrado linfocítico denso en la lámina propia (fig. 17-19*A*). Típicamente, los linfocitos neoplásicos infiltran focalmente las glándulas gástricas para crear las **lesiones linfoepiteliales diagnósticas** (v. fig. 17-19*A*, detalle). Pueden verse folículos de linfocitos B de aspecto reactivo y en el 40% de los tumores se observa la diferenciación plasmocítica. En otras localizaciones, los linfomas digestivos pueden diseminarse en forma de nódulos pequeños bien definidos (fig. 17-19*B*) o infiltrar difusamente la pared (fig. 17-19*C*).

Como otros tumores de linfocitos B maduros, los MALTomas expresan los marcadores CD19 y CD20 de los linfocitos B pero no expresan CD5 y CD10 y son positivos a CD43 en el 25% de los casos, una característica infrecuente que puede ser útil para el diagnóstico. En los casos que carecen de lesiones linfoepiteliales se puede demostrar la monoclonalidad mediante la expresión restringida de las cadenas ligeras de inmunoglobulinas κ o λ, o mediante la detección molecular de los reordenamientos de IgH clonal. El análisis molecular se usa cada vez con mayor frecuencia para identificar tumores con translocaciones que predicen la resistencia al tratamiento.

Características clínicas. Los síntomas de presentación más frecuentes son dispepsia y dolor epigástrico. También se observa hematemesis, melena y síntomas constitucionales, como pérdida de peso. Como los MALTomas gástricos y la gastritis por *H. pylori* coexisten a menudo y tienen síntomas clínicos y aspectos endoscópicos que se superponen, pueden aparecer dificultades diagnósticas, en particular en las muestras de biopsia pequeñas.

Tumor carcinoide

Los tumores carcinoides surgen a partir de los elementos del sistema endocrino difuso y en la actualidad se denominan apropiadamente *tumores neuroendocrinos bien diferenciados.* El término carcinoide o «similar al carcinoma» se aplicó a esta patología porque estos tumores tienden a tener una evolución clínica más

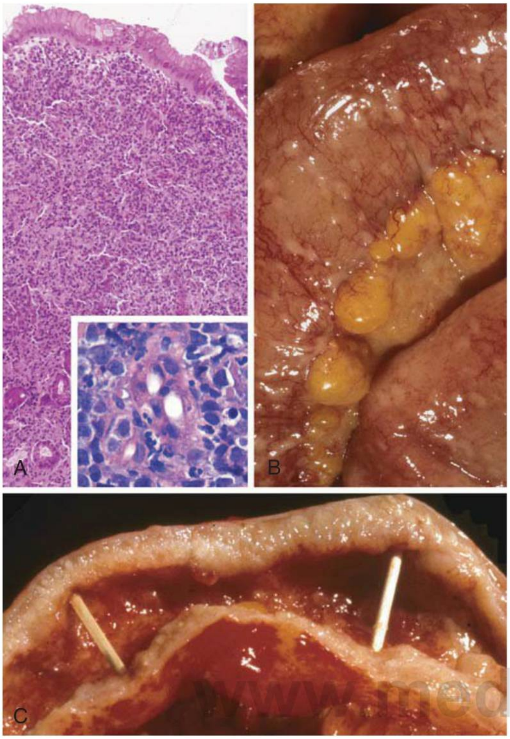


Figura 17-19 Linfoma. **A.** Linfoma MALT gástrico que reemplaza gran parte del epitelio gástrico. En el detalle se muestran lesiones linfoepiteliales con linfocitos neoplásicos rodeando e infiltrando glándulas gástricas. **B.** Linfoma diseminado dentro del intestino delgado con numerosos nódulos serosos pequeños. **C.** Linfoma de linfocitos B grandes que infiltran la pared del intestino delgado y producen un engrosamiento difuso.

indolente que los carcinomas digestivos. La mayoría de ellos se encuentran en el tubo digestivo, y más del 40%, en el intestino delgado (tabla 17-6). El árbol traqueobronquial y los pulmones son las siguientes localizaciones más frecuentes. Los tumores carcinoides gástricos pueden asociarse a una hiperplasia de células endocrinas, gastritis atrófica crónica autoinmunitaria y síndrome MEN-I y de Zollinger-Ellison. Además de la gastritis atrófica crónica autoinmunitaria, como se explicó anteriormente, la hiperplasia de células endocrinas gástricas se ha relacionado con el tratamiento con inhibidores de la bomba de protones, pero el riesgo de progresión a una neoplasia neuroendocrina en estos casos es extremadamente bajo.

MORFOLOGÍA

Macroscópicamente, los carcinoides son masas intramurales o submucosas que crean pequeñas lesiones polipoideas (fig. 17-20*A*). En el estómago aparecen típicamente en la mucosa oxíntica. En todas las regiones digestivas, la mucosa suprayacente puede estar intacta o ulcerada, y en los intestinos los tumores pueden invadir en profundidad hasta llegar al mesenterio. Los carcinoides tienden a mostrar un color amarillo o pardo y son muy firmes, como consecuencia de una intensa reacción desmoplásica, lo que puede causar el acodamiento y obstrucción del intestino. Histológicamente, los tumores carcinoides están formados por islotes, trabéculas, hileras, glándulas o láminas de células uniformes con un citoplasma granular rosa escaso y un núcleo de cromatina moteada, redondo u ovalado (fig. 17-20). En la mayoría de los tumores existe un pleomorfismo mínimo, pero en casos raros se aprecia anaplasia, actividad mitótica y necrosis. Las tinciones inmunohistoquímicas son típicamente positivas para marcadores de gránulos endocrinos, como sinaptofisina y cromogranina A.

Características clínicas. La incidencia máxima de tumores carcinoides se observa en la sexta década, pero pueden aparecer a cualquier edad. Los síntomas dependen de las hormonas producidas. Por ejemplo, *los tumores que producen gastrina pueden causar el síndrome de Zollinger-Ellison, mientras que los tumores ileales causan síndrome carcinoide,* que se caracteriza por enroje-

Tabla 17-6 Características de los tumores carcinoides digestivos

Característica	Esófago	Estómago	Duodeno proximal	Yeyuno e íleon	Apéndice	Colorrectal
Porcentaje de los carcinoides digestivos	< 1%	< 10%	< 10%	> 40%	< 25%	> 25%
Edad media del paciente (años)	Raro	55	50	65	Cualquiera	60
Localización	Distal	Cuerpo y fondo	Tercio proximal, alrededor de la ampolla	Cualquiera	Punta	Recto > ciego
Tamaño	Pocos datos	1-2 cm, múltiple; > 2 cm, solitario	0,5-2 cm	< 3,5 cm	0,2-1 cm	> 5 cm (ciego); < 1 cm (recto)
Producto(s) secretor(es)	Pocos datos	Histamina, somatostatina, serotonina	Gastrina, serotonina, colecistocinina	Serotonina, sustancia P, polipéptido YY	Serotonina, polipéptido YY	Serotonina, polipéptido YY
Síntomas	Disfagia, pérdida de peso, reflujo	Gastritis, úlcera, casual	Úlcera péptica, obstrucción biliar, dolor abdominal	Asintomático, obstrucción, enfermedad metastásica	Asintomático, casual	Dolor abdominal, pérdida de peso, casual
Comportamiento	Pocos datos	Variable	Variable	Agresivo	Benigno	Variable
Asociaciones con enfermedades	Ninguna	Gastritis atrófica, MEN-I	Síndrome de Zollinger-Ellison, NF-1, esporádica	Ninguna	Ninguna	Ninguna

MEN-I, neoplasia endocrina múltiple de tipo I; NF-1, neurofibromatosis de tipo 1.

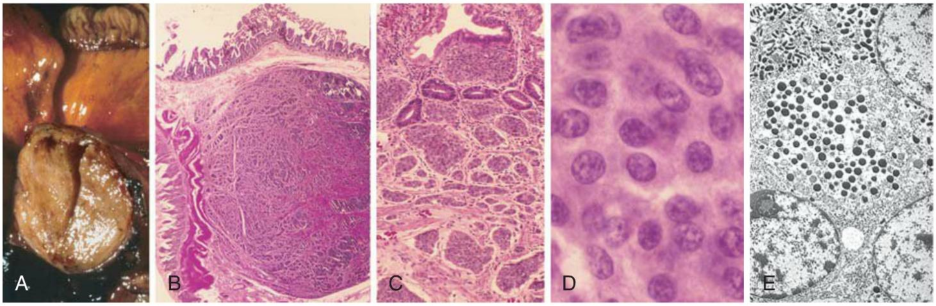


Figura 17-20 Tumor carcinoide digestivo (carcinoma neuroendocrino). **A.** Corte macroscópico de un nódulo tumoral submucoso. **B.** Microscópicamente, el nódulo está formado por células tumorales incrustadas en el tejido fibroso denso. **C.** En otras áreas, el tumor se ha diseminado extensamente dentro de los canales linfáticos de la mucosa. **D.** La imagen de gran aumento muestra la citología anodina de los tumores carcinoides. La textura de cromatina, con aglomeraciones finas y gruesas, se describe a menudo como un patrón en «sal y pimienta». A pesar de su aspecto inocuo, los carcinoides pueden ser clínicamente agresivos. **E.** El microscopio electrónico muestra gránulos neurosecretores en el citoplasma denso central.

cimiento cutáneo, sudoración, broncoespasmo, dolor cólico abdominal, diarrea y fibrosis valvular cardíaca derecha. El *síndrome carcinoide* aparece en menos del 10% de los pacientes y se debe a sustancias vasoactivas segregadas por el tumor hacia la circulación sistémica. Cuando los tumores están confinados en el intestino, las sustancias vasoactivas liberadas se metabolizan a formas inactivas en el hígado, un efecto de «primer paso» similar al que sufren los fármacos orales. Este puede ser superado por una gran carga tumoral o, con más frecuencia, cuando los tumores secretan hormonas a la circulación venosa no portal. Por estos motivos, el síndrome carcinoide se asocia de forma frecuente a metástasis hepáticas, ya que los productos bioactivos se liberan directamente a la circulación sistémica.

El factor pronóstico más importante de los tumores carcinoides digestivos es su localización.

- Los *tumores carcinoides del intestino embrionario proximal,* que se encuentran en el estómago, duodeno proximal al ligamento de Treitz y esófago, raramente metastatizan y se curan normalmente mediante resección. Esto es particularmente cierto en los tumores carcinoides gástricos asociados a gastritis atrófica, mientras que los tumores carcinoides gástricos sin factores predisponentes son más agresivos.
- Los *tumores carcinoides del intestino embrionario medio* surgen en el yeyuno e íleon y son múltiples a menudo y tienden a ser agresivos. En esos tumores, una mayor profundidad de la invasión local, el aumento del tamaño y la presencia de necrosis y mitosis se asocian a una peor evolución.
- Los *carcinoides del intestino embrionario distal* surgen en el apéndice y zona colorrectal y se descubren accidentalmente. Los situados en el apéndice aparecen a cualquier edad y se localizan en la punta. Esos tumores raramente miden más de 2 cm de diámetro y siempre son benignos. Los tumores carcinoides del recto tienden a producir hormonas polipeptídicas y, cuando son sintomáticos, se presentan con dolor abdominal y pérdida de peso. Como por lo general se descubren cuando su tamaño es pequeño, las metástasis de los tumores carcinoides rectales son infrecuentes.

Tumor del estroma gastrointestinal

En el estómago puede aparecer una amplia variedad de neoplasias mesenquimatosas. Muchas de ellas reciben el nombre según el tipo de célula a la que más se parecen, por ejemplo, los tumores musculares lisos se llaman *leiomiomas* o *leiomiosarcomas,* los tumores de la vaina nerviosa se denominan *schwannomas* y los que se parecen a los glomos del lecho ungueal y otras localizaciones se denomina *tumores glómicos.* Todos ellos son poco frecuentes y se comentan con mayor detalle en el capítulo 26. **El *tumor del estroma gastrointestinal* (GIST) es el tumor mesenquimatoso más frecuente del abdomen,** con una incidencia anual de 11 a 20 casos por millón de personas. Más de la mitad de estos tumores aparece en el estómago. El término «estromal» refleja la confusión histórica acerca del origen de este tumor, que actualmente se plantea en las células intersticiales de Cajal, o células marcapaso, de la muscular propia digestiva.

Epidemiología. En el 10-30% de los estómagos resecados se encuentran proliferaciones microscópicas, clínicamente silentes, que podrían representar precursores de GIST. Tienen un índice mitótico bajo y carecen de polimorfismo y otras características indicativas de malignidad. Se calcula que el riesgo de que estas proliferaciones benignas se transformen en GIST es de 1/2.000.

La incidencia máxima de edad a la que se detectan los GIST clínicamente evidentes está en torno a los 60 años; menos del 10% aparece en personas menores de 40. Entre los infrecuentes GIST de los niños, algunos están relacionados con la *tríada de Carney,* un síndrome no hereditario, de etiología desconocida que se ve principalmente en mujeres jóvenes y que incluye un GIST gástrico, un paraganglioma y un condroma pulmonar. También se observa una mayor incidencia de GIST en sujetos con neurofibromatosis de tipo 1.

Patogenia. **Cerca del 75-80% de todos los GIST tienen mutaciones oncógenas con ganancia de función en el receptor de tirosina cinasa KIT.** Aproximadamente el 8% de los GIST presentan mutaciones que activan un receptor tirosina cinasa estrechamente relacionado, el receptor α del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFRA). Por motivos desconocidos, los GIST con mutaciones del PDGFRA están sobrerrepresentados en el estómago. Las mutaciones de los genes *KIT* y *PDGFRA* son mutuamente excluyentes, reflejo de sus actividades en la misma vía de transducción de señales. Se encuentran mutaciones en la línea germinal de estos mismos genes en los escasísimos GIST familiares: estos pacientes desarrollan múltiples GIST, y es posible que también presenten hiperplasia difusa de las células de Cajal. Las mutaciones esporádicas y de la línea germinal derivan en receptores tiro-

sina cinasas KIT o PDGFRA constitucionalmente activos, y producen señales intracelulares que promueven la proliferación y supervivencia de las células tumorales (v. capítulo 7). Algunos GIST sin *KIT* o *PDGFRA* mutados tienen en cambio mutaciones en otros genes que participan en estas vías (*NF1, BRAF, HRAS* o *NRAS*). Sin embargo, son más frecuentes las mutaciones en genes que codifican componentes del complejo succinato deshidrogenasa (SDH) mitocondrial *(SDHA, SDHB, SDHC, SDHD).* Estas mutaciones, que causan pérdida de función de SDH, a menudo se heredan en la línea germinal y confieren un mayor riesgo de GIST y paragangliomas (*síndrome de Carney-Stratakis,* no hay que confundirlo con la tríada de Carney); en el tumor, la segunda copia del gen afectado está mutada o perdida. No están claros los mecanismos por los cuales las mutaciones de SDH conducen al GIST; una hipótesis es que la acumulación de succinato provoca la desregulación del factor 1α inducible por hipoxia (HIF-1α), lo que da lugar a un aumento de la transcripción de los genes del factor de crecimiento endotelial vascular *(VEGF)* y el factor 1 de crecimiento insulínico *(IGF1R)*.

La mutación de KIT o PDGFRA es un proceso temprano en los GIST esporádicos, y se detecta incluso en lesiones de tan solo 3 mm. Por tanto, las mutaciones de *KIT* o *PDGFRA*, por sí solas, no son suficientes para la génesis del tumor. Los cambios asociados a la progresión a GIST franco no están bien definidos, pero la pérdida o deleción parcial de los cromosomas 14 y 22 es frecuente, y también hay ganancias y pérdidas en otros cromosomas. En concreto, la deleción de 9p da lugar a la pérdida del regulador del ciclo celular *CDKN2A,* un supresor de tumores implicado en muchos cánceres. Además de relacionarse potencialmente con la progresión, un mayor número de alteraciones cromosómicas se correlaciona con mal pronóstico.

MORFOLOGÍA

Los GIST gástricos primarios pueden ser bastante grandes, hasta de 30 cm de diámetro. Normalmente forman masas carnosas solitarias y bien delimitadas (fig. 17-21*A*) cubiertas por una mucosa ulcerada o intacta (fig. 17-21*B*), pero también pueden proyectarse hacia el exterior por la serosa. La superficie de corte muestra una imagen en espiral. Las metástasis adoptan la forma de múltiples nódulos serosos a través de la cavidad peritoneal o de uno o más nódulos en el hígado. La diseminación fuera del abdomen es infrecuente, pero puede ocurrir. Los GIST formados por células finas y elongadas se clasifican como de **células fusiformes** (fig. 17-21*C*), mientras que los tumores dominados por células de aspecto epitelial se denominan **epitelioides;** también pueden verse mezclas de ambos tipos de patrones. El marcador diagnóstico más útil es c-KIT o CD117, detectable en las células de Cajal y en el 95% de los GIST gástricos mediante tinciones inmunohistoquímicas.

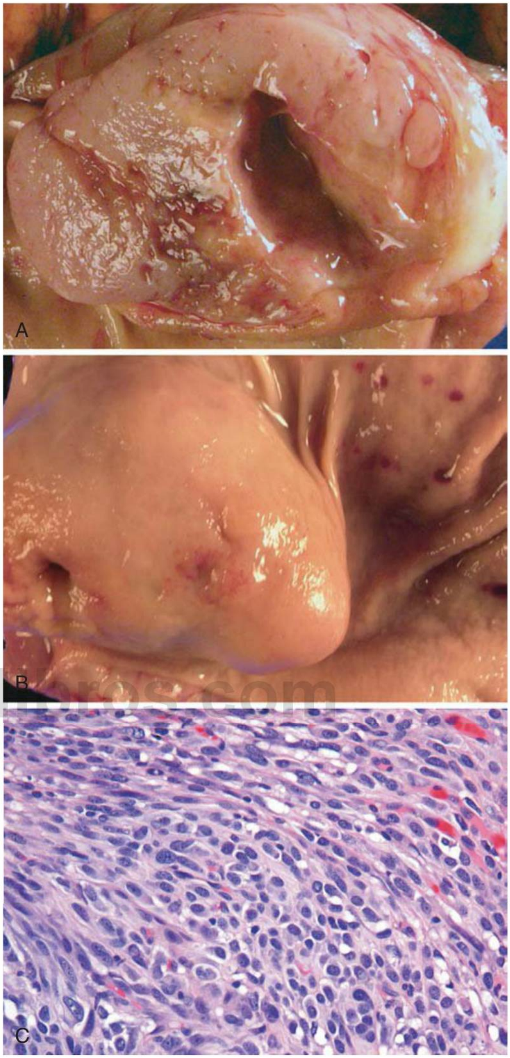


Figura 17-21 Tumor del estroma gastrointestinal. **A.** Corte transversal de una textura en espiral evidente dentro de un tumor carnoso blanco. **B.** La masa está cubierta por mucosa intacta. **C.** Histológicamente, el tumor está formado principalmente por haces o fascículos de células tumorales fusiformes. (Por cortesía del Dr. Christopher Weber, The University of Chicago, Chicago, Ill.)

Características clínicas. Los síntomas de los GIST en su presentación pueden estar relacionados con efectos de masa. La ulceración mucosa puede causar pérdidas de sangre y aproximadamente la mitad de los sujetos afectados acude con anemia o síntomas relacionados. Los tumores GIST también pueden ser un hallazgo casual durante un estudio radiológico, una endoscopia o una cirugía abdominal realizados por otras razones. La resección quirúrgica completa es el tratamiento primario de los GIST gástricos localizados. El pronóstico se correlaciona con el tamaño del tumor, el índice mitótico y la localización, y los GIST gástricos son algo menos agresivos que los que surgen en el intestino delgado. Las recidivas o las metástasis son raras en los GIST gástricos menores de 5 cm, pero son frecuentes en los tumores mayores de 10 cm con actividad mitótica. Muchos tumores pertenecen a una categoría intermedia, en la que no es posible predecir con certeza el potencial maligno de la lesión basándose exclusivamente en su histología.

El fenotipo molecular es una consideración importante en el tratamiento de los pacientes con GIST no resecables, recidivantes o metastásicos. Los tumores con mutaciones de *KIT* o *PDGFRA* responden con frecuencia al imatinib, inhibidor de la tirosina cinasa. Por el contrario, los tumores sin estas mutaciones suelen ser resistentes. Además, mutaciones específicas de *KIT* o *PDGFRA* se asocian a distinta sensibilidad a los fármacos. En los pacientes tratados, el desarrollo de resistencia al

imatinib es frecuente. Esta se debe a mutaciones secundarias de *KIT* o *PDGFRA*. Los tumores con mutaciones secundarias pueden responder a otros inhibidores de la tirosina cinasa, así como a tratamientos experimentales dirigidos a otras vías.

CONCEPTOS CLAVE

Proliferaciones neoplásicas y no neoplásicas del estómago

- La **enfermedad de Ménétrier** es un trastorno infrecuente causado por una secreción excesiva de factor de crecimiento transformante α (TGF-α) y caracterizado por hiperplasia foveolar difusa y enteropatía con pérdida de proteínas.
- El **síndrome de Zollinger-Ellison** está causado por tumores secretores de gastrina que provocan hiperplasia de células parietales e hipersecreción de ácido; el 60-90% de los gastrinomas son malignos.
- La mayoría de los pólipos gástricos son **pólipos inflamatorios o hiperplásicos,** lesiones reactivas asociadas a gastritis crónica.
- Los **pólipos de las glándulas fúndicas** aparecen de forma esporádica, con más frecuencia a consecuencia del tratamiento con inhibidores de la bomba de protones, y en pacientes con poliposis adenomatosa familiar (PAF).
- Los **adenomas gástricos** se desarrollan sobre una base de gastritis crónica y se asocian especialmente a metaplasia intestinal y atrofia de la mucosa (glandular). El adenocarcinoma es frecuente en los adenomas gástricos, que por este motivo requieren un tratamiento más agresivo que los adenomas de colon.
- La incidencia de **adenocarcinoma gástrico** varía enormemente según la región geográfica. Los tumores individuales se clasifican según su localización, imagen macroscópica e histología. Los tumores gástricos con **histología intestinal tienden a formar tumores voluminosos** y pueden estar ulcerados, mientras que aquellos compuestos por **células en anillo de sello muestran típicamente un patrón de crecimiento infiltrante difuso** que en ocasiones engrosa la pared gástrica sin formar masas definidas. Los adenocarcinomas de estómago están relacionados con la gastritis crónica inducida por *H. pylori.*
- Los **linfomas gástricos primarios** derivan, sobre todo, del tejido linfoide asociado a mucosas (MALT), cuyo desarrollo está inducido por gastritis crónica, con más frecuencia producida por *H. pylori.*
- Los **tumores carcinoides** (tumores neuroendocrinos bien diferenciados) se originan en los componentes difusos del sistema endocrino y son más frecuentes en el tubo digestivo, especialmente en el intestino delgado. El pronóstico depende de la localización; los tumores del intestino delgado suelen ser los más agresivos, mientras que los del apéndice son típicamente benignos.
- El **tumor del estroma gastrointestinal (GIST)** es un tumor mesenquimatoso más frecuente del abdomen, aparece con más frecuencia en el estómago, y está relacionado con células marcapaso benignas (o células intersticiales de Cajal). Los tumores tienen, por lo general, mutaciones activadoras en las tirosina cinasas KIT o PDGFRA y responden a inhibidores de cinasas específicos.

INTESTINO DELGADO Y COLON

El intestino delgado y el colon corresponden a la mayor parte del tubo digestivo y son origen de una gran variedad de enfermedades. Algunas de ellas están relacionadas con el transporte de agua y nutrientes. La perturbación de esos procesos puede causar malabsorción y diarrea. Los intestinos son también el territorio más importante en el que el sistema inmunitario establece contacto con una serie de antígenos diversos presentes en los alimentos y con los microbios intestinales. De hecho, el número de bacterias intestinales supera en unas 10 veces al de células eucariotas de nuestro cuerpo. Por este motivo no resulta sorprendente que el intestino delgado y el colon estén afectados con frecuencia por procesos infecciosos e inflamatorios. Por último, el colon es la localización más frecuente de las neoplasias digestivas en poblaciones occidentales.

Obstrucción intestinal

La obstrucción del tubo digestivo puede producirse a cualquier nivel, pero el intestino delgado es el más afectado por su luz relativamente estrecha. En conjunto, las *hernias,* las *adherencias intestinales,* la *intususcepción y* el *vólvulo* son la causa del 80% de las obstrucciones mecánicas (fig. 17-22), mientras que los tumores, los infartos y otras causas de estenosis (p. ej., enfermedad de Crohn) son responsables de otro 10-15%. **Las manifestaciones clínicas de la obstrucción intestinal consisten en dolor y distensión abdominal, vómitos y estreñimiento.** La intervención quirúrgica suele ser necesaria en casos de obstrucción mecánica o infarto intestinal.

Hernias

Cualquier debilidad o defecto de la pared abdominal permite la protrusión de un saco de peritoneo recubierto de serosa que se denomina saco herniario. Las hernias adquiridas aparecen típicamente en localizaciones anteriores, a través del canal inguinal y femoral, ombligo o en puntos de cicatrices quirúrgicas, y son frecuentes: aparecen hasta en el 5% de la población. *Las hernias son la primera causa de obstrucción intestinal en todo el mundo* y la tercera causa en EE. UU. La obstrucción suele producirse por protrusión de vísceras (hernia externa) y se asocia más a menudo a las hernias inguinales, que suelen tener orificios estrechos y grandes sacos herniarios. Normalmente, las asas de intestino delgado son las afectadas, pero puede haber protrusiones del epiplón o del intestino grueso, que también pueden quedar atrapadas. La presión en el cuello de la bolsa puede alterar el drenaje venoso de las vísceras atrapadas. La estasis y el edema resultantes aumentan la masa del asa herniaria, con el consiguiente atrapamiento permanente (incarceración), y, con el tiempo, se produce un compromiso arterial y venoso (estrangulación) e infarto (fig. 17-23*A*).

Adherencias

Los procedimientos quirúrgicos, la infección u otras causas de inflamación peritoneal, como la endometriosis, pueden provocar el desarrollo de adherencias entre los segmentos intestinales, la pared abdominal y la zona quirúrgica. Estos puentes fibrosos crean asas cerradas a través de las cuales pueden

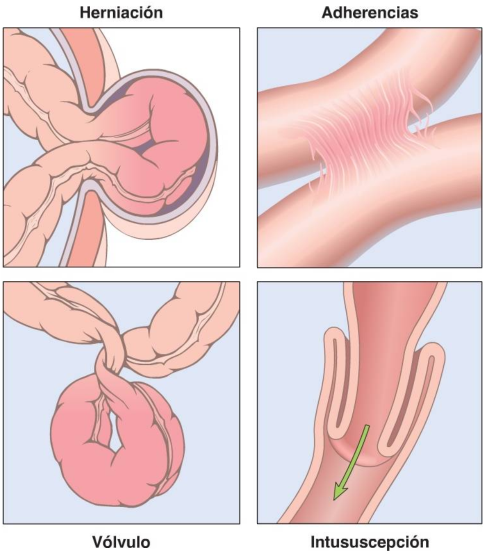


Figura 17-22 Obstrucción intestinal. Las cuatro causas principales de obstrucción intestinal son: 1) herniación de un segmento en las regiones umbilical o inguinal; 2) adherencias entre asas intestinales; 3) vólvulo, y 4) intususcepción.

deslizarse otras vísceras y quedar atrapadas, provocando una herniación interna cuyas secuelas, incluidas la obstrucción y la estrangulación, son muy similares a las de las hernias externas; *las adherencias son la primera causa de obstrucción intestinal en EE. UU.* Las adherencias fibrosas son en su mayoría adquiridas, aunque unas pocas pueden ser congénitas. Por tanto, hay que pensar en una herniación interna incluso en ausencia de antecedentes de peritonitis o cirugía.

Vólvulo

El giro completo de un asa intestinal sobre su punto de inserción mesentérica se denomina vólvulo y produce compromiso tanto luminal como vascular. Por tanto, la presentación incluye características de obstrucción y de infarto. El vólvulo es más frecuente en grandes asas redundantes de colon sigmoide, seguidas en frecuencia por el ciego, el intestino delgado, el estómago, o, más raramente, el colon transverso. Dada su rareza, el vólvulo suele pasarse por alto en la clínica.

Intususcepción

La intususcepción o invaginación se produce cuando un segmento de intestino, empujado por una onda peristáltica, se embute dentro de un segmento inmediatamente distal. Una vez atrapado, el segmento invaginado es empujado nuevamente por el peristaltismo y se lleva consigo el mesenterio. La intususcepción no tratada puede progresar a obstrucción intestinal, compresión de los vasos mesentéricos e infarto.

La intususcepción es la primera causa de obstrucción intestinal en niños menores de 2 años. En estos casos idiopáticos no suele haber defectos anatómicos subyacentes y el paciente no tiene más problemas de salud. Otros casos se han asociado a infecciones víricas y vacunas de rotavirus, quizá debido a la hiperplasia reactiva de las placas de Peyer y otros tejidos linfoides asociados a mucosas, que pueden actuar como extremo inicial de la intususcepción. Esta causa es infrecuente en niños más mayores y adultos, en quienes este cuadro suele estar causado por una masa o tumor intraluminal que sirve de punto desencadenante de la tracción (v. fig. 17-23*B*). El enema opaco se emplea para el diagnóstico y tratamiento de la intususcepción idiopática en lactantes y niños pequeños; en estos, los enemas de aire también pueden reducir eficazmente la intususcepción. Sin embargo, la intervención quirúrgica es necesaria si hay masas, como suele suceder en niños de más edad y adultos.

Enfermedad isquémica intestinal

La mayor parte del tubo digestivo recibe su irrigación de las arterias celíaca, mesentérica superior y mesentérica inferior. A medida que se acercan a la pared intestinal, las arterias

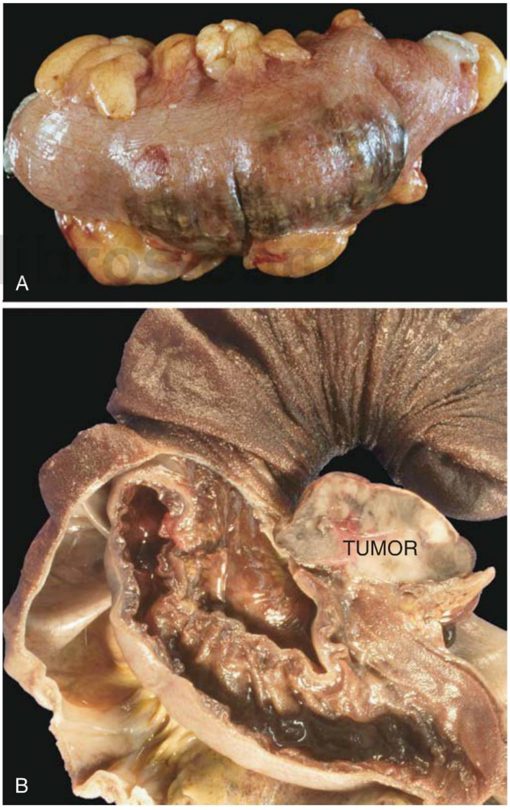


Figura 17-23 Obstrucción intestinal. **A.** Porción de intestino incarcerado dentro de una hernia inguinal. Obsérvense la serosa oscura y la hemorragia, que indican un daño isquémico. **B.** Intususcepción causada por un tumor. Se ha eliminado la capa más exterior de intestino con la serosa externa, dejando la mucosa de la segunda capa. La serosa de la segunda capa se yuxtapone a la serosa del intestino de la intususcepción. Se aprecia una masa tumoral (*derecha*, marcada como tumor) en el borde director de la intususcepción. Compárese con la figura 17-22. (**B,** por cortesía del Dr. Christopher Weber, The University of Chicago, Chicago, Ill.)

mesentéricas superior e inferior se ramifican en las arcadas mesentéricas. Las interconexiones entre las arcadas, así como las colaterales que proceden de las circulaciones celíaca proximal y pudenda distal e ilíaca distal, hacen posible que el intestino delgado y el colon toleren una pérdida lentamente progresiva de aporte sanguíneo desde una arteria.

En contraste con la hipoperfusión progresiva crónica, el compromiso agudo de cualquier vaso mayor puede provocar un infarto de varios metros de intestino. El daño varía desde el infarto de la mucosa, que no supera la muscular de la mucosa, hasta el infarto mural de mucosa y submucosa o el infarto transmural, que afecta a las tres capas. Aunque los infartos mucosos o murales suelen ser secundarios a la hipoperfusión aguda o crónica, el infarto transmural suele deberse a la obstrucción vascular aguda. Las causas importantes de obstrucción arterial aguda son la ateroesclerosis importante (que es a menudo prominente en el origen de los vasos mesentéricos), un aneurisma aórtico, estados de hipercoagulabilidad, uso de anticonceptivos orales y embolización de vegetaciones cardíacas o ateromas aórticos. La hipoperfusión intestinal se asocia a insuficiencia cardíaca, shock, deshidratación o uso de fármacos vasoconstrictores. Las vasculitis sistémicas, como la panarteritis nudosa, la púrpura de Schönlein-Henoch o la granulomatosis con polivasculitis (granulomatosis de Wegener), también dañan las arterias intestinales. La trombosis venosa mesentérica, que también provoca enfermedad isquémica, es infrecuente pero puede ser consecuencia de estados hipercoagulables hereditarios o adquiridos, neoplasias invasivas, cirrosis, traumatismos o masas abdominales que comprimen el drenaje portal.

Patogenia. La respuesta intestinal a la isquemia se produce en dos fases. La *lesión hipóxica* inicial se produce al principio del compromiso vascular. Aunque se produce un cierto daño durante esta fase, las células epiteliales que tapizan el intestino son relativamente resistentes a la hipoxia transitoria. La segunda fase, la *lesión por reperfusión,* se inicia al restaurar el aporte sanguíneo y es en ese momento en el que se producen los mayores daños. En los casos graves, puede desencadenarse un fracaso multiorgánico. Aunque no conocemos en su totalidad los mecanismos subyacentes a la lesión por reperfusión, entre ellos se encuentran la llegada de productos bacterianos de la luz intestinal (p. ej., polisacáridos) a la circulación sistémica, la producción de radicales libres, el infiltrado de neutrófilos y la liberación de otros mediadores inflamatorios (v. capítulo 2).

La intensidad del compromiso vascular, el tiempo durante el que se desarrolla y los vasos afectados son las principales variables de la enfermedad isquémica intestinal. Hay dos aspectos de la anatomía vascular intestinal que también contribuyen a la distribución del daño isquémico y son dignos de mención:

- Los segmentos intestinales situados al final de sus vasos arteriales respectivos son particularmente sensibles a la isquemia. Estas *zonas terminales* son la flexura esplénica, donde terminan las circulaciones arteriales mesentéricas superior e inferior, y, en menor grado, el colon sigmoide y el recto, donde terminan las circulaciones arteriales mesentérica inferior, pudenda e ilíaca. Por tanto, la hipotensión o la hipoxemia pueden causar lesiones localizadas y se pensará en una enfermedad isquémica en el diagnóstico diferencial de una colitis focal de la flexura esplénica o de la rectosigma.
- Los capilares intestinales discurren siguiendo las glándulas, desde la cripta a la superficie, antes de hacer un giro en horquilla para vaciarse en las vénulas poscapilares. Esta disposición provoca que el epitelio de superficie sea especialmente vulnerable a la lesión isquémica, comparado con las criptas. La organización de la irrigación sanguínea en este patrón tiene sus ventajas, ya que protege a las células madre epiteliales que están situadas en el interior de las criptas y son necesarias para la recuperación del epitelio dañado. Este patrón de atrofia de la superficie epitelial, o incluso su necrosis y desprendimiento, con criptas normales o hiperproliferativas es una firma morfológica de la enfermedad isquémica intestinal.

MORFOLOGÍA

Aunque el colon es la localización más frecuente de isquemia digestiva, el infarto mucoso y mural puede afectar a cualquier nivel del intestino, desde el estómago hasta el ano. Las lesiones pueden ser contiguas, pero más a menudo son segmentarias y parcheadas (fig. 17-24*A*). La mucosa es hemorrágica y puede ser ulcerada (fig. 17-24*B*). La pared intestinal también está engrosada por el edema que puede afectar a la mucosa o extenderse hasta la submucosa y la muscular propia.

En general, el **infarto transmural** afecta a extensas regiones debido a la obstrucción arterial aguda. La delimitación entre el intestino normal y el intestino isquémico es neta y el intestino infartado muestra una congestión intensa inicialmente y un color oscuro o rojo púrpura. Más tarde, el moco teñido de sangre o sangre franca se acumulan en la luz y la pared se vuelve edematosa, engrosada y correosa. Se observa la necrosis coagulativa de la muscular propia entre 1 y 4 días después, y puede producirse la perforación. La serositis, con exudados purulentos y depósito de fibrina, puede ser prominente.

En la trombosis venosa mesentérica, el flujo sanguíneo arterial continúa durante un tiempo, lo que provoca una transición menos brusca desde el intestino afectado al intestino normal. No obstante, la propagación del trombo conduce a la afectación secundaria del lecho esplácnico. El resultado final es similar al producido por la obstrucción arterial aguda por el deterioro del drenaje venoso que, finalmente, impedirá que la sangre arterial oxigenada entre en los capilares.

El estudio microscópico del intestino isquémico muestra la atrofia o desprendimiento del epitelio superficial característicos (fig. 17-24*C*). Por el contrario, las criptas puede ser hiperproliferativas. Los infiltrados inflamatorios están inicialmente ausentes en la isquemia aguda, pero los neutrófilos se reclutan en pocas horas tras la reperfusión. La isquemia crónica se acompaña de cicatrización fibrosa de la lámina propia (fig. 17-24*D*) y, de forma infrecuente, también de la aparición de estenosis. En las fases aguda y crónica de la isquemia se produce la sobreinfección bacteriana y la liberación de enterotoxinas induce la **formación de seudomembranas** que se parecen a las que aparecen en la colitis seudomembranosa asociada a *Clostridium difficile* (que se comenta más adelante).

Características clínicas. La enfermedad isquémica del colon es más frecuente en pacientes mayores de 70 años, ligeramente más frecuente en las mujeres. Aunque se asocia a menudo con cardiopatías o valvulopatías concomitantes, la isquemia también puede estar desencadenada por vasoconstrictores terapéuticos, ciertas drogas como la cocaína, daño endotelial y oclusión de pequeños vasos en infecciones por citomegalovirus o *Escherichia coli* O157:H7, hernias estranguladas o compromiso vascular secundario a una cirugía previa.

La isquemia aguda del colon se presenta característicamente de forma abrupta con cólicos, dolor en la fosa ilíaca izquierda, ganas

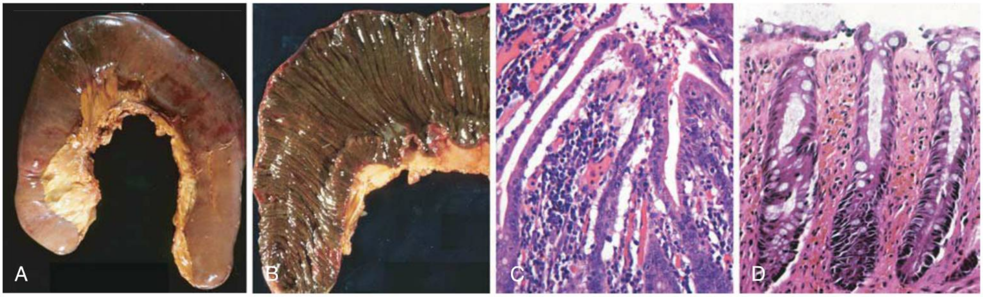


Figura 17-24 Enfermedad isquémica intestinal. **A.** Resección yeyunal con serosa oscura de isquemia aguda (trombosis mesentérica). **B.** La mucosa se ha teñido con sangre después de una hemorragia. **C.** Epitelio velloso atenuado característico en este caso de trombosis mesentérica aguda. **D.** Isquemia crónica del colon con epitelio atrófico de la superficie y lámina propia fibrótica.

de defecar y emisión de sangre o diarrea sanguinolenta. La hemorragia no suele ser tan cuantiosa como para precisar una transfusión, pero los pacientes pueden progresar a shock y colapso vascular en las horas siguientes en casos graves. La cirugía, necesaria aproximadamente en el 10% de los casos, debe plantearse si el ruido peristáltico disminuye o desaparece, es decir, se desarrolla un íleo paralítico, o aparecen otras características de infarto, como defensa y rebote abdominal. Como estos signos físicos se superponen con los de otras urgencias abdominales, como la apendicitis aguda, una úlcera perforada y la colecistitis aguda, el diagnóstico de necrosis intestinal puede retrasarse o pasarse por alto, con consecuencias desastrosas.

Con el tratamiento adecuado, la mortalidad se aproxima al 10% en los primeros 30 días. La mortalidad se duplica en pacientes con afectación del colon derecho, que tienen mayor gravedad en general. Quizás esto se deba a que el lado derecho del colon está irrigado por la arteria mesentérica superior, que también irriga buena parte del intestino delgado. Así pues, la isquemia de colon derecho podría ser la presentación inicial de un trastorno más grave, incluido el causado por la oclusión aguda de la arteria mesentérica superior (fig. 17-24). Otros indicadores de mal pronóstico son enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) concomitante y persistencia de los síntomas durante más de 2 semanas. Afortunadamente, la mayoría de los pacientes se recupera por completo y la isquemia del colon no suele recidivar. A continuación presentamos otras formas de isquemia intestinal, sus antecedentes y evoluciones.

- Los *infartos mucosos y murales* no son mortales en sí mismos, pero progresan a un infarto más extenso si el aporte vascular no se restaura corrigiendo el daño, o en la enfermedad crónica por el desarrollo de las colaterales adecuadas. El diagnóstico de la enteritis y de la colitis isquémicas no oclusivas resulta particularmente difícil porque puede haber una serie confusa de síntomas abdominales inespecíficos, como la diarrea sanguinolenta intermitente y la obstrucción intestinal.
- La *isquemia crónica* puede enmascararse como una enfermedad intestinal inflamatoria, con episodios de diarrea sanguinolenta intercalados con períodos de curación.
- La *infección por CMV* causa una enfermedad isquémica digestiva debido al tropismo vírico hacia las células endoteliales. La infección por CMV, que puede ser una complicación del tratamiento inmunodepresor, se comenta con mayor detalle en el capítulo 8.
- La *enterocolitis por radiación* se produce cuando se irradia el tubo digestivo. Además del daño epitelial, la lesión vascular inducida por radiación puede ser significativa y produce cambios que son similares a la enfermedad isquémica. Además de la historia clínica, la presencia de «fibroblastos por radiación» extraños dentro del estroma es una importante clave sobre la etiología. La enteritis aguda por radiación se manifiesta como anorexia, calambres abdominales y diarrea con malabsorción, mientras que la enteritis o colitis crónica por radiación son de curso más lento y se pueden presentar como enterocolitis inflamatorias.
- La *enterocolitis necrosante* (ECN) es un trastorno agudo del intestino delgado y grueso que puede dar lugar a necrosis transmural. Es la urgencia digestiva adquirida más frecuente en los recién nacidos, en particular en los prematuros o de bajo peso al nacer, más a menudo en el momento de la alimentación oral. La ECN se expone con más detalle en el capítulo 10, pero se comenta en este momento porque se considera que la lesión isquémica contribuye a la patogenia.

Angiodisplasia

La angiodisplasia, una lesión que se caracteriza por vasos sanguíneos malformados en la submucosa y la mucosa, es más frecuente en el ciego o colon derecho, normalmente después de la sexta década de la vida. Aunque la prevalencia de angiodisplasia es inferior al 1% en la población adulta, explica el 20% de los episodios mayores de hemorragia intestinal baja. La hemorragia intestinal puede ser crónica e intermitente o aguda y masiva.

La patogenia de la angiodisplasia sigue siendo desconocida, pero se ha atribuido a factores mecánicos y congénitos. La distensión y la contracción normales pueden ocluir intermitentemente las venas de la submucosa que atraviesan la muscular propia y provoca la dilatación focal y tortuosidades de los vasos de la submucosa y mucosa suprayacentes. Como el ciego tiene un diámetro mayor que cualquier otro segmento del colon, desarrolla la mayor tensión de la pared, lo que puede explicar la distribución preferente de las lesiones de angiodisplasia en el ciego y el colon derecho. Por último, hay algunos datos que relacionan la angiodisplasia con el divertículo de Meckel, lo que indica la posibilidad de que haya un componente del desarrollo.

Morfológicamente, las lesiones de la angiodisplasia son nidos ectásicos de venas, vénulas y capilares tortuosos. Los

canales vasculares pueden estar separados de la luz intestinal solo por la pared vascular y una capa fina de células epiteliales. Por tanto, una lesión pequeña podría dar lugar a una hemorragia significativa.

Malabsorción y diarrea

La malabsorción, que se presenta principalmente como diarrea crónica, se caracteriza por la absorción defectuosa de grasas, vitaminas liposolubles e hidrosolubles, proteínas, hidratos de carbono, electrolitos y minerales y agua. La malabsorción crónica se puede acompañar de pérdida de peso, anorexia, distensión abdominal, borborigmos y desgaste muscular. Uno de los ejes clave de la malabsorción es la *esteatorrea,* que se caracteriza por unas heces gruesas y voluminosas, espumosas, grasientas, amarillas o de color arcilloso. Los trastornos crónicos con malabsorción más frecuentes en EE. UU. son la insuficiencia pancreática, la enfermedad celíaca y la enfermedad de Crohn (tabla 17-7). La enfermedad de injerto contra anfitrión intestinal es una causa importante de malabsorción y diarrea después del trasplante de células troncales hematopoyéticas alogénico.

La malabsorción es consecuencia del trastorno al menos en una de las cuatro fases de la absorción de nutrientes:

- *Digestión intraluminal,* en la que las proteínas, hidratos de carbono y grasas se degradan en formas adecuadas para su absorción.
- *Digestión terminal,* que implica la hidrólisis de hidratos de carbono y péptidos por disacaridasas y peptidasas en el borde en cepillo de la mucosa del intestino delgado.
- *Transporte transepitelial,* en el que los nutrientes, líquidos y electrolitos se transportan hacia el epitelio y se procesan dentro del mismo en el intestino delgado.
- *Transporte linfático* de los lípidos absorbidos.

En muchos trastornos de malabsorción predomina un defecto en uno de esos procesos, pero normalmente contribuyen más de uno. En consecuencia, los síndromes de malabsorción se parecen entre sí más que se diferencian. Los síntomas generales consisten en diarrea (por la malabsorción de nutrientes y la secreción intestinal excesiva), flatulencia, dolor abdominal y pérdida de peso. La absorción inadecuada de vitaminas y minerales puede dar lugar a anemia y mucositis por deficiencia de piridoxina, folato o vitamina B_{12}, hemorragias por la deficiencia de vitamina K, osteopenia y tetania por deficiencias de calcio, magnesio o vitamina D o neuropatía periférica por deficiencias de vitamina A o B_{12}. También pueden verse varios trastornos endocrinos y cutáneos.

La diarrea se define como un incremento de la masa, frecuencia o fluidez de las heces, normalmente más de 200 g al día. En los casos graves, el volumen de heces puede superar los 14 l al día y, si no se reponen los líquidos, provoca la muerte. La diarrea dolorosa, sanguinolenta y con volumen pequeño se conoce como *disentería.* La diarrea puede clasificarse en cuatro categorías mayores:

- La *diarrea secretora* se caracteriza por heces isotónicas y persiste durante el ayuno.
- La *diarrea osmótica,* como la que se produce en la deficiencia de lactasa, se debe a fuerzas osmóticas excesivas ejercidas por los solutos luminales no absorbidos. La concentración del líquido de la diarrea es más de 50 mOsm mayor que la del plasma y se reduce con el ayuno.
- La *diarrea con malabsorción* aparece después de fracasos generalizados de la absorción de nutrientes, se asocia a esteatorrea y se alivia con el ayuno.
- La *diarrea exudativa* se debe a una enfermedad inflamatoria y se caracteriza por heces purulentas sanguinolentas que continúan durante el ayuno.

Fibrosis quística

La fibrosis quística afecta a varios sistemas orgánicos, sobre todo los pulmones, y se comenta con más detalle en otro lugar (v. capítulo 10). Aquí, comentaremos solo la malabsorción asociada a la fibrosis quística. Debido a la ausencia de un regulador de la conductancia transmembrana epitelial en la fibrosis quística (CFTR), los sujetos con fibrosis quística tienen defectos de la secreción del ion cloruro que interfiere en la secreción de bicarbonato, sodio y agua, dando lugar, en último término,

Tabla 17-7 Defectos en la enfermedad de malabsorción y diarrea

Enfermedad	Digestión intraluminal	Digestión terminal	Transporte transepitelial	Transporte linfático
Enfermedad celíaca		+	+	
Esprúe tropical		+	+	
Pancreatitis crónica	+			
Fibrosis quística	+			
Malabsorción primaria de ácidos biliares	+		+	
Síndrome carcinoide			+	
Enteropatía autoinmunitaria		+	+	
Deficiencia de disacaridasas		+		
Enfermedad de Whipple				+
Abetalipoproteinemia			+	
Gastroenteritis vírica		+	+	
Gastroenteritis bacteriana		+	+	
Gastroenteritis parasitaria		+	+	
Enfermedad intestinal inflamatoria	+	+	+	

+ indica que el proceso es anómalo en la enfermedad indicada. No se ven afectados otros procesos.

a una hidratación luminal defectuosa. La disminución de la hidratación puede provocar en ocasiones obstrucción intestinal, pero con más frecuencia conduce a la formación de cálculos pancreáticos intraductales. Estos pueden comenzar en la vida intrauterina y ocasionar la obstrucción de conductos, autodigestión crónica de bajo grado del páncreas y posible insuficiencia del páncreas exocrino en más del 80% de los pacientes. El resultado es un fracaso de la fase intraluminal de la absorción de nutrientes, que puede tratarse eficientemente en la mayoría de los pacientes con suplemento de enzimas por vía oral.

Enfermedad celíaca

La enfermedad celíaca también se conoce como esprúe celíaco o enteropatía sensible al gluten. Se trata de una enteropatía de mecanismo inmunitario desencadenada por la ingestión de alimentos con gluten, como trigo, centeno o cebada, en sujetos genéticamente predispuestos. La enfermedad celíaca tiene una incidencia mundial global del 0,6-1%, pero su prevalencia varía enormemente según los países y regiones. Parte de estas diferencias se correlacionan con variaciones en el consumo de trigo, pero los motivos de otras son desconocidos. Aunque antes era infrecuente, la incidencia de enfermedad celíaca está aumentando en los países en desarrollo, posiblemente debido a la adopción de las dietas occidentales.

Patogenia. La enfermedad celíaca está desencadenada por la ingesta de gluten, que es la proteína de almacenamiento principal del trigo y cereales similares. La fracción soluble en alcohol, *gliadina,* contiene la mayoría de los componentes que producen la enfermedad. El gluten se digiere por las enzimas luminales y del borde en cepillo en aminoácidos y péptidos, como un péptido gliadina de 33 aminoácidos que es resistente a la degradación por proteasas gástricas, pancreáticas y del intestino delgado (fig. 17-25). Algunos péptidos de la gliadina podrían inducir a las células epiteliales a expresar IL-15, que a su vez desencadena la activación y proliferación de linfocitos intraepiteliales CD8+. Estos linfocitos expresan NKG2D, marcador de los linfocíticos citolíticos naturales y receptor de MIC-A. Los enterocitos que han sido inducidos a expresar MIC-A de superficie en respuesta al estrés son atacados entonces por los linfocitos intraepiteliales que expresan NKG2D. La lesión epitelial resultante promovería el paso de otros péptidos de gliadina a la lámina propia, donde son desaminados por la transglutaminasa tisular. Estos péptidos de la gliadina interaccionan con HLA-DQ2 o HLA-DQ8 en las células presentadoras de antígenos y, a su vez, son capaces de estimular a los linfocitos T CD4+ a producir citocinas que contribuyen a la lesión tisular.

Aunque todo el mundo come cereales y está expuesto al gluten y la gliadina, la mayoría no desarrolla la enfermedad celíaca. Por tanto, son los factores del anfitrión los que determinan el desarrollo de la enfermedad. Entre ellos, las proteínas HLA parecen ser fundamentales, ya que la mayoría de los casos de enfermedad celíaca son portadores de los alelos de clase II HLA-DQ2 o HLA-DQ8. Sin embargo, el *locus* HLA explica menos de la mitad del componente genético de la enfermedad celíaca. Los demás factores genéticos podrían consistir en polimorfismos de genes implicados en la regulación inmunitaria y la función epitelial. Estas variables genéticas también podrían contribuir a las asociaciones entre la enfermedad celíaca y otros trastornos inmunitarios, incluidos diabetes de tipo 1, tiroiditis y síndrome de Sjögren, nefropatía por IgA, así como trastornos neurológicos tales como ataxia, autismo, depresión, epilepsia, síndrome de Down y síndrome de Turner.

MORFOLOGÍA

Las muestras de biopsia de la segunda porción del duodeno o yeyuno proximal, que están expuestas a las concentraciones más altas de gluten en la dieta, son diagnósticas en la enfermedad celíaca. La

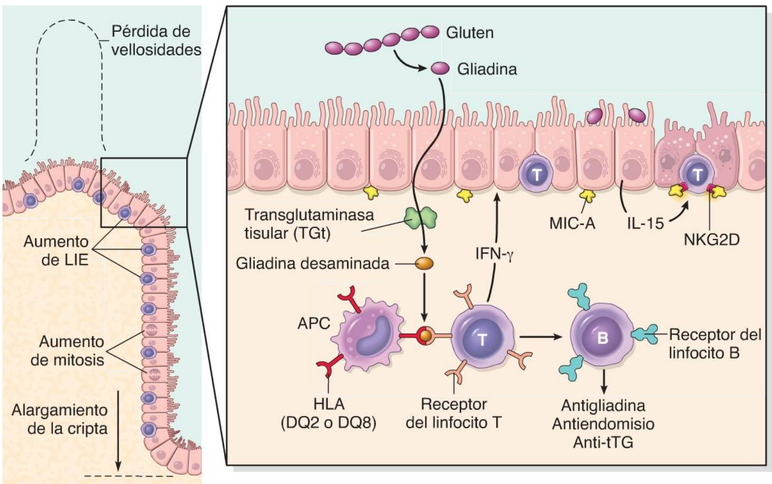


Figura 17-25 La imagen izquierda muestra las alteraciones morfológicas que pueden presentarse en la enfermedad celíaca, incluidos la atrofia de las vellosidades, el aumento del número de linfocitos intraepiteliales (LIE) y la proliferación epitelial con elongación de la cripta (compárese con fig. 17-26). La imagen derecha representa un modelo de patogenia de la enfermedad celíaca. Obsérvese que en las respuestas tisulares a la gliadina están implicados los mecanismos inmunitarios congénitos (linfocitos T CD8+ intraepiteliales, activados por IL-15) y adquiridos (linfocitos T CD4+ y sensibilización de linfocitos B a la gliadina).

histopatología se caracteriza por el aumento del número de linfocitos T CD8+ intraepiteliales (linfocitosis intraepitelial), hiperplasia de las criptas y atrofia vellosa (fig. 17-26). Esta pérdida de la superficie mucosa y del borde en cepillo parece ser la responsable de la malabsorción. Además, el aumento de la velocidad de renovación epitelial, que se refleja en el aumento de actividad mitótica de la cripta, limita la capacidad de los enterocitos absortivos de diferenciarse plenamente y expresar las proteínas necesarias para la digestión terminal y transporte transepitelial. Otras características de la enfermedad celíaca plenamente desarrollada comprenden el aumento del número de células plasmáticas, mastocitos y eosinófilos, especialmente en la parte superior de la lámina propia. Al aumentar la frecuencia de detección selectiva serológica y de la detección precoz de los anticuerpos asociados a la enfermedad, ahora sabemos que el aumento del número de linfocitos intraepiteliales, en particular dentro de las vellosidades, es un marcador sensible de la enfermedad celíaca, incluso en ausencia de lesión epitelial y atrofia de las vellosidades. Pero hay que tener en cuenta que la linfocitosis intraepitelial y la atrofia vellosa no son específicas de la enfermedad celíaca y que pueden estar presentes en otras enfermedades, como la enteritis vírica. La combinación de la histología y la serología; por tanto, es más específica para el diagnóstico de la enfermedad celíaca.

El cumplimiento de la dieta sin gluten consigue característicamente la desaparición de los síntomas, con reducción de los títulos de anticuerpos frente a la transglutaminasa tisular y otros asociados a la enfermedad celíaca y la recuperación de la histología normal, o casi normal, de la mucosa en 6-24 meses.

Características clínicas. En los adultos, la enfermedad celíaca se presenta principalmente entre los 30 y los 60 años. Muchos casos de enfermedad celíaca se escapan a la atención clínica durante amplios períodos de tiempo por sus presentaciones atípicas. Otros pacientes tienen incluso enfermedad celíaca silente, definida por su serología positiva y la atrofia vellosa sin síntomas, o la enfermedad celíaca latente, en la que la serología positiva no se acompaña de atrofia vellosa. La enfermedad celíaca puede asociarse a diarrea crónica, distensión abdominal o cansancio crónico, pero a menudo es asintomática. Estos casos se manifiestan en ocasiones por anemia secundaria a malabsorción crónica de hierro y vitaminas. En los adultos, la enfermedad celíaca se detecta en el doble de mujeres que hombres, quizá porque la hemorragia menstrual de todos los meses acentúa los efectos del trastorno de la absorción.

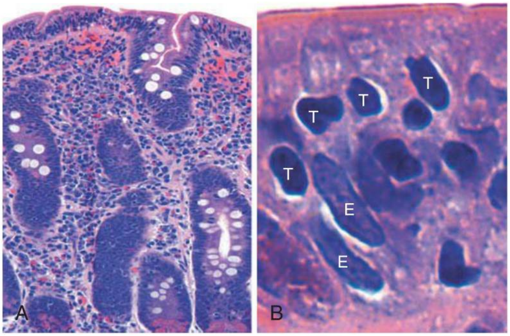


Figura 17-26 Enfermedad celíaca. **A.** Un caso avanzado de enfermedad celíaca que muestra la pérdida de vellosidades o la atrofia vellosa total. Obsérvense los infiltrados densos de células plasmáticas en la lámina propia. **B.** Infiltrado en el epitelio superficial por linfocitos T, que se pueden reconocer por sus núcleos densamente teñidos (marcados como **T**). Compárense con los núcleos epiteliales alargados con una tinción más pálida (marcados como **E**).

La enfermedad celíaca pediátrica, que afecta por igual a niños y niñas, se puede presentar con malabsorción o síntomas atípicos que afectan prácticamente a cualquier órgano. En los casos con síntomas clásicos, la enfermedad comienza entre los 6 y los 24 meses, después de introducir el gluten en la dieta y se presenta con irritabilidad, distensión abdominal, anorexia, diarrea crónica, fracaso del crecimiento, pérdida de peso o atrofia muscular. Los síntomas no clásicos se presentan en edades más tardías, con molestias como dolor abdominal, náuseas, vómitos, distensión o estreñimiento. Las molestias extraintestinales más frecuentes consisten en artritis o dolor articular, estomatitis aftosa, anemia ferropénica, retraso puberal y talla baja.

Hasta en el 10% de los casos aparece una lesión cutánea ampollosa pruriginosa, la dermatitis herpetiforme (v. capítulo 25). Por desgracia, el único tratamiento disponible en la actualidad para la enfermedad celíaca es la dieta sin gluten. A pesar de los problemas que supone seguir este tipo de dieta, consigue la mejoría sintomática en la mayoría de los casos. La dieta sin gluten también reduce el riesgo de complicaciones a largo plazo como anemia, infertilidad femenina, osteoporosis y cáncer (comentado más adelante).

Las pruebas serológicas no invasivas se hacen antes que la biopsia. Las pruebas más sensibles son la medición de anticuerpos IgA frente a la transglutaminasa tisular. También puede haber anticuerpos IgA antiendomisio. En pacientes con deficiencia de IgA se detectan en ocasiones anticuerpos IgG frente a la transglutaminasa tisular. La ausencia de HLA-DQ2 o HLA-DQ8 es útil por su elevado valor predictivo negativo, pero la presencia de esos alelos no es útil para confirmar el diagnóstico.

Los sujetos con enfermedad celíaca tienen una tasa de procesos malignos mayor de lo normal. El cáncer asociado con mayor frecuencia a la enfermedad celíaca es el linfoma de linfocitos T asociado a enteropatía, un linfoma agresivo de linfocitos T intraepiteliales. El adenocarcinoma del intestino delgado también es más frecuente en sujetos con enfermedad celíaca. Por tanto, cuando aparecen síntomas como dolor abdominal, diarrea y pérdida de peso a pesar de una dieta estricta sin gluten, se debe descartar un cáncer o un esprúe refractario, en el que se pierde la respuesta a una dieta sin gluten.

Enteropatía ambiental

La *enteropatía ambiental,* que también ha recibido los nombres de *enteropatía tropical* o *esprúe tropical,* es un trastorno prevalente en áreas y poblaciones con malas condiciones higiénico-sanitarias, como las presentes en países en vías de desarrollo, incluidas muchas partes del África subsahariana, como, por ejemplo, Gambia, poblaciones aborígenes del norte de Australia, y ciertos grupos de Sudamérica y Asia, como los residentes en comunidades pobres de Brasil, Guatemala, la India y Paquistán. Las personas afectadas sufren a menudo malabsorción y malnutrición, falta de crecimiento y alteraciones de la función inmunitaria de la mucosa intestinal. Se ha planteado que las tasas de fracaso de las vacunas orales, relativamente elevadas en aquellas regiones donde la enteropatía ambiental es endémica, se deben al defecto de la función inmunitaria de la mucosa.

Hasta el momento no hay criterios clínicos, histopatológicos o de laboratorio que permitan el diagnóstico de enteropatía ambiental. Solo se han examinado muestras de biopsias

intestinales en un número pequeño de casos, y las características histológicas descritas se parecen más a las de la enfermedad celíaca grave que a las de la enteritis infecciosa.

Las causas primarias de la enteropatía ambiental son desconocidas, pero probablemente estén implicados la alteración de la función barrera del intestino, exposición crónica a patógenos fecales y otros contaminantes microbianos y episodios repetidos de diarrea durante los primeros 2-3 años de vida. En esas comunidades hay muchos patógenos endémicos, pero ningún organismo infeccioso ha podido ser relacionado con la enteropatía ambiental. Ni los antibióticos orales ni los suplementos nutricionales, con alimentos hipercalóricos, vitaminas o minerales han corregido estas carencias. Además, datos recientes indican que el deterioro irreversible del desarrollo físico podría acompañarse de deficiencias cognitivas incorregibles. Así pues, es difícil exagerar el impacto global de la enteropatía ambiental, que, según se estima, afecta a más de 150 millones de niños en todo el mundo y contribuiría a un número muy importante de muertes infantiles.

Enteropatía autoinmunitaria

La enteropatía autoinmunitaria es un trastorno ligado al cromosoma X que se caracteriza por una diarrea grave persistente con enfermedad autoinmunitaria que se presenta principalmente en niños pequeños. Una forma familiar particularmente grave, que se conoce como *IPEX,* acrónimo de desregulación inmunitaria, poliendocrinopatía, enteropatía y trastorno ligado al cromosoma X, se debe a la mutación de la línea germinal en el gen *FOXP3,* que se localiza en el cromosoma X. FOXP3 es un factor de transcripción que se expresa en los linfocitos T CD4+ reguladores, y los sujetos con IPEX y mutaciones *FOXP3* presentan una función defectuosa de estas células. Además, se han relacionado otros defectos de la función reguladora de los linfocitos T con otras formas menos graves de la enteropatía autoinmunitaria. Es frecuente encontrar autoanticuerpos frente a enterocitos y células caliciformes y algunos pacientes pueden tener anticuerpos frente a células parietales o células de los islotes. En el intestino delgado puede verse un aumento de linfocitos intraepiteliales, pero no hasta el grado que se ve en la enfermedad celíaca, y a menudo se observan neutrófilos. El tratamiento consiste en fármacos inmunodepresores como ciclosporina y, en casos raros, trasplante de células troncales hematopoyéticas.

Deficiencia de lactasa (disacaridasa)

Las disacaridasas, como la lactasa, se localizan en la membrana apical con el borde en cepillo de las vellosidades de las células epiteliales absortivas. Puesto que el defecto es bioquímico, el estudio histológico de la biopsia no suele mostrar alteraciones. La deficiencia de lactasa es de dos tipos:

- *Deficiencia congénita de lactasa,* causada por una mutación en el gen que codifica la lactasa, un trastorno autosómico recesivo. La enfermedad es rara y se presenta con diarrea explosiva con heces acuosas y espumosas y distensión abdominal tras la ingestión de leche. Los síntomas desaparecen cuando se termina la exposición a la leche y los productos lácteos, con lo que se elimina la lactosa, osmóticamente activa pero no absorbible, de la luz intestinal. En consecuencia, la deficiencia congénita de lactasa resultaba a menudo letal antes del desarrollo de la leche maternizada a base de soja.
- *Deficiencia adquirida de lactasa,* que se debe a la regulación negativa de la expresión génica de la lactasa y es particularmente frecuente entre los nativos americanos, afroamericanos y chinos. Puede desarrollarse una deficiencia adquirida de lactasa tras infecciones entéricas víricas o bacterianas, que en ocasiones cede con el tiempo. Los síntomas consisten en plenitud abdominal, diarrea y flatulencia, se deben a la fermentación de los azúcares no absorbidos por las bacterias del colon y se activan por la ingestión de productos lácteos que contienen lactosa.

Abetalipoproteinemia

La abetalipoproteinemia es una enfermedad autosómica recesiva rara que se caracteriza por la incapacidad de segregar lipoproteínas ricas en triglicéridos. Se debe a una mutación de la proteína microsómica de transferencia de triglicéridos (MTP) que cataliza la transferencia de lípidos a dominios especializados del polipéptido naciente de la apolipoproteína B en el retículo endoplásmico rugoso. La MTP también promueve la producción de gotitas de triglicéridos en el retículo endoplásmico liso. Sin la MTP, los enterocitos son incapaces de ensamblar o secretar lipoproteínas. Esto condiciona la acumulación intracelular de lípidos. La malabsorción de la abetalipoproteinemia es, por tanto, un fracaso del procesamiento y transporte intraepitelial. Por la acumulación de triglicéridos, es evidente la vacuolización de las células epiteliales del intestino delgado, que puede ser realzada con tinciones especiales, como rojo oleoso O, especialmente después de una comida rica en grasas.

La abetalipoproteinemia se presenta en la infancia y el cuadro clínico está dominado por el fracaso del crecimiento, diarrea y esteatorrea. Los pacientes también tienen ausencia completa de todas las lipoproteínas plasmáticas que contienen apolipoproteína B, aunque el gen que codifica la apolipoproteína B no está en sí mismo afectado. El fracaso de la absorción de ácidos grasos esenciales provoca deficiencias de vitaminas liposolubles, así como defectos en la membrana lipídica que se reconocen por la presencia de *eritrocitos acantocíticos (equinocitos)* en los frotis de sangre periférica.

CONCEPTOS CLAVE

Trastornos congénitos y adquiridos (no infecciosos) del intestino

- Las **hernias abdominales** pueden producirse a través de cualquier defecto o debilidad en la pared de la cavidad peritoneal, incluidos los canales inguinal y femoral, ombligo y zonas de cicatrices quirúrgicas.
- La **intususcepción** se produce cuando un segmento de intestino se introduce dentro del segmento inmediatamente distal. Es la causa más frecuente de obstrucción intestinal en niños menores de 2 años.
- La **enfermedad isquémica intestinal** del colon es más frecuente en el ángulo esplénico, el colon sigmoide y el recto; estas son zonas limítrofes donde terminan dos circulaciones arteriales.
- La **angiodisplasia** es una malformación de los vasos sanguíneos de la mucosa y submucosa, causa frecuente de hemorragia digestiva baja en los mayores de 60 años.
- La **diarrea** puede dividirse en secretora, osmótica, por malabsorción y exudativa.
- La malabsorción asociada a la **fibrosis quística** es el resultado de la insuficiencia pancreática, que condiciona que la cantidad

de enzimas digestivas pancreáticas sea inadecuada y la degradación deficiente de nutrientes en la luz.

- La **enfermedad celíaca** es una enteropatía mediada por la inmunidad y desencadenada por la ingesta de cereales con gluten. La diarrea por malabsorción en la enfermedad celíaca se debe a la pérdida de superficie del borde en cepillo, incluidas la atrofia de las vellosidades y, posiblemente, la maduración deficiente de los enterocitos como resultado de la lesión epitelial inmunitaria.
- La **enteropatía ambiental** es prevalente en áreas con malas condiciones sanitarias. Se calcula que afecta a más de 150 millones de niños en todo el mundo y podría contribuir a un elevado número de muertes infantiles.
- La **deficiencia de lactasa** causa diarrea osmótica debido a la incapacidad de degradar o absorber la lactosa. La forma autosómica recesiva es infrecuente y grave; la forma adquirida suele presentarse en la edad adulta y es bastante frecuente.
- La **enteropatía autoinmunitaria** es un trastorno ligado al cromosoma X caracterizado por diarrea grave persistente y enfermedad autoinmunitaria, causado por mutación del gen *FOXP3*, que deriva en una función defectuosa de los linfocitos T reguladores.
- La **abetalipoproteinemia** es una enfermedad autosómica recesiva infrecuente debida a una mutación en la proteína microsómica de transporte de los triglicéridos que es necesaria para que los enterocitos procesen y secreten lipoproteínas ricas en triglicéridos.

Enterocolitis infecciosa

La enterocolitis se presenta con una amplia variedad de síntomas, como diarrea, dolor abdominal, urgencia, molestias perianales, incontinencia y hemorragia (tabla 17-8). Este problema global es responsable de más de 2.000 muertes al día entre los niños de los países en desarrollo y causa más del 10% de las muertes en los niños menores de 5 años en todo el mundo. Es frecuente encontrar infecciones bacterianas, por ejemplo por *Escherichia coli* enterotoxígena, pero los patógenos más frecuentes varían según la edad, la nutrición y el estado inmunitario del anfitrión, así como con las influencias ambientales (v. tabla 17-8). Por ejemplo, es frecuente ver epidemias de cólera en zonas con problemas de higiene como consecuencia de medidas de salud pública inadecuada o como consecuencia de desastres naturales, como inundaciones o terremotos, o guerras. La diarrea infecciosa pediátrica, que puede provocar una deshidratación importante y acidosis metabólica, se debe a virus entéricos.

Cólera

Vibrio cholerae **es una bacteria gramnegativa con forma de coma que causa el cólera, una enfermedad que ha sido endémica en el valle del Ganges en la India y Bangladesh desde los comienzos de la historia.** Desde 1817 se han extendido siete grandes pandemias a través de las rutas comerciales hacia la mayor parte de Europa, Australia y América, pero, por motivos que se desconocen, esas pandemias se resolvieron y el cólera se quedó limitado en el valle del Ganges. El cólera también es persistente en el Golfo de México, pero solo causa unos pocos casos de infecciones asociadas a marisco; estas se producen porque el marisco y el plancton son reservorios de *Vibrio.*

Hay una variación estacional notable en la incidencia de cólera en la mayoría de los climas debido al rápido crecimiento de las bacterias *Vibrio* a temperaturas templadas. Aunque las bacterias pueden estar presentes en los alimentos, la infección se transmite básicamente por agua potable contaminada. Así pues, el cólera puede desatarse en áreas devastadas por catástrofes naturales o provocadas por el ser humano, como terremotos y guerras, que comprometen los sistemas de alcantarillado y el suministro de agua potable. Por ejemplo, el terremoto de Haití de enero de 2010 condujo a una epidemia de cólera que comenzó en octubre del mismo año. Al final del primer año, más del 5% de la población resultó afectada. Fue necesario el ingreso en más de la mitad de los casos, y cerca del 1% tuvieron un desenlace mortal. Globalmente, la epidemia de cólera en Haití sumó más de la mitad de todos los casos y fallecimientos por cólera en el mundo comunicados a la Organización Mundial de la Salud en 2010 y 2011.

Patogenia. *A pesar de la diarrea importante,* Vibrio *son microorganismos no invasivos y se mantienen dentro de la luz intestinal.* La enterotoxina preformada, la toxina del cólera, se codifica por un fago de virulencia y se liberan por el microorganismo *Vibrio,* causando enfermedad, pero las proteínas flageladas, que están implicadas en la motilidad y el acoplamiento, son necesarias para la eficiencia de la colonización bacteriana. La hemaglutinina, una metaloproteinasa, es importante para el desprendimiento de las bacterias y su diseminación en las heces. El mecanismo por el cual la toxina colérica induce diarrea es de sobra conocido (fig. 17-27). Esta toxina está formada por cinco subunidades B y una sola subunidad A. La subunidad B se une al gangliósido GM1 en la superficie de las células epiteliales intestinales y se transporta por endocitosis hacia el retículo endoplásmico, un proceso que se conoce como transporte retrógrado. En el retículo, la subunidad A se reduce por la proteína isomerasa disulfuro y se despliega y se libera un fragmento de la subunidad A. Este fragmento peptídico se transporta a continuación hacia el citosol usando la maquinaria de la célula anfitrión que mueve las proteínas mal plegadas desde el retículo endoplásmico al citosol. Estas proteínas desplegadas se desechan utilizando la vía de los proteosomas, pero la subunidad A se vuelve a plegar para evitar la desgranulación. El péptido de esta subunidad A replegada interacciona con los factores de ribosilación del ADP en el citosol (ARF) para ribosilar y activar la proteína G estimuladora $G_{s\alpha}$, lo que estimula a la adenilato ciclasa y el consiguiente aumento del AMPc intracelular abre el regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística, CFTR, que libera iones cloruro hacia la luz. El AMPc también inhibe la absorción de cloruro y sodio. La acumulación resultante de cloruro, bicarbonato y sodio en la luz intestinal crea una fuerza osmótica que atrae agua a la luz y causa la diarrea masiva. Es importante que las biopsias de mucosa solo muestren alteraciones histológicas mínimas.

Características clínicas. La mayoría de los sujetos expuestos a *V. cholerae* se mantienen asintomáticos o desarrollan solo una diarrea leve. En los casos de enfermedad grave se produce una diarrea acuosa de inicio súbito y vómitos después de un período de incubación de 1-5 días. Las heces voluminosas tienen el aspecto de agua de arroz y a veces se dice que tienen olor a pescado. La diarrea puede llegar a ser de 1 l por hora, lo que provoca deshidratación, hipotensión, calambres musculares, anuria, shock, pérdida de conciencia y muerte. La mayoría de las muertes se produce en las primeras 24 h después de la presentación. Aunque la mortalidad por un cólera grave se acerca al 50% sin tratamiento, la reposición oportuna de líquidos salva a más del 99% de los pacientes. La rehidratación oral suele ser suficiente. Al mejorar nuestros conocimientos sobre el anfitrión y las proteínas del *Vibrio* implicadas, se están desarrollando nuevos tratamientos como

Tabla 17-8 Características de las enterocolitis bacterianas

Tipo de infección	Geografía	Reservorio	Transmisión	Epidemiología	Lugares afectados en el tubo digestivo	Síntomas	Complicaciones
Cólera	India, África	Marisco	Fecal-oral, agua	Esporádica, endémica, epidémica	Intestino delgado	Diarrea acuosa importante	Deshidratación, desequilibrios electrolíticos
Especies de *Campylobacter*	Países desarrollados	Pollo, ovino, cerdos, bovino	Aves, leche, otros alimentos	Esporádica; niños, turistas	Colon	Diarrea acuosa o sanguinolenta	Artritis, síndrome de Guillain-Barré
Shigelosis	Países desarrollados	Ser humano	Fecal-oral, alimentos, agua	Niños, trabajadores emigrantes, viajeros, personas de residencias de ancianos	Colon izquierdo, íleon	Diarrea sanguinolenta	Artritis reactiva, uretritis, conjuntivitis, síndrome hemolítico urémico
Salmonelosis	Todo el mundo	Aves, animales de granja, reptiles	Carne, aves, huevos, leche	Niños, ancianos	Colon e intestino delgado	Diarrea acuosa o sanguinolenta	Sepsis, abscesos
Fiebre entérica (tifoidea)	India, México, Filipinas	Ser humano	Fecal-oral, agua	Niños, adolescentes, turistas	Intestino delgado	Diarrea sanguinolenta, fiebre	Infección crónica, estado de portador, encefalopatía, miocarditis, perforación intestinal
Especies de *Yersinia*	Europa del norte y central	Cerdos, vacas, cachorros de perro, gatos	Cerdo, leche, agua	Casos agrupados	Íleon, apéndice, colon derecho	Dolor abdominal, fiebre, diarrea	Artritis reactiva, eritema nudoso
Escherichia coli							
Enterotoxígena (ETEC)	Países en vías de desarrollo	Desconocido	Alimentos o fecal-oral	Lactantes, adolescentes, turistas	Intestino delgado	Diarrea acuosa grave	Deshidratación, desequilibrios electrolíticos
Enteropatógena (EPEC)	Todo el mundo	Ser humano	Fecal-oral	Lactantes	Intestino delgado	Diarrea acuosa	Deshidratación, desequilibrios electrolíticos
Enterohemorrágica (EHEC)	Todo el mundo	Dispersa, incluido ganado ovino	Ternera, leche, productos agrícolas	Esporádica y epidémica	Colon	Diarrea sanguinolenta	Síndrome hemolítico urémico
Enteroinvasiva (EIEC)	Países en vías de desarrollo	Desconocido	Queso, otros alimentos, agua	Niños pequeños	Colon	Diarrea sanguinolenta	Desconocidas
Enteroagregante (EAEC)	Todo el mundo	Desconocido	Desconocida	Niños, adultos, turistas	Colon	Diarrea no sanguinolenta, afebril	Mal definidas
Colitis seudomembranosa *(C. difficile)*	Países en vías de desarrollo	Ser humano, hospitales	Los antibióticos permiten su aparición	Inmunodeprimidos, tratados con antibióticos	Colon	Diarrea acuosa, fiebre	Recaídas, megacolon tóxico
Enfermedad de Whipple	Rural > urbana	Desconocido	Desconocida	Rara	Intestino delgado	Malabsorción	Artritis, enfermedad del SNC
Infección micobacteriana	Todo el mundo	Desconocido	Desconocida	Inmunodeprimidos, endémica	Intestino delgado	Malabsorción	Neumonía, infección en otros lugares

SNC, sistema nervioso central.

inhibidores del CFTR que bloquean la secreción de cloruro y previenen la diarrea. La vacunación profiláctica es un objetivo a largo plazo. La vacunación profiláctica es un objetivo a largo plazo, y los datos de estudios con nuevas vacunas del cólera han llevado a la OMS a recomendar la vacunación junto con otras estrategias de prevención y control en regiones endémicas y durante los brotes. No obstante, hay que destacar que es posible que las primeras cepas estén siendo reemplazadas por variantes que originan cuadros clínicos más graves como causa principal de enfermedad. Por este motivo, las vacunas deben modificarse para adaptarlas a las variaciones en las cepas patógenas del cólera.

Enterocolitis por *Campylobacter*

Campylobacter jejuni **es el patógeno entérico más frecuente en los países desarrollados y es una causa importante de diarrea del turista.** La mayoría de las infecciones se asocian a

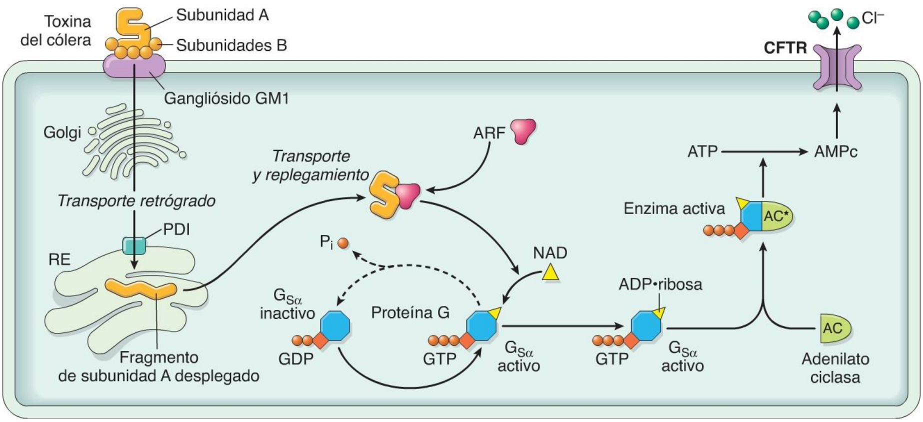


Figura 17-27 Transporte y señalización de la toxina del cólera. Después del transporte retrógrado de la toxina al retículo endoplásmico (RE), la subunidad A se libera por la acción de la proteína disulfuro isomerasa (PDI) y es capaz de acceder al citoplasma de las células epiteliales. En colaboración con un factor de ribosilación de ADP (ARF), la subunidad A ribosila con ADP al $G_{s\alpha}$, que bloquea la molécula en su estado activo ligado al GTP. Esta reacción provoca la activación de la adenilato ciclasa (AC), y el AMPc producido abre el CFTR para dirigir la secreción de cloruros y la diarrea.

la ingestión de pollo poco cocinado, pero los brotes también pueden deberse a leche no pasteurizada o agua contaminada. Es una causa bacteriana importante de toxiinfecciones alimentarias.

Patogenia. La patogenia de la infección por *Campylobacter* no se conoce con detalle, pero hay cuatro propiedades principales de la virulencia que contribuyen a ella: motilidad, adherencia, producción de toxinas e invasión. Los flagelos permiten que *Campylobacter* sea móvil, lo que facilita la adherencia y la colonización, características ambas necesarias para la invasión de la mucosa. En algunos aislamientos de *C. jejuni* también se liberan citotoxinas que provocan daño epitelial y una enterotoxina similar a la toxina del cólera. La disentería, es decir, la diarrea sanguinolenta, se asocia a invasión y solo se presenta en una minoría de cepas de *Campylobacter*. La fiebre entérica se presenta cuando las bacterias proliferan dentro de la lámina propia y los ganglios linfáticos mesentéricos.

La infección por Campylobacter *puede provocar artritis reactiva, principalmente en pacientes con HLA-B27.* Otras complicaciones extraintestinales, como el eritema nudoso y el síndrome de Guillain-Barré, una parálisis flácida debida a la inflamación de los nervios periféricos mediada por el sistema inmunitario, no se relacionan con el sistema HLA (v. capítulo 27). Se ha propuesto un mimetismo molecular en la patogenia del síndrome de Guillain-Barré, ya que se produce una reacción cruzada de los anticuerpos séricos frente a lipopolisacáridos de *C. jejuni* con gangliósidos periféricos y del sistema nervioso central. Hasta el 40% de los casos del síndrome de Guillain-Barré se asocian a infección por *Campylobacter* 1-2 semanas antes, y hasta el 50% tienen coprocultivos positivos o anticuerpos circulantes contra *Campylobacter*. El síndrome de Guillain-Barré se presenta en el 0,1% o menos de los casos infectados por *Campylobacter*.

MORFOLOGÍA

Campylobacter es un microorganismo gramnegativo flagelado con forma de coma. El diagnóstico se obtiene principalmente por el cultivo de heces, ya que los resultados de la biopsia son inespecíficos y revelan una colitis aguda autolimitada con características comunes a muchas otras formas de colitis infecciosa. Los infiltrados de neutrófilos mucosos e intraepiteliales son prominentes, en particular en la mucosa superficial (fig. 17-28*A*). También puede haber criptitis (infiltrado de neutrófilos en las criptas) y abscesos en las criptas (criptas con acumulaciones luminales de neutrófilos). Es importante que la arquitectura de la cripta está conservada (v. fig. 17-28*D*), aunque puede ser difícil de evaluar si las lesiones de la mucosa son intensas.

Características clínicas. La ingesta de tan solo 500 microorganismos de *C. jejuni* puede causar la enfermedad después de un período de incubación de hasta 8 días. La diarrea acuosa, aguda o después de un pródromo seudogripal es el síntoma principal y la disentería aparece en el 15% de los casos de adultos y más del 50% de los casos pediátricos. Los pacientes pueden diseminar las bacterias durante 1 mes o más después de la resolución clínica. Normalmente no se necesita tratamiento con antibióticos.

Shigelosis

Shigella *son bacilos gramnegativos aerobios facultativos no encapsulados inmóviles, que pertenecen a las* Enterobacteriaceae *y que no están estrechamente relacionados con* E. coli *enteroinvasivo.* Aunque los seres humanos son el único reservorio conocido, el género *Shigella* sigue siendo una de las causas más frecuentes de diarrea sanguinolenta. Se estima que se producen 165 millones de casos cada año en todo el mundo. Por su dosis infecciosa de unos pocos centenares de organismos y por la presencia de hasta 10^9 microorganismos en cada gramo de heces durante la enfermedad aguda, la infección por *Shigella* es altamente transmisible por vía fecal-oral o mediante agua y alimentos contaminados.

En EE. UU. y Europa los niños de las guarderías, los emigrantes, los viajeros a países en desarrollo y las personas que viven en residencias son los más afectados. La mayoría de las infecciones y muertes por *Shigella* se presenta en niños menores de 5 años de edad. En países en los que la *Shigella* es responsable de aproximadamente el 10% de todos los casos de

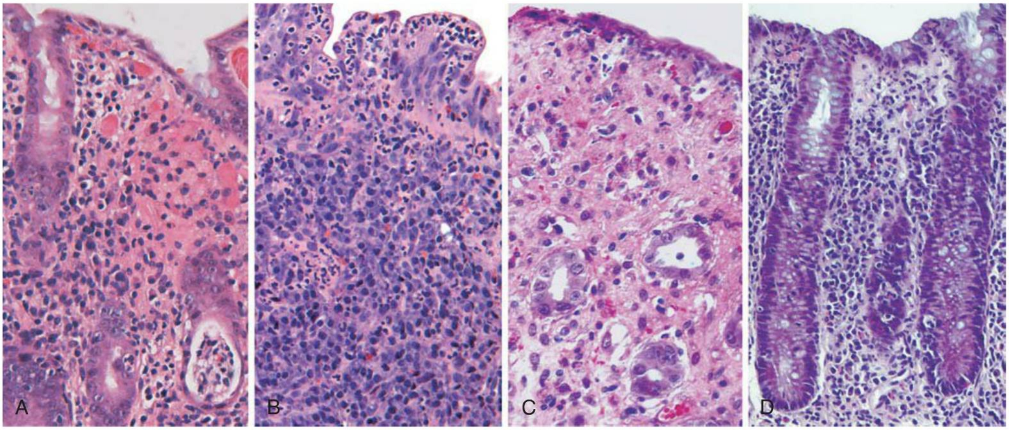


Figura 17-28 Enterocolitis bacteriana. **A.** La infección por *Campylobacter jejuni* produce una colitis aguda autolimitada. Los neutrófilos pueden verse dentro de la superficie y las criptas del epitelio, y hay un absceso en la cripta en la parte inferior derecha. **B.** En la infección por *Yersinia*, el epitelio superficial puede estar erosionado por los neutrófilos y la lámina propia está densamente infiltrada por láminas de células plasmáticas mezcladas con linfocitos y neutrófilos. **C.** La infección por *E. coli* enterohemorrágica O157:H7 da lugar a una morfología similar a la isquemia con atrofia y erosión superficial. **D.** La infección por *E. coli* enteroinvasiva es similar a otras colitis agudas autolimitadas, como las causadas por *Campylobacter jejuni.* Obsérvese que se mantienen la arquitectura y el espaciado normales de la cripta a pesar de los abundantes neutrófilos intraepiteliales.

enfermedad diarreica en pediatría y hasta del 75% de las muertes por diarrea.

Patogenia. Shigella *es resistente al riguroso entorno ácido del estómago, lo que explica las dosis infecciosas muy bajas.* Una vez en el intestino, los microorganismos son captados por las células epiteliales M, de micropliegues, que se especializan en la obtención de muestras y presentación de antígenos luminales. *Shigella* prolifera intracelularmente, se escapa hacia la lámina propia y es fagocitada por los macrófagos, en los que inducen apoptosis. La respuesta inflamatoria consiguiente daña la superficie epitelial y permite que las *Shigella* de la luz intestinal accedan a las membranas basolaterales de las células epiteliales cólicas, el lugar preferido para la invasión. Todas las especies de *Shigella* son portadoras de plásmidos de virulencia, algunas de las cuales codifican un sistema de secreción de tipo III capaz de inyectar directamente las proteínas bacterianas en el citoplasma del anfitrión. El serotipo 1 de *S. dysenteriae* también libera la toxina Shiga Stx, que inhibe la síntesis de las proteínas eucariotas dando lugar a daños y muerte de las células del anfitrión.

MORFOLOGÍA

Las infecciones por *Shigella* son más prominentes en el colon izquierdo, pero el íleon también puede verse afectado, lo que posiblemente refleja la abundancia de células M en la cúpula epitelial sobre las placas de Peyer. La mucosa es hemorrágica y está ulcerada y puede haber seudomembranas. La histología de los casos iniciales es similar a la de otras colitis autolimitadas, como las colitis por *Campylobacter,* pero por el tropismo por las células M pueden verse úlceras de aspecto aftoso similares a las que se observan en la enfermedad de Crohn. La posibilidad de confundir el cuadro con una enfermedad intestinal inflamatoria crónica es significativa, en particular en presencia de distorsión de la arquitectura de las criptas.

Características clínicas. Después de un período de incubación de hasta 1 semana, *Shigella* causa una enfermedad autolimitada que se caracteriza por 1 semana de diarrea, fiebre y dolor abdominal. La diarrea acuosa progresa inicialmente a una fase disentérica en el 50% de los casos y los síntomas constitucionales pueden persistir hasta 1 mes. La presentación subaguda que se da en una minoría de adultos se caracteriza por varias semanas de una diarrea que aparece y desaparece y puede parecerse a una colitis ulcerosa de nueva aparición. Aunque la duración es típicamente más corta en los niños, la intensidad es a menudo mucho mayor. La confirmación de la infección requiere el coprocultivo.

Las complicaciones de la infección por *Shigella* son infrecuentes y entre ellas están una tríada de artritis reactiva estéril, uretritis y conjuntivitis, que afecta preferentemente a hombres HLA-B27 positivos de entre 20 y 40 años de edad. El síndrome hemolítico urémico, que se asocia típicamente a E. coli *enterohemorrágica* (EHEC), también puede presentarse después de la infección con el serotipo 1 de *S. dysenteriae* que segrega la toxina Shiga (v. capítulo 20). El tratamiento con antibióticos acorta la evolución clínica y reduce el plazo en el que se diseminan los microorganismos en las heces, pero los medicamentos antidiarreicos están contraindicados porque prolongan los síntomas y retrasan la eliminación de *Shigella.*

Salmonelosis

Salmonella, que se clasifica dentro de la familia de bacilos gramnegativos Enterobacteriaceae, se dividen en *Salmonella typhi,* el agente causante de la fiebre tifoidea (que se comenta en la sección siguiente) y *Salmonella* no tifoidea. Esta última es el microorganismo causante de la salmonelosis, que habitualmente se debe a *S. enteritidis;* cada año se producen más de un millón de casos en EE. UU. y la prevalencia es incluso mayor en países en vías de desarrollo. La infección es más frecuente en niños pequeños y ancianos, con una incidencia máxima en verano y otoño. *Salmonella* también puede causar toxiinfecciones alimentarias por la ingesta de alimentos contaminados, especialmente carne, pollo, huevos y leche crudos o poco cocinados. El procesamiento centralizado de alimentos produce, en ocasiones, grandes brotes. Exis-

ten vacunas para personas y animales de granja, por ejemplo, gallinas ponedoras.

Patogenia. Se necesitan muy pocas *Salmonella* viables para causar la infección y la ausencia de ácido gástrico, como en sujetos con gastritis atrófica o con tratamiento supresor del ácido, reduce aún más el inóculo necesario. *Salmonella* posee unos genes de virulencia que codifican un sistema de secreción de tipo III capaz de transferir las proteínas bacterianas a las células M y enterocitos. Las proteínas transferidas activan las Rho GTPasas del anfitrión, lo que desencadena el reordenamiento de actina y la captación y la endocitosis de las bacterias, que, a su vez, permite el crecimiento bacteriano dentro de los endosomas. Además, la flagelina, la proteína del núcleo de los flagelos bacterianos, activa el receptor TLR5 en las células anfitrión y aumenta la respuesta inflamatoria local. De igual modo, los lipopolisacáridos bacterianos activan el receptor TLR4, aunque algunas cepas de *Salmonella* expresan un factor de virulencia que impide esta última activación. *Salmonella* también segrega una molécula que induce la liberación de células epiteliales de la hepoxilina eicosanoide A3, lo que atrae a los neutrófilos hacia la luz intestinal y potencia el daño de la mucosa. Las respuestas inmunitarias de los T_H1 y T_H17 limitan la infección y explican por qué las personas con defectos genéticos de la inmunidad de T_H17 están en riesgo de sufrir una salmonelosis diseminada.

Las características macro- y microscópicas de la enteritis por *Salmonella* son inespecíficas y similares a la de una colitis aguda autolimitada por *Campylobacter* o *Shigella.* El cultivo de heces es esencial para el diagnóstico.

Características clínicas. Las infecciones por *Salmonella* son clínicamente indistinguibles de las causadas por otros patógenos entéricos y los síntomas varían desde heces sueltas a diarrea profusa como la de la cólera o la disentería. La fiebre se resuelve en 2 días, pero la diarrea puede persistir durante 1 semana y los microorganismos se pueden diseminar por las heces durante varias semanas tras la resolución del cuadro. En los casos no complicados no se recomienda el tratamiento con antibióticos, ya que puede prolongar el estado de portador o incluso causar una recidiva y no acorta siempre la duración de la diarrea. La mayoría de las infecciones por *Salmonella* son autolimitadas, pero también pueden ser mortales. El riesgo de enfermedad grave y complicaciones aumenta en pacientes con procesos malignos, inmunodepresión, alcoholismo, disfunción cardiovascular, enfermedad falciforme y anemia hemolítica.

Fiebre tifoidea

La fiebre tifoidea, que también se denomina fiebre entérica, afecta a 30 millones de personas en todo el mundo cada año. Esta enfermedad está causada por *Salmonella enterica* y sus dos subtipos, *typhi* y *paratyphi. La mayoría de los casos que se producen en países endémicos se debe a* S. typhi, *mientras que la infección por* S. paratyphi *es más frecuente entre los turistas, quizá porque estos últimos tienden a vacunarse frente a* S. typhi. En las áreas endémicas afecta principalmente a los niños y a los adolescentes, pero no hay preferencias de edad en los países desarrollados. La infección se asocia principalmente a viajes a la India, México, Filipinas, Pakistán, El Salvador y Haití. El ser humano es el único reservorio para *S. typhi* y *S. paratyphi* y la transmisión se produce de persona a persona o a través de alimentos o agua contaminados. La colonización de la vesícula biliar por *S. typhi* o *S. paratyphi* se asocia a litiasis biliar y al estado de portador crónico.

Patogenia. *S. typhi* puede sobrevivir en el ácido gástrico y, una vez en el intestino delgado, es captada por las células M, a las que invade. A continuación, las bacterias son engullidas por las células mononucleadas en el tejido linfático subyacente. A diferencia de *S. enteritidis, S. typhi* puede diseminarse desde allí a través de los vasos linfáticos y sanguíneos, provocando la hiperplasia reactiva de los fagocitos y tejidos linfáticos de todo el cuerpo.

MORFOLOGÍA

La infección provoca el aumento de tamaño de las **placas de Peyer en el íleon terminal,** formando elevaciones muy bien delimitadas a modo de mesetas de hasta 8 cm de diámetro. Los ganglios linfáticos de drenaje mesentérico también están aumentados de tamaño. Los neutrófilos se acumulan dentro de la lámina propia superficial y los macrófagos que contienen bacterias, eritrocitos y restos de células nucleadas se mezclan con los linfocitos y las células plasmáticas en la lámina propia. El daño de la mucosa da lugar a úlceras ovaladas orientadas siguiendo el eje ileal y pueden ser perforantes. Los ganglios linfáticos de drenaje también pueden albergar microorganismos y aumentan de tamaño debido a la acumulación de fagocitos.

El bazo está aumentado de tamaño y es blando, con una pulpa uniformemente roja pálida, marcas de folículos obliterados e hiperplasia fagocítica prominente. El hígado muestra focos pequeños y dispersos aleatoriamente de necrosis parenquimatosa en los cuales los hepatocitos se sustituyen por agregados de macrófagos, que se denominan **nódulos tifoideos;** estos también pueden aparecer en la médula ósea y los ganglios linfáticos.

Características clínicas. Los pacientes presentan anorexia, dolor abdominal, distensión, náuseas, vómitos y diarrea sanguinolenta seguidos por una breve fase asintomática que da paso a la bacteriemia y fiebre con síntomas gripales. *Los hemocultivos son positivos en más del 90% de los sujetos afectados durante la fase febril. El tratamiento antibiótico puede prevenir una mayor progresión de la enfermedad.* En los pacientes que no reciben tratamiento, después de la fase febril inicial se produce un período de hasta 2 semanas de fiebre alta mantenida y sensibilidad abdominal que puede simular una apendicitis. Se ven *manchas rojas,* pequeñas lesiones maculopapulares eritematosas, en el tórax y abdomen. Los síntomas desaparecen después de varias semanas en los casos que sobreviven, aunque la enfermedad puede recidivar. La diseminación sistémica causa *complicaciones extraintestinales* como encefalopatía, meningitis, convulsiones, endocarditis, miocarditis, neumonía y colecistitis. Los pacientes con enfermedad de células falciformes son particularmente sensibles a la osteomielitis por *Salmonella.*

Yersinia

Hay tres especies de *Yersinia* que son patógenas en el ser humano. *Y. enterocolitica* y *Y. pseudotuberculosis* provocan enfermedad digestiva y se comentan a continuación, mientras que *Y. pestis,* el agente de la peste neumónica y bubónica, se comenta en el capítulo 8. Las infecciones digestivas por *Yersinia* son más frecuentes en Europa que en Norteamérica y están relacionadas principalmente con la ingestión de cerdo, leche cruda y agua contaminada. *Y. enterocolitica* es mucho más frecuente que *Y. pseudotuberculosis* y sus infecciones tienden a agregarse en invierno, posiblemente en relación con alimentos mal cocinados.

Patogenia. *Yersinia* invade las células M y usa proteínas bacterianas especializadas, *adhesinas,* para unirse a las integrinas β_1 de la célula anfitrión. Un islote de patogenia codifica un sistema de captación de hierro que media en su captación y transporte. Se han observado sistemas similares de transporte de hierro en *E. coli, Klebsiella, Salmonella* y enterobacterias. El hierro potencia la virulencia de *Yersinia* y estimula la diseminación sistémica, lo que explica por qué los sujetos con más cantidad de hierro no ligado al hemo, como aquellos con ciertas formas crónicas de anemia hemolítica o hemocromatosis, tienen más probabilidades de desarrollar sepsis y corren un riesgo mayor de muerte.

MORFOLOGÍA

Las infecciones por *Yersinia* afectan preferentemente al íleon, el apéndice y el colon derecho (fig. 17-28*B*). Los microorganismos se multiplican en el compartimento extracelular en el tejido linfoide, provocando la aparición de adenopatías regionales e hiperplasia de las placas de Peyer, y engrosamiento de la pared intestinal. La mucosa que recubre el tejido linfoide puede volverse hemorrágica, y en ocasiones se desarrollan erosiones aftosas y úlceras, junto con infiltrados por neutrófilos (v. fig. 17-28*B*) y granulomas. Esto deriva en confusiones diagnósticas con la enfermedad de Crohn.

Características clínicas. Las personas infectadas por *Yersinia* acuden con dolor abdominal, pero también puede aparecer fiebre y diarrea. Es frecuente encontrar náuseas, vómitos y sensibilidad abdominal y la invasión de las placas de Peyer con la consiguiente afectación de los linfáticos regionales puede simular una apendicitis aguda en adolescentes y adultos jóvenes. La enteritis y la colitis predominan en los niños más pequeños. *También son frecuentes los síntomas extraintestinales de faringitis, artralgias y eritema nudoso.* Es posible detectar *Yersinia* en coprocultivos realizados en agar selectivo para esta bacteria. En casos con afectación extraintestinal, los cultivos de ganglios linfáticos o sangre también pueden resultar positivos. Las complicaciones postinfecciosas son artritis reactiva con uretritis y conjuntivitis, miocarditis, eritema nudoso y nefropatía.

Escherichia coli

E. coli son bacilos gramnegativos que colonizan el tubo digestivo sano. La mayoría no son patógenos, pero un subgrupo puede causar enfermedad en el ser humano. Estos últimos microorganismos se clasifican según su morfología, mecanismo de patogenia y comportamiento *in vitro.* Los subgrupos de mayor relevancia clínica son *E. coli* enterotoxígena (ETEC), *E. coli* enteropatógena (EPEC), *E. coli* enterohemorrágica (EHEC), *E. coli* enteroinvasiva (EIEC) y *E. coli* enteroagregante (EAEC).

E. coli *enterotoxígena.* Los microorganismos ETEC son la causa principal de la diarrea del turista y se diseminan mediante alimentos o agua contaminados. En los países en vías de desarrollo, los niños menores de 2 años de edad son particularmente susceptibles. Los ETEC producen una toxina termolábil (TL) y una toxina termoestable (TE) y ambos inducen la secreción de cloruro y agua a la vez que inhiben la absorción intestinal de líquido. La toxina TL es similar a la toxina del cólera y activa la adenilato ciclasa, dando lugar al aumento del AMPc intracelular que, a su vez, estimula la secreción de cloruro y, simultáneamente, inhibe su absorción. La toxina TE, que guarda homología con la proteína reguladora de mamíferos guanilina, se une a la guanilato ciclasa y aumenta el GMPc intracelular con los efectos resultantes en el transporte que son similares a los producidos por la toxina TL. Como el cólera, la histopatología inducida por la infección por ETEC es escasa. Los síntomas clínicos consisten en diarrea secretora no inflamatoria, deshidratación y, en los casos más graves, shock.

E. coli *enteropatógena.* Son prevalentes en países desarrollados y en vías de desarrollo, donde constituyen una causa importante de diarrea endémica, además de brotes de diarrea, especialmente en niños menores de 2 años. Los EPEC se caracterizan por su capacidad de producir lesiones de unión y borramiento (U/B): las bacterias se unen estrechamente a las membranas apicales de los enterocitos y causan pérdida local (es decir, borramiento) de las microvellosidades. Las proteínas necesarias para crear las lesiones U/B son todas ellas codificadas por un gran islote de patogenia genómico, el *locus* del borramiento de los enterocitos (LEE), que también está presente en muchas cepas EHEC. Estas proteínas incluyen la Tir, que se inserta en la membrana plasmática de las células epiteliales intestinales. La Tir actúa como receptor para la intimina, proteína de la membrana externa bacteriana codificada por el gen *espE,* y se usa para la detección molecular y el diagnóstico de la infección por EPEC. El *locus* del borramiento de enterocitos también codifica un sistema de secreción de tipo III, similar al de *Shigella,* que inyecta proteínas efectoras bacterianas en el citoplasma de las células epiteliales. Todas las cepas de EPEC carecen de genes productores de toxina Shiga.

E. coli *enterohemorrágica.* Se clasifican como *E. coli* serotipos O157:H7 y no O157:H7. Como las vacas son su reservorio natural, no es sorprendente que los grandes brotes de infección por *E. coli* O157:H7 en países desarrollados se asocien a menudo al consumo de carne de ternera picada mal cocinada. Sin embargo, la leche y las verduras contaminadas también son vehículos de la infección. Ambos serotipos O157:H7 y no O157:H7 producen toxinas de tipo Shiga y, por tanto, su morfología (fig. 17-28*C*) y los síntomas clínicos son similares a los de *S. dysenteriae.* Las cepas O157:H7 de EHEC tienen más probabilidades que los serotipos no O157:H7 de causar grandes brotes, diarrea sanguinolenta, *síndrome hemolítico urémico* y colitis isquémica. Es muy importante recordar que los antibióticos no están recomendados para el tratamiento porque matar la bacteria puede conducir a una mayor liberación de toxinas de tipo Shiga, que aumentan el riesgo de síndrome hemolítico urémico, especialmente en niños.

E. coli *enteroinvasiva*. Los microorganismos EIEC so bacteriológicamente similares a *Shigella* y se transmiten a través de los alimentos, el agua o el contacto entre personas. Aunque los EIEC no producen toxinas, invaden las células epiteliales y causan un cuadro inespecífico de colitis aguda autolimitada (fig. 17-28*D*). Las infecciones por EIEC son más frecuentes entre los niños pequeños en los países en desarrollo y, en ocasiones, se asocian a brotes en países desarrollados.

E. coli *enteroagregante*. Los microorganismos EAEC se identificaron por su patrón exclusivo de adherencia a las células epiteliales. En la actualidad, se sabe que esos microorganismos son causa de diarrea en los niños y adultos en los países desarrollados y también en desarrollo. También pueden ser causa de la diarrea del turista. Los microorganismos se unen a los enterocitos mediante fimbrias de adherencia con la ayuda de una dispersina, una proteína de la superficie bacteriana que neutraliza la carga negativa de superficie de los

lipopolisacáridos. Aunque las bacterias producen enterotoxinas relacionadas con la enterotoxina *Shigella* y la toxina TE de ETEC, el daño histológico es mínimo y las lesiones características de adherencia solo son visibles en el microscopio electrónico. Los microorganismos EAEC causan diarrea no sanguinolenta que se puede prolongar en sujetos con el síndrome de inmunodeficiencia adquirida.

Colitis seudomembranosa

La colitis seudomembranosa, causada normalmente por *C. difficile*, también se conoce como colitis asociada a antibióticos o diarrea asociada a antibióticos. Aunque la diarrea asociada a antibióticos también puede estar causada por otros organismos como *Salmonella, C. perfringens* de tipo A o *Staphylococcus aureus,* solo *C. difficile* causa la colitis seudomembranosa.

Patogenia. Es probable que la alteración de la flora cólica normal en relación con los antibióticos permita el sobrecrecimiento de *C. difficile.* Casi todos los antibióticos pueden ser responsables; los determinantes más importantes de la enfermedad son la frecuencia de uso y la afectación de la flora cólica. La inmunodepresión también es un factor predisponente de la colitis por *C. difficile.* Las toxinas liberadas por *C. difficile* provocan la ribosilación de pequeñas GTPasas, como Rho, y provocan la rotura del citoesqueleto epitelial, la pérdida de la barrera de uniones estrechas, la liberación de citocinas y la apoptosis. Los mecanismos por los que esos procesos provocan la colitis seudomembranosa no se conocen a fondo.

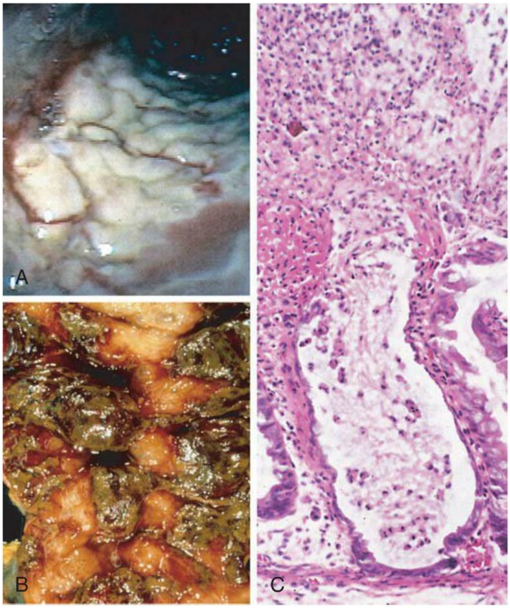


Figura 17-29 Colitis por *Clostridium difficile.* **A.** El colon está recubierto por seudomembranas amarronadas compuestas por neutrófilos, células epiteliales muertas y restos inflamatorios (imagen endoscópica). **B.** Las seudomembranas se aprecian con facilidad en la exploración macroscópica. **C.** El patrón típico de los neutrófilos procedentes de una cripta recuerda una erupción volcánica.

MORFOLOGÍA

La colitis asociada a *C. difficile* plenamente desarrollada se acompaña de la formación de **seudomembranas** (fig. 17-29*A, B*), formadas por una capa adherente de células inflamatorias y restos celulares en los lugares de lesión de la mucosa del colon. Aunque las seudomembranas no son específicas y aparecen en las infecciones isquémicas o necrosantes, la histopatología de la colitis asociada a *C. difficile* es patognomónica. El epitelio superficial está denudado y la lámina propia superficial contiene un infiltrado denso de neutrófilos y trombos de fibrina ocasionales dentro de los capilares. Las criptas que han sufrido daños superficiales están distendidas por un exudado mucopurulento que forma una erupción similar a la de un volcán (fig. 17-29*C*). Esos exudados confluyen hasta formar seudomembranas.

Características clínicas. *Los factores de riesgo de la colitis asociada a* C. difficile *son la edad avanzada, la hospitalización y el tratamiento con antibióticos.* El microorganismo es particularmente prevalente en hospitales. Hasta el 30% de los adultos hospitalizados están colonizados por *C. difficile* (una tasa 10 veces mayor que en la población general), pero la mayoría de los pacientes colonizados no tienen enfermedad. Los sujetos con colitis asociada a *C. difficile* se presentan con fiebre, leucocitosis, dolor abdominal, cólicos, diarrea acuosa y deshidratación. La pérdida de proteínas puede dar lugar a hipoalbuminemia. Pueden verse leucocitos fecales y sangre oculta en heces, aunque la diarrea sanguinolenta macroscópica es rara. El diagnóstico de la colitis asociada a *C. difficile* se establece normalmente por la detección de la toxina de *C. difficile,* y no por el cultivo, y se confirma por una histopatología característica. La administración de metronidazol o vancomicina es el tratamiento más eficaz, pero cada vez es más frecuente encontrar cepas de *C. difficile* resistentes a antibióticos e hipervirulentas. Otro problema importante en la colitis por *C. difficile* es la infección recidivante, que se produce hasta en el 40% de los pacientes. Antibióticos nuevos, anticuerpos monoclonales contra las toxinas A y B, y trasplantes microbianos fecales son tratamientos eficaces para la infección recidivante por *C. difficile*, pero su uso aún no es generalizado.

Enfermedad de Whipple

La enfermedad de Whipple es una rara enfermedad multivisceral crónica que George Hoyt Whipple describió por primera vez como una lipodistrofia intestinal en 1907. Apenas 27 años después el anatomopatólogo recibió el premio Nobel por su trabajo sobre la anemia perniciosa. Fue contemporáneo, aunque no familiar, de Allen Oldfather Whipple, el cirujano pionero en la pancreatoduodenectomía.

Patogenia. En la publicación original sobre un caso de Whipple se describía un sujeto con malabsorción, linfadenopatía y artritis de origen desconocido. En el estudio *post mortem* se demostró la presencia de macrófagos espumosos y un gran número de bacilos argirófilos en los ganglios linfáticos, que indicaban que se trataba de una enfermedad causada por un microbio. El actinomiceto grampositivo, que recibió el nombre de *Tropheryma whippelii,* que es el responsable de la enfermedad de Whipple, fue identificado mediante PCR en 1992 y finalmente se pudo cultivar en 2000. Los síntomas clínicos se presentan porque los macrófagos cargados de microorganismos se acumulan en la lámina propia del intestino delgado y los ganglios linfáticos mesentéricos, provocando

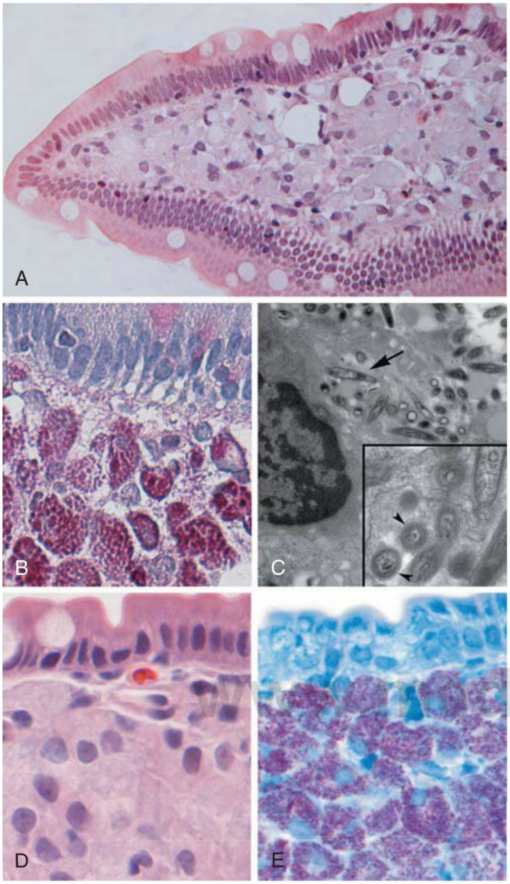


Figura 17-30 Enfermedad de Whipple e infección por micobacterias. **A.** Tinción con hematoxilina y eosina que muestra el borramiento de la lámina propia normal por una lámina de macrófagos tumefactos. **B.** La tinción con PAS resalta los lisosomas de los macrófagos llenos de bacilos. Obsérvese la tinción positiva de las vacuolas de la mucosa en las células caliciformes suprayacentes. **C.** Microfotografía electrónica de parte de un macrófago que muestra bacilos dentro de la célula *(flecha, parte superior)* y con un mayor aumento *(detalle).* **D.** La morfología de la infección por micobacterias puede ser similar a la de la enfermedad de Whipple, en particular en el anfitrión inmunocomprometido. Compárese con la imagen de **A. E.** Las micobacterias son positivas con tinciones para bacterias acidorresistentes. (**C,** por cortesía de George Kasnic y Dr. William Clapp, University of Florida, Gainesville, Fla.)

la obstrucción linfática. En consecuencia, *la diarrea con malabsorción de la enfermedad de Whipple se debe al deterioro del transporte linfático.*

MORFOLOGÍA

La característica morfológica de la enfermedad de Whipple es una **acumulación densa de macrófagos espumosos distendidos en la lámina propia del intestino delgado** (fig. 17-30*A*). Los macrófagos contienen gránulos positivos con el ácido peryódico de Schiff (PAS) y resistentes a la diastasa y representan los lisosomas repletos de bacterias parcialmente digeridas (fig. 17-30*B*). Los bacilos alargados intactos también se pueden identificar con el microscopio electrónico (fig. 17-30*C*). En la tuberculosis intestinal se observa un infiltrado similar de macrófagos espumosos (fig. 17-30*D*) y en ambos casos los microorganismos son PAS positivos. La tinción acidorresistente puede ser útil, porque las micobacterias son positivas (fig. 17-30*E*), pero *T. whippelii*, no.

La **expansión vellosa** causada por el infiltrado denso de macrófagos confiere un aspecto macroscópico aterciopelado a la superficie de la mucosa. La dilatación de los linfáticos y el depósito de lípidos en la mucosa explican la detección en la endoscopia de placas mucosas blancas o amarillas. En la enfermedad de Whipple, los macrófagos cargados de bacterias se acumulan en **los ganglios linfáticos del mesenterio, las membranas sinoviales de las articulaciones afectadas, las válvulas cardíacas, el cerebro** y otras localizaciones.

La enfermedad de Whipple es más frecuente en hombres de raza blanca, especialmente granjeros y otros con exposición laboral al terreno o los animales. Aunque no hay una agrupación familiar constante, la excepcionalidad de la infección a pesar del gran número de portadores sanos indica que podrían existir factores de riesgo genéticos.

La presentación clínica de la enfermedad de Whipple suele consistir en una tríada de diarrea, pérdida de peso y artralgia. Los síntomas extraintestinales, que aparecen meses o años antes de la malabsorción, consisten en artritis, artralgias, fiebre, linfadenopatías y enfermedad neurológica, cardíaca o pulmonar.

Las infecciones micobacterianas se plantean con más detalle en el capítulo 8.

Gastroenteritis vírica

La infección sintomática en el ser humano se debe a varios grupos de virus. A continuación, se comentan los más frecuentes.

Norovirus. Conocidos anteriormente como virus de tipo Norwalk, son una causa frecuente de gastroenteritis no bacteriana. Se trata de pequeños virus icosaédricos con un genoma de ARN monocatenario que forma un género dentro de la familia *Caliciviridae*. **Los norovirus causan aproximadamente la mitad de todos los brotes de gastroenteritis en todo el mundo y es una causa frecuente de gastroenteritis esporádica en los países desarrollados.** En EE. UU., los norovirus son la causa más frecuente de gastroenteritis aguda demandante de atención médica, y solo los rotavirus son más frecuentes como causa de diarrea grave en lactantes y niños pequeños. En los países en vías de desarrollo, los norovirus causan más de 200.000 muertes infantiles cada año. Cabe esperar que el norovirus se convierta en la causa más frecuente de diarrea en el mundo en todos los grupos de edad a medida que se generalicen las vacunas para rotavirus.

Los brotes locales están relacionados normalmente con alimentos o agua contaminados, pero la transmisión persona a persona subyace en la mayoría de los casos esporádicos. La infección se disemina con facilidad en colegios, hospitales, residencias y otros grupos grandes alojados en espacios reducidos, como los cruceros. En estos entornos, los vehículos de la infección son gotitas aéreas, superficies ambientales y fómites.

Después de un breve período de incubación, los sujetos afectados desarrollan náuseas, vómitos, diarrea acuosa y dolor abdominal. La morfología de la biopsia es inespecífica. Cuando se presentan, las anomalías son más evidentes en el

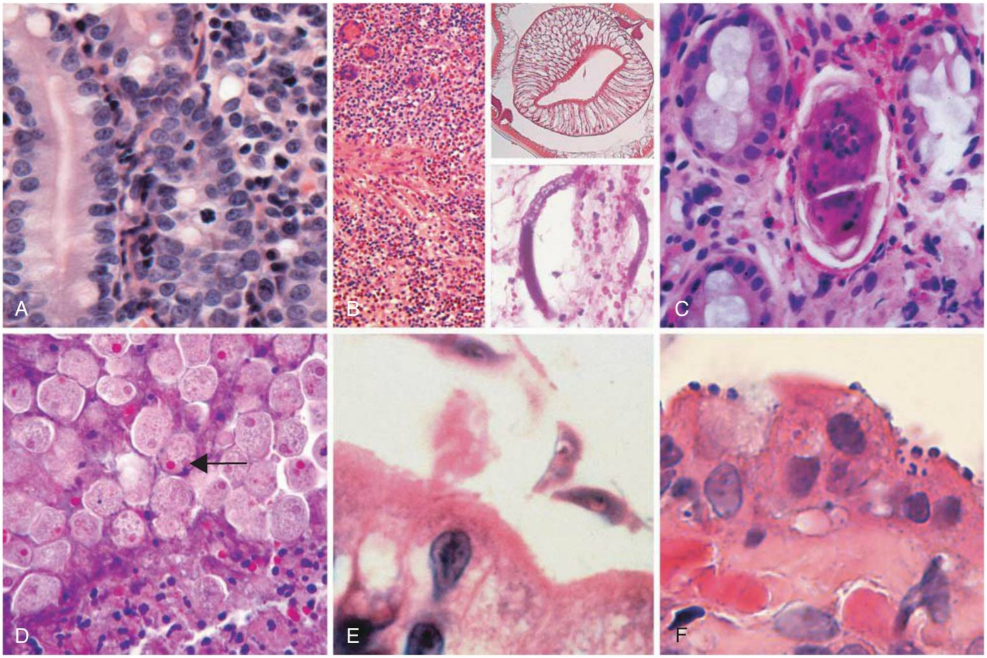


Figura 17-31 Enteritis infecciosa. **A.** Las características histológicas de la enteritis vírica consisten en un aumento del número de linfocitos intraepiteliales y en la lámina propia e hipertrofia de la cripta. **B.** Infiltrados eosinófilos difusos en la infección parasitaria. Este caso se debió a *Ascaris (detalle superior)*, pero una reacción tisular similar podría deberse a *Strongyloides (detalle inferior)*. **C.** La esquistosomiasis induce una reacción inflamatoria ante los huevos atrapados dentro de la lámina propia. **D.** *Entamoeba histolytica* en una muestra de biopsia de colon. Obsérvense algunos microorganismos que ingieren los eritrocitos *(flecha)*. **E.** Los microorganismos *Giardia lamblia*, que se presentan en el espacio luminal sobre las vellosidades de aspecto casi normal, se pasan por alto con facilidad. **F.** Los microorganismos *Cryptosporidia* se ven en pequeñas esferas azules que parecen apoyarse en la parte superior del borde en cepillo, pero en realidad están cubiertas por una fina capa de citoplasma de la célula anfitrión.

intestino delgado e incluye el acortamiento leve de las vellosidades, la vacuolización epitelial, pérdida del borde en cepillo de las microvellosidades, hipertrofia de las criptas e infiltrado linfocítico de la lámina propia (fig. 17-31*A*). La enfermedad es autolimitada en los anfitriones inmunocompetentes.

La infección por norovirus es un problema importante en pacientes inmunodeprimidos. Algunos datos indican que casi el 20% de los pacientes en tratamiento inmunodepresor tras trasplante renal o como tratamiento de la enfermedad de injerto contra anfitrión consiguiente al trasplante de células madre hematopoyéticas están infectados por norovirus y tienen diarrea intermitente. Muchos de estos pacientes no logran librarse de la infección y la diarrea persiste durante 9 meses de promedio. La malnutrición y la deshidratación resultantes aumentan la morbilidad de la enfermedad subyacente.

***Rotavirus*. Este virus encapsulado con un genoma formado por un ARN de doble cadena segmentado infecta a 140 millones de personas y causa 1 millón de muertes cada año, convirtiendo a estos virus en una causa frecuente de diarrea grave de la infancia y de mortalidad por diarrea en todo el mundo.** Los niños entre 6 y 24 meses de edad son los más vulnerables. La protección en los primeros 6 meses de vida parece deberse a la presencia de anticuerpos frente a los rotavirus en la leche materna, mientras que la protección después de los 2 años se debe a la inmunidad que se desarrolla después de la primera o segunda infección. No obstante, la protección conferida por los anticuerpos maternos parece ser menos eficaz en la India, Asia y África. Así, en estas zonas, las infecciones son frecuentes en lactantes menores de 6 meses, por lo que se ha recomendado la vacunación precoz. Como se emplean virus vivos atenuados, la vacuna está contraindicada en pacientes con inmunodeficiencias. La vacunación también se ha asociado a intususcepción, como se ha comentado.

Los brotes en hospitales y centros de día son frecuentes y la infección se disemina con facilidad. El inóculo mínimo estimado es de solo 10 partículas de virus. El rotavirus infecta y destruye selectivamente los enterocitos maduros en el intestino delgado y la superficie de las vellosidades está repoblada por células secretoras inmaduras. La lesión de los eritrocitos podría estar mediada por un factor vírico denominado proteína no estructural 4 (NSP4), capaz de inducir apoptosis del epitelio. La pérdida de la función de absorción y la secreción neta de agua y electrólitos se ve empeorada por una diarrea osmótica causada por la absorción incompleta de nutrientes. Como los norovirus, los rotavirus tienen un período de incubación breve seguido por varios días de vómitos y diarrea acuosa.

***Adenovirus*.** Los adenovirus son una causa frecuente de diarrea en la infancia y afectan también a los pacientes inmunocomprometidos. Las muestras de biopsia del intes-

tino delgado pueden mostrar degeneración epitelial pero con mayor frecuencia muestran atrofia inespecífica de las vellosidades e hiperplasia compensadora de la cripta. Las inclusiones víricas nucleares son infrecuentes. La enfermedad se presenta normalmente después de un período de incubación de 1 semana, con síntomas inespecíficos como diarrea, vómitos y dolor abdominal. También puede verse fiebre y pérdida de peso. Los síntomas se resuelven en 10 días.

Enterocolitis parasitaria

Aunque los virus y las bacterias son los patógenos entéricos predominantes en EE. UU., la enfermedad parasitaria y las infecciones protozoarias afectan a más de la mitad de la población de todo el mundo con un cuadro crónico o recidivante. El intestino delgado puede albergar hasta 20 especies de parásitos, incluidos nematodos, como los nematelmintos *Ascaris* y *Strongyloides,* uncinarias y oxiuros, cestodos, como platelmintos y tenias, trematodos o duelas y protozoos. Las infecciones parasitarias se comentan en el capítulo 8; a continuación se comentarán brevemente solo las que son habituales en el tracto intestinal.

Ascaris lumbricoides. Este nematodo infecta a más de 1.000 millones de personas en todo el mundo, como consecuencia de la contaminación fecal-oral humana. Los huevos ingeridos y las larvas en el intestino penetran en la mucosa intestinal. A continuación, las larvas migran de la circulación esplácnica a la sistémica y, por último, llegan a los pulmones para desarrollarse dentro de los alvéolos. Unas 3 semanas después, las larvas se expulsan con la tos y se degluten. Al volver al intestino delgado, las larvas maduran a gusanos adultos, que inducen una reacción inflamatoria con abundantes eosinófilos (fig. 17-31*B*) capaz de causar obstrucción mecánica del intestino o del árbol biliar. Las larvas también pueden formar abscesos hepáticos y causar neumonitis por *Ascaris.* El diagnóstico se establece normalmente por la detección de huevos en las muestras de heces.

Strongyloides. Las larvas de *Strongyloides* viven en suelos contaminados por materia fecal y pueden penetrar en la piel intacta. Migran hasta los pulmones, donde inducen infiltrados inflamatorios y después residen en el intestino mientras maduran hasta convertirse en gusanos adultos. A diferencia de otros gusanos intestinales, que requieren una fase de huevos o larvas fuera del ser humano, los huevos del *Strongyloides* pueden acumularse en el intestino y liberan larvas que penetran en la mucosa, provocando autoinfección (v. fig. 17-31*B*). Por tanto, la infección por *Strongyloides* persiste de por vida y los sujetos inmunodeprimidos pueden desarrollar una autoinfección abrumadora. *Strongyloides* induce una importante reacción tisular y eosinofilia periférica.

Necator duodenale *y* Ancylostoma duodenale. Estas uncinarias infectan a 1.000 millones de personas en todo el mundo y provocan una morbilidad significativa. La infección se inicia con la penetración de las larvas a través de la piel y después de continuar su desarrollo en los pulmones, las larvas migran hasta la tráquea, donde son deglutidas. Una vez en el duodeno los gusanos se unen a la mucosa, chupan la sangre y se reproducen, lo que provoca numerosas erosiones superficiales, hemorragia focal e infiltrados inflamatorios y, en la infección crónica, anemia ferropénica. El diagnóstico puede establecerse mediante la detección de los huevos en un frotis de heces.

Enterobius vermicularis. También conocidos como oxiuros, estos parásitos infectan a las personas de los países industrializados y en desarrollo. En EE. UU., 40 millones de personas tienen oxiuros. Como no invaden los tejidos del anfitrión y viven toda su vida en la luz intestinal, raramente provocan una enfermedad grave. La infección por *E. vermicularis* o enterobiosis tiene lugar principalmente por la vía fecal-oral. Los gusanos adultos que viven en el intestino migran hacia el orificio anal por la noche, donde las hembras depositan los huevos en la mucosa perirrectal. Los huevos causan una intensa irritación. Se produce prurito rectal y perineal. El prurito intenso provoca la contaminación de los dedos, lo que favorece la transmisión entre personas. Tanto los huevos como los oxiuros adultos siguen siendo viables fuera del cuerpo y es frecuente la infección repetida. El diagnóstico puede establecerse aplicando una cinta de celofán en la piel perianal con el posterior estudio en el microscopio.

Trichuris trichiura. Los tricocéfalos infectan principalmente a niños pequeños. Al igual que *E. vermicularis, Trichuris trichiura* no penetra en la mucosa intestinal y raramente es causa de una enfermedad grave. No obstante, las infecciones graves pueden causar diarrea sanguinolenta y prolapso rectal.

Esquistosomiasis. En el intestino, la enfermedad está causada por gusanos adultos que residen en las venas mesentéricas. Los síntomas de la esquistosomiasis intestinal se deben al atrapamiento de los huevos dentro de la mucosa y la submucosa (fig. 17-31*C*). La reacción inmunitaria resultante es a menudo granulomatosa y provoca hemorragia e incluso obstrucción. En el capítulo 8 se incluyen más detalles.

Cestodos intestinales. Las tres especies principales de cestodos que afectan al ser humano son *Diphyllobothrium latum,* tenia del pescado; *Taenia solium,* tenia del cerdo; e *Hymenolepis nana,* tenia enana. Residen exclusivamente en la luz intestinal y se transmiten por ingestión de pescado, carne o cerdo crudos o poco cocinados que contienen las larvas enquistadas. La liberación de las larvas permite su inserción en la mucosa intestinal a través de su cabeza o escólex. El gusano obtiene sus nutrientes del torrente sanguíneo y crece mediante la formación de segmentos llenos de huevos, que se denominan *proglótides.* Las personas se infectan normalmente con un único gusano, y como no penetra la mucosa intestinal normalmente no hay eosinofilia periférica. No obstante, la carga de parásitos puede ser escalonada porque los gusanos adultos pueden alcanzar una longitud de varios metros. En las heces se diseminan grandes cantidades de proglótides o huevos. Los síntomas clínicos consisten en dolor abdominal, diarrea y náuseas, pero la mayoría de los casos son asintomáticos. En ocasiones, *D. latum* causa deficiencia de vitamina B_{12} y anemia megaloblástica porque compite con el anfitrión por la vitamina B_{12} dietética. La identificación de proglótides y huevos en las heces es el método diagnóstico más eficiente.

Entamoeba histolytica. Este protozoo causa la amebiasis y se disemina por transmisión fecal-oral. *E. histolytica* infecta a 500 millones de personas en países como la India, México y Colombia y causa 40 millones de casos de disentería y abscesos hepáticos cada año. Los quistes de *E. histolytica,* que tienen una pared de quitina y cuatro núcleos, son resistentes al ácido gástrico, una característica que les permite atravesar el estómago sin dañarse. Los quistes colonizan después la superficie epitelial del colon y liberan los trofozoítos, formas ameboides que se reproducen en condiciones anaerobias.

Aunque la amebiasis es más frecuente en el ciego y colon ascendente, también pueden estar afectados el colon sigmoide, el recto y el apéndice. La disentería aparece cuando las amebas se unen al epitelio del colon, inducen apoptosis, invaden las criptas y excavan lateralmente la lámina propia. De esta forma, se reclutan los neutrófilos, se crean daños tisulares y se crea una úlcera con forma de matraz con un cuello estrecho y una base amplia. El diagnóstico histológico puede ser difícil, ya que las amebas son similares a los macrófagos en su tamaño y aspecto general (fig. 17-31*D*). Los parásitos pueden penetrar en los vasos esplácnicos y embolizar hacia el hígado para producir abscesos en el 40% de los pacientes con disentería amebiana. Los abscesos hepáticos amebianos, que pueden medir más de 10 cm de diámetro, provocan una reacción inflamatoria escasa en los bordes y un recubrimiento velloso de fibrina. Los abscesos persisten después de que desaparezca la enfermedad intestinal aguda y raramente llega a los pulmones y al corazón. Las amebas también se diseminan por el torrente sanguíneo hacia los riñones y el cerebro.

Los sujetos con amebiasis acuden con dolor abdominal, diarrea sanguinolenta o pérdida de peso. En ocasiones se presenta colitis aguda necrosante y megacolon y en ambos casos se asocia a una mortalidad significativa. Los parásitos carecen de mitocondrias o de enzimas del ciclo de Krebs y, por tanto, son fermentadores obligados de glucosa. El tratamiento más eficaz para la enfermedad sistémica es el metronidazol, que inhibe la piruvato oxidorreductasa es necesaria para la fermentación.

Giardia lamblia. Estos microorganismos, también denominados *G. duodenalis* o *G. intestinalis,* fueron descritos inicialmente por Van Leeuwenhoek, el inventor del microscopio, quien describió el patógeno en sus propias heces. Se trata de la infección parasitaria más frecuente en el ser humano, y se disemina a través del agua o de alimentos contaminados. La infección puede aparecer después de la ingestión de tan solo 10 quistes. Como los quistes son resistentes al cloro, *Giardia* es endémica en los suministros de agua potable no filtrada. Son frecuentes en torrentes rurales, lo que explica la infección en campistas que los usan como fuente de agua. La infección también puede contagiarse por la vía fecal-oral, y como los quistes son estables pueden ser deglutidos accidentalmente al nadar en aguas contaminadas.

Giardia es un protozoo flagelado que disminuye la expresión de las enzimas en el borde en cepillo, incluida la lactasa. Además, daña las microvellosidades e induce la apoptosis de las células epiteliales del intestino delgado. Las respuestas de la IgA secretora y la IL-6 de la mucosa son importantes para la eliminación de las infecciones por *Giardia.* El cuadro puede ser más grave en sujetos inmunodeprimidos, agammaglobulinémicos o malnutridos. *Giardia* se escapa de la eliminación inmunitaria mediante la modificación continuada del antígeno mayor de superficie, una proteína variante de superficie, y puede persistir durante meses o años causando síntomas intermitentes.

Los trofozoítos de *Giardia* se pueden identificar en las biopsias de duodeno por su forma de pera característica con dos núcleos de igual tamaño. A pesar del gran número de trofozoítos, que se unen estrechamente al borde en cepillo de los enterocitos con vellosidades, no hay invasión y la morfología del intestino delgado puede ser normal (fig. 17-31*E*). Sin embargo, en caso de infección grave se observan vellosidades achatadas con un número creciente de linfocitos intraepiteliales e infiltrados inflamatorios mixtos en la lámina propia.

La giardiasis puede ser subclínica o acompañarse de diarrea aguda o crónica, malabsorción y pérdida de peso. La infección se demuestra por la detección mediante inmunofluorescencia de los quistes en heces. Aunque el tratamiento antimicrobiano oral es eficaz, las recaídas son frecuentes.

Cryptosporidium. Igual que *Giardia,* los criptosporidios son una causa importante de diarrea en todo el mundo. La criptosporidiosis fue descrita por primera vez en la década de los ochenta como causa de *diarrea crónica en pacientes con sida* y en la actualidad se reconoce como causa de enfermedad aguda autolimitada en anfitriones inmunológicamente normales. También causa diarrea persistente en residentes de países en desarrollo. Los microorganismos se ven en todo el mundo, con la excepción de la Antártida porque los ovoquistes mueren con el frío. Los ovoquistes son resistentes al cloro y, por tanto, persisten en aguas tratadas, pero no filtradas. El agua potable contaminada sigue siendo el medio más habitual de transmisión. El mayor brote documentado, como consecuencia de la purificación incorrecta del agua, tuvo lugar en 1993 en Milwaukee, Wisconsin, y afectó a más de 400.000 personas. Como la giardiasis, la criptosporidiosis puede llegar a las personas que practican deportes acuáticos a través del agua contaminada. La infección transmitida por alimentos es menos frecuente.

Las personas se infectan con varias especies de *Cryptosporidium,* como *C. hominis* y *C. parvum.* Todos ellos siguen el ciclo vital completo con las fases asexuada y sexuada reproductora en un solo anfitrión. El ovocito enquistado ingerido, de los que bastan 10 unidades para causar una infección sintomática, libera esporozoítos tras la activación de las proteasas por parte del ácido gástrico. Los esporozoítos son móviles y tienen un orgánulo especializado que se adhiere al borde en cepillo y causa alteraciones en el citoesqueleto del enterocito. Estas alteraciones inducen al enterocito a rodear por completo al parásito, que se aloja en una vacuola endocítica dentro de las microvellosidades. La presencia del parásito conduce a la malabsorción de sodio, secreción de cloruro y aumento de la permeabilidad de las uniones intercelulares herméticas, responsables de la diarrea acuosa no sanguinolenta consiguiente.

La histología de la mucosa muestra a menudo solo alteraciones mínimas, pero la criptosporidiosis persistente en los niños y la infección importante en pacientes inmunodeprimidos puede producir atrofia de las vellosidades, hiperplasia de las criptas e infiltrados inflamatorios. Aunque el esporozoíto es intracelular a través del microscopio óptico parece que se asienta en la parte superior de la membrana apical epitelial (fig. 17-31*F*). Los microorganismos están típicamente más concentrados en el íleon terminal y colon proximal, pero puede aparecer en todo el intestino, vías biliares e incluso vías respiratorias de los anfitriones inmunodeprimidos. El diagnóstico se basa en el hallazgo de los ovoquistes en heces.

CONCEPTOS CLAVE

Enterocolitis infecciosa

- ***Vibrio cholerae*** secreta una toxina preformada que causa una secreción masiva de cloruro. El agua sigue al gradiente osmótico resultante, provocando *diarrea secretora.*
- ***Campylobacter jejuni*** es el patógeno bacteriano más frecuente en los países desarrollados y también es causa de la diarrea del viajero. La mayoría de los aislados es no invasiva.
- Las **especies de *Salmonella* y *Shigella*** son invasivas y se asocian a diarrea sanguinolenta exudativa (disentería).

- La **infección por *Salmonella*** es una causa frecuente de toxiinfección alimentaria.
- ***S. typhi*** puede causar enfermedad sistémica (fiebre tifoidea).
- La **colitis seudomembranosa** está desencadenada a menudo por un tratamiento antibiótico que permite la colonización por ***Clostridium difficile.*** Este organismo libera toxinas que alteran la función epitelial. La respuesta inflamatoria asociada incluye las características erupciones en forma de volcán de neutrófilos procedentes de las criptas del colon, que se diseminan hasta formar seudomembranas mucopurulentas.
- **Norovirus** es una causa muy frecuente de diarrea autolimitada en adultos y niños. Se contagia de persona a persona en los casos esporádicos y por el agua en las epidemias.
- Los **rotavirus** son la causa más frecuente de diarrea infantil grave y de la mortalidad mundial por diarreas. La pérdida de enterocitos maduros, que produce malabsorción y secreción, es la causa de la diarrea.
- Las **infecciones por parásitos y protozoos** afectan a más de la mitad de la población mundial de forma crónica o recidivante. Cada parásito tiene un ciclo vital característico e induce una reacción tisular propia. La mayoría se asocia a eosinofilia tisular y sistémica.

Síndrome del intestino irritable

El síndrome del intestino irritable (SII) se caracteriza por dolor abdominal crónico recidivante, distensión y cambios en los hábitos intestinales. A pesar de unos síntomas claramente manifiestos, la evaluación macro y microscópica es normal en la mayoría de los pacientes afectados. Por tanto, el diagnóstico depende de los síntomas clínicos y pruebas funcionales. Hay que tener en cuenta que el SII es un síndrome, y que este término-paraguas abarca múltiples enfermedades. El SII se divide actualmente en varios subtipos, definidos según las revisiones sucesivas de los criterios de Roma.

Patogenia. La patogenia del SII sigue estando mal definida, aunque está claro que hay interrelaciones entre los factores de estrés psicológicos, la dieta, la perturbación de la flora intestinal, el aumento de las respuestas sensitivas entéricas a estímulos digestivos y la motilidad digestiva anómala. Por ejemplo, los pacientes con SII con *estreñimiento predominante* o *diarrea predominante* tienden a presentar contracciones cólicas y velocidades de tránsito reducidas o aumentadas, respectivamente. Una síntesis excesiva de ácidos biliares o la malabsorción de estos se han identificado como causa del SII con diarrea predominante, posiblemente debido a los efectos de los ácidos biliares sobre la motilidad intestinal.

Otros datos relacionan al SII con alteraciones en la función del sistema nervioso entérico, apuntando a una señalización defectuosa en el eje encéfalo-intestino. De acuerdo con esto, los estudios de secuenciación profunda y asociación en todo el genoma han ligado varios genes candidatos al SII, incluidos transportadores de la recaptación de serotonina, receptores de cannabinoides y mediadores inflamatorios relacionados con el TNF. Además, los antagonistas de los receptores 5-HT3 son eficaces en muchos casos de SII con diarrea predominante. Los opiáceos y los psicofármacos con efectos anticolinérgicos también se usan habitualmente para tratar el SII con diarrea predominante.

Un grupo diferente de pacientes con SII relaciona el inicio con un episodio de gastroenteritis infecciosa, indicando que la activación inmunitaria, o quizás un cambio en la flora intestinal, podría desencadenar algunos casos. Aunque no se ha demostrado, esto podría explicar la eficacia de los trasplantes fecales en algunos casos de SII.

Los mecanismos subyacentes al SII con diarrea o estreñimiento predominantes podrían solaparse parcialmente. Por ejemplo, en ambos se han encontrado polimorfismos de nucleótido único en mediadores inmunitarios.

Características clínicas. La prevalencia máxima de SII se sitúa entre los 20 y los 40 años de edad y existe un predominio significativo en las mujeres. La variabilidad de los criterios diagnósticos dificulta establecer la incidencia, pero la mayoría de los autores refiere una prevalencia en los países desarrollados entre el 5 y el 10%. El SII se diagnostica en estos momentos usando criterios clínicos que requieren la aparición de dolor abdominal o molestias al menos 3 días al mes durante 3 meses, mejoría con la defecación y cambios en la frecuencia o forma de las heces. Hay que descartar otras causas, como infección entérica o enfermedad inflamatoria intestinal.

El SII no se asocia a secuelas a largo plazo, pero los pacientes afectados pueden sufrir una cirugía abdominal innecesaria debido al dolor crónico y al compromiso de su funcionalidad social. El pronóstico del SII está estrechamente relacionado con la duración de los síntomas, correlacionándose una duración mayor del cuadro con la menor probabilidad de mejoría.

Enfermedad inflamatoria intestinal

La *enfermedad inflamatoria intestinal* (EII) es una afección crónica que se presenta como consecuencia de la activación inmunitaria inadecuada de la mucosa. Los dos trastornos que se incluyen dentro de las EII son la *colitis ulcerosa* y la *enfermedad de Crohn.* Las descripciones de ambas entidades datan de la antigüedad y del siglo XVI, al menos, respectivamente, aunque se necesitaron las técnicas bacteriológicas modernas para excluir las etiologías infecciosas convencionales en ambas enfermedades. Como plantearemos posteriormente, la flora luminal probablemente intervenga en la patogenia de la EII.

La distinción entre colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn se basa, en gran medida, en la distribución de los territorios afectados (fig. 17-32) y en la expresión morfológica de la enfermedad (tabla 17-9) en ellos. **La colitis ulcerosa se limita al colon y recto y que se extiende solo hasta la mucosa y submucosa. Por el contrario, la enfermedad de Crohn, que también se ha denominado enteritis regional (por la frecuente afectación ileal), puede afectar a cualquier área del tubo digestivo y es típicamente transmural.**

Epidemiología. La colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn se manifiestan a menudo en la adolescencia o en los primeros años adultos, y el segundo proceso muestra un ligero predominio entre las mujeres. La EII es más frecuente entre los sujetos de raza blanca, mientras que en EE. UU. es entre tres y cinco veces más frecuente en los judíos procedentes de la Europa del Este (asquenazíes) que en la población general. Esta última prevalencia parece deberse a factores genéticos, como veremos a continuación. La distribución geográfica de la EII es muy variable, pero es más frecuente en Norteamérica, norte de Europa y Australia. Sin embargo, la incidencia de la EII en todo el mundo está en aumento y cada vez es más frecuente en regiones como África, Sudamérica y Asia, donde la prevalencia era históricamente baja. La hipótesis de la higiene sugiere que este aumento de la incidencia está relacionado con las mejores condiciones de almacenamiento de los alimentos y su menor contaminación, y cambios en la composi-

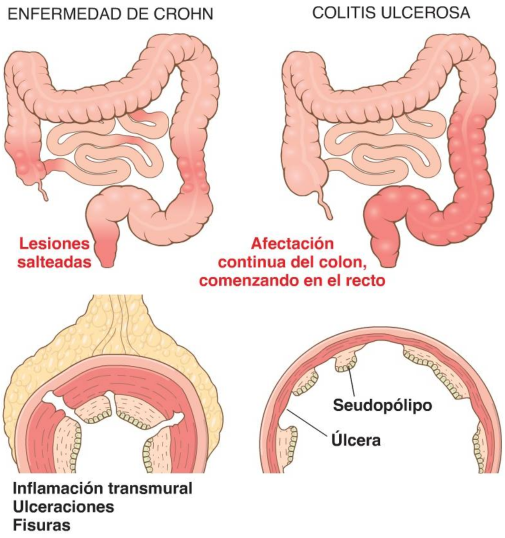


Figura 17-32 Distribución de las lesiones en la enfermedad intestinal inflamatoria. La distinción entre la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa se basa principalmente en su morfología.

ción de la flora intestinal. Esto parece condicionar un desarrollo inadecuado de los procesos reguladores que limitan las respuestas inmunitarias de la mucosa. A su vez, esta alteración permite que ciertos organismos microbianos asociados a la mucosa desencadenen una inflamación crónica y persistente en personas susceptibles. Aunque carecemos de muchos datos que apoyen esta hipótesis, la observación de que la infección por helmintos, que es endémica en regiones en las que la prevalencia de la EII es baja, puede prevenir el desarrollo de la EII en los modelos de animales y reducir la enfermedad en algunos casos apoya esta idea.

Patogenia. Aunque aún no se han definido las causas exactas, **la mayoría de los investigadores cree que la EII se debe a los efectos combinados de alteraciones en las interacciones del anfitrión con la flora intestinal, disfunción epitelial del intestino, respuestas inmunitarias anómalas de la mucosa y composición alterada de la flora intestinal.** Esta concepción recibe el respaldo de estudios epidemiológicos, genéticos y clínicos, así como modelos de laboratorio de EII (fig. 17-33).

- **Genética.** Hay indicios convincentes de que los factores genéticos contribuyen a la EII. El riesgo de la enfermedad aumenta cuando existe un miembro de la familia afectado y, en la enfermedad de Crohn, la tasa de concordancia de los gemelos monocigóticos se acerca al 50%. Los factores genéticos también contribuyen a la expresión fenotípica de la enfermedad, porque los gemelos afectados por la enfermedad de Crohn suelen desarrollar la enfermedad en un intervalo de pocos años y la presentan en regiones similares del tubo digestivo. La concordancia de los gemelos monocigóticos en la colitis ulcerosa es solo del 15%, lo que indica que los factores genéticos son menos dominantes que en la enfermedad de Crohn. La concordancia de los gemelos dicigóticos es inferior al 10% para ambas formas de la EII.

  Los estudios poblacionales de asociación en todo el genoma han identificado más de 160 genes asociados a la EII. La mayoría de ellos son comunes a la enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa, así como a otras enfermedades complejas mediadas por la inmunidad. Curiosamente, varios genes asociados a la EII se superponen a genes implicados en respuestas a micobacterias, incluidas *Mycobacterium tuberculosis* y *Mycobacterium leprae.* Esto respalda la idea de que las interacciones anfitrión-microbios son esenciales en la patogenia de la EII, y podría explicar las características histopatológicas compartidas por la enfermedad de Crohn y las infecciones micobacterianas. Uno de los genes más asociados con la enfermedad de Crohn es el *NOD2* (dominio de unión 2 de oligomerización de nucleótidos), que codifica una proteína intracelular que se une a peptidoglucanos bacterianos y activa procesos señalizadores, incluida la vía NF-κB. A pesar del aumento de riesgo atribuible a los polimorfismos de *NOD2,* hay que recordar que menos del 10% de los portadores de variantes de *NOD2* asociadas a riesgo desarrollará la enfermedad. Así pues, como sucede con todos los genes asociados a la EII, un gen cualquiera solo confiere un pequeño incremento del riesgo de desarrollar estas enfermedades.

  Además del *NOD2,* resultan especialmente interesantes dos genes relacionados con la enfermedad de Crohn: *ATG16L1* (tipo 16 relacionado con la autofagia) e *IRGM* (GTPasa M relacionada con la inmunidad). Ambos pertenecen a las vías de autofagia que resultan esenciales en las respuestas celulares ante las bacterias intracelulares. El *ATG16L1* quizá regule también la homeostasia epitelial.

  NOD2, IRGM y *ATG16L1* son expresados por múltiples tipos celulares, y aún no se ha definido con exactitud su

Tabla 17-9 Características diferenciales entre la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa

Características	Enfermedad de Crohn	Colitis ulcerosa
Macroscópicas		
Región intestinal	Íleon ± colon	Solo colon
Distribución	Lesiones salteadas	Difusas
Estenosis	Sí	Rara
Aspecto de la pared	Grueso	Fino
Microscópicas		
Inflamación	Transmural	Limitada a la mucosa
Seudopólipos	Moderados	Importantes
Úlceras	Profundas, como cuchillos	Superficiales, de base ancha
Reacción linfoide	Importante	Moderada
Fibrosis	Importante	Leve o ausente
Serositis	Importante	Leve o ausente
Granulomas	Sí (~35%)	No
Fístulas o senos	Sí	No
Clínicas		
Fístula perianal	Sí (en la enfermedad del colon)	No
Malabsorción de grasas y vitaminas	Sí	No
Potencial maligno	Con afectación del colon	Sí
Recaídas después de la cirugía	Frecuente	No
Megacolon tóxico	No	Sí

Todas las características pueden no estar presentes en el mismo caso.

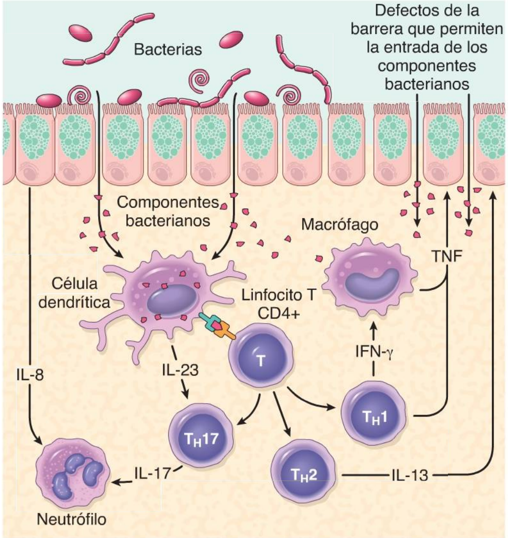


Figura 17-33 Modelo de la patogenia de la enfermedad intestinal inflamatoria. Se muestran algunos aspectos de la enfermedad de Crohn y de la colitis ulcerosa. Véanse detalles en el texto.

participación en la patogenia de la enfermedad de Crohn. No obstante, los tres participan en el reconocimiento y la respuesta frente a los patógenos intracelulares, prestando apoyo a la hipótesis de que las reacciones inmunitarias inapropiadas a bacterias luminales son un componente importante de la patogenia de la EII.

- **Respuestas inmunitarias de la mucosa.** Varias observaciones respaldan la participación de las respuestas inmunitarias de la mucosa en la patogenia de la EII. Algunas de ellas son:
  - Los linfocitos T colaboradores están activados en la enfermedad de Crohn, y la respuesta se polariza hacia el tipo T_H1 (v. capítulo 6).
  - Los linfocitos T T_H17 contribuyen con mayor probabilidad a la patogenia de la enfermedad. De acuerdo con esta idea, ciertos polimorfismos del receptor de IL-23, implicado en el desarrollo y mantenimiento de los linfocitos T_H17, confieren una notable reducción del riesgo de enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa.
  - Muchas otras citocinas proinflamatorias, incluidas el TNF, el interferón γ y la IL-13, además de moléculas inmunomoduladoras, como la IL-10 y el TGF-β, participan aparentemente en la patogenia de la EII. La implicación de la IL-10 se apoya en las observaciones de que las mutaciones autosómicas recesivas de los genes de IL-10 y de su receptor están relacionadas con EII grave de inicio temprano.

  Globalmente, aunque aún no se han definido los detalles, está claro que la alteración de la activación inmunitaria de la mucosa y una inmunorregulación defectuosa contribuyen al desarrollo de la colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn. Los inmunodepresores siguen siendo el tratamiento fundamental de ambas enfermedades.
- **Defectos epiteliales.** Se han descrito varios defectos epiteliales en la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa, por ejemplo:
  - En pacientes con enfermedad de Crohn y un subgrupo de sus familiares de primer grado sanos, existen defectos en la función de barrera constituida por las uniones herméticas epiteliales. En estas personas, la disfunción de la barrera se asocia a polimorfismos de *NOD2* específicos ligados a la enfermedad; los modelos experimentales demuestran que la disfunción de la barrera puede activar la inmunidad innata y adaptativa de la mucosa, y sensibilizar a las personas a la enfermedad.
  - Algunos polimorfismos, como los que afectan a *ECM1* (proteína de la matriz extracelular 1), que inhibe la metaloproteinasa 9 de la matriz, están relacionados con la colitis ulcerosa, pero no con la enfermedad de Crohn. A este respecto, resulta llamativo que la inhibición de la metaloproteinasa 9 de la matriz reduzca la gravedad de la colitis en modelos experimentales.
  - Ciertos polimorfismos del factor de transcripción *HNFA* se asocian exclusivamente a la colitis ulcerosa. Estos polimorfismos del *HNFA* también están muy relacionados con la diabetes juvenil de inicio en la madurez (MODY), que, como la EII, se asocia a una reducción de la función intestinal de barrera.

  En conjunto, estos datos indican que las alteraciones de la función epitelial son un componente importante y esencial en la patogenia de la EII.
- **Flora microbiana.** La abundancia de flora microbiana en la luz gastrointestinal es abrumadora, llegando a sumar hasta 10^{12} organismos por mililitro en el colon y el 50% de la masa fecal. En total, estos organismos superan con mucho las células humanas de nuestro organismo, duro recordatorio de que, a nivel celular, solo somos un 10% humanos. A continuación se exponen algunos datos que respaldan la implicación de la microbiota en la evolución de la EII:
  - Como se mencionó, la relación con NOD2 apunta a la implicación de los microbios en la etiología de la enfermedad de Crohn.
  - La presencia de anticuerpos contra la proteína bacteriana flagelina es más frecuente en pacientes con enfermedad de Crohn que tienen variantes de *NOD2* asociadas a la enfermedad, formación de estenosis, perforaciones y afectación del intestino delgado. Por el contrario, los anticuerpos antiflagelina son infrecuentes en la colitis ulcerosa.
  - Los estudios de transferencia microbiana consiguen inducir o reducir la enfermedad en modelos animales de EII, y los estudios clínicos indican que las bacterias probióticas (o beneficiosas) o incluso los trasplantes microbianos fecales procedentes de personas sanas podrían ser útiles para los pacientes con EII.

Un modelo que agrupa la implicación de la flora intestinal, la función epitelial y la inmunidad de la mucosa propone un ciclo por el cual el flujo transepitelial de componentes de bacterias luminales activaría las respuestas inmunitarias innatas y adaptativas. En personas genéticamente susceptibles, la liberación consiguiente de TNF y otras señales mediadas por la inmunidad dirige al epitelio a aumentar la permeabilidad de las uniones intercelulares herméticas, lo que incrementa aún más el flujo de material luminal. Estos procesos podrían establecer un ciclo autoamplificador que da origen a respuestas inmunitarias desadaptativas y nocivas.

Enfermedad de Crohn

La enfermedad de Crohn, un epónimo basado en la descripción que hicieron en 1932 Crohn, Ginzburg y Oppenheimer, ha existido durante siglos. El rey Luis XIII de Francia (1601-

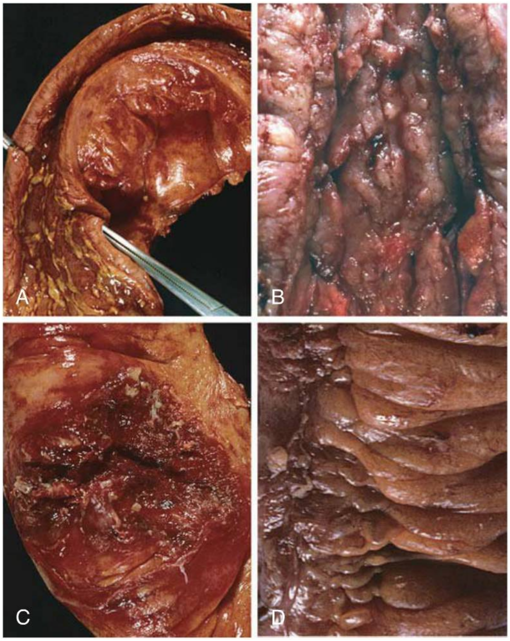


Figura 17-34 Aspecto macroscópico de la enfermedad de Crohn. **A.** Estenosis del intestino delgado. **B.** Úlceras lineales en la mucosa, que confieren una imagen en empedrado a la mucosa, y engrosamiento de la pared intestinal. **C.** Perforación y serositis asociada. **D.** Grasa serpiginosa.

1643) sufría una diarrea sanguinolenta recidivante, fiebre, abscesos rectales, úlceras de colon e intestino delgado y fístulas que comenzaron a los 20 años de edad, muy probablemente debido a la enfermedad de Crohn.

MORFOLOGÍA

La enfermedad de Crohn puede presentarse en cualquier zona del tubo digestivo, pero las localizaciones más frecuentes afectadas en el momento de la presentación son el íleon terminal, la válvula ileocecal y el ciego. La enfermedad está limitada al intestino delgado solo en el 40% de los casos, el intestino delgado y el colon están afectados en el 30% de los pacientes; el resto solo tiene afectación del colon. La presencia de múltiples zonas independientes y bien delimitadas de la enfermedad, que provocan **lesiones salteadas,** es característica de la enfermedad de Crohn y ayuda a distinguirlo de la colitis ulcerosa. Las estenosis son frecuentes en la enfermedad de Crohn, pero por lo general no se desarrollan en la colitis ulcerosa (fig. 17-34*A*).

Las lesiones iniciales, las **úlceras aftosas,** progresan y se producen múltiples lesiones coalescentes con úlceras elongadas serpiginosas orientadas siguiendo el eje largo del intestino (fig. 17-34*B*). El edema y la pérdida de textura normal de la mucosa son frecuentes, mientras que la conservación de zonas salteadas de mucosa, como consecuencia de la distribución parcheada de la enfermedad de Crohn, da lugar a una textura grosera con aspecto de **empedrado** en el que el tejido enfermo está deprimido por debajo de la mucosa normal (v. fig. 17-34*B*). Las **fisuras** son frecuentes entre los pliegues de la mucosa y pueden llegar hasta zonas profundas para convertirse en trayectos fistulosos o lugares de perforación (fig. 17-34*C*). La pared intestinal está engrosada y correosa como consecuencia del edema transmural, la inflamación, la fibrosis submucosa y la hipertrofia de la muscular propia, factores todos ellos que contribuyen a la formación de estenosis (v. fig. 17-34*A*). En los casos de una extensa enfermedad transmural, la grasa mesentérica se extiende con frecuencia en toda la superficie serosa **(grasa serpiginosa)** (fig. 17-34*D*).

Las características microscópicas de la enfermedad de Crohn activa consisten en abundantes neutrófilos que infiltran y dañan las criptas del epitelio. Los grupos de neutrófilos dentro de la cripta se denominan **abscesos crípticos** y a menudo se asocian a la destrucción de las mismas. La ulceración es frecuente en la enfermedad de Crohn y puede verse una transición brusca entre la mucosa normal y la mucosa ulcerada adyacente. Incluso en las zonas en las que el aspecto morfológico indica una enfermedad difusa, el estudio anatomopatológico con el microscopio puede tener aspecto parcheado. Los ciclos repetidos de destrucción y regeneración de criptas conducen a la **distorsión de la arquitectura de la mucosa;** las criptas rectas y normalmente paralelas adoptan un aspecto ramificado extraño con orientaciones poco habituales (fig. 17-35*A*). La metaplasia epitelial, otra consecuencia de la lesión crónica recidivante, adopta a menudo una forma de glándulas similares a las del antro gástrico y se denomina metaplasia seudopilórica. La **metaplasia de las células de Paneth** también aparece en el colon izquierdo, donde las células de Paneth están normalmente ausentes. Esos cambios arquitectónicos y metaplásicos persisten incluso cuando se ha resuelto la inflamación activa. La atrofia mucosa, con pérdida de criptas, aparece después de años de enfermedad. Los granulomas no caseosos (fig. 17-35*B*), una característica fundamental de la enfermedad de Crohn, aparecen en el 35% de los casos en zonas de enfermedad activa o en zonas no afectadas en cualquiera de las capas de la pared intestinal (fig. 17-35*C*).

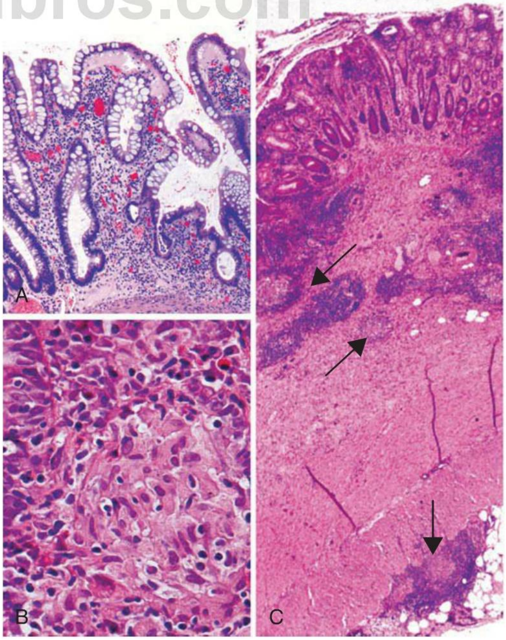


Figura 17-35 Aspecto microscópico de la enfermedad de Crohn. **A.** La organización desordenada de las criptas es consecuencia de las lesiones y regeneraciones repetidas. **B.** Granuloma no caseificante. **C.** Enfermedad de Crohn transmural con granulomas submucosos y serosos *(flechas).*

Los granulomas también aparecen en los ganglios linfáticos mesentéricos. Los granulomas cutáneos forman nódulos que se denominan **enfermedad de Crohn metastásica** (un nombre inapropiado, puesto que no hay cáncer). La ausencia de granulomas no excluye el diagnóstico de enfermedad de Crohn.

Características clínicas. Las manifestaciones clínicas de la enfermedad de Crohn son muy variables. En la mayoría de los casos, la enfermedad comienza con crisis intermitentes de una diarrea relativamente leve, fiebre y dolor abdominal. Aproximadamente el 20% de los pacientes acude en el momento agudo con dolor en el cuadrante inferior derecho, fiebre y diarrea sanguinolenta que se parece a la apendicitis aguda o a la perforación intestinal. Los períodos de enfermedad activa se interrumpen por períodos asintomáticos que duran entre semanas y muchos meses. La reactivación de la enfermedad se asocia a varios factores desencadenantes externos, como estrés físico o emocional, algunos componentes concretos de la dieta y tabaquismo. Este último es un importante factor de riesgo exógeno para el desarrollo de la enfermedad de Crohn y, en algunos casos, el inicio de la enfermedad se asocia al inicio de este hábito. Por desgracia, su abandono no consigue la remisión de la enfermedad.

La anemia ferropénica puede aparecer en personas con enfermedad del colon, mientras que la enfermedad extensa en el intestino delgado provoca la pérdida de proteínas séricas e hipoalbuminemia, malabsorción generalizada de nutrientes o malabsorción de vitamina B_{12} y sales biliares. Las *estenosis fibrosantes*, en particular en el íleon terminal, son frecuentes y requieren la resección quirúrgica. La enfermedad recidiva a menudo en el lugar de la anastomosis y hasta el 40% de los pacientes requiere nuevas resecciones antes de 10 años. Las *fístulas* aparecen entre asas de intestino y también pueden afectar a la vejiga de la orina, vagina y piel abdominal o perianal. Las *perforaciones* y abscesos peritoneales son frecuentes. Los anticuerpos anti-TNF han revolucionado el tratamiento de la enfermedad de Crohn, y se están empezando a utilizar otros tratamientos biológicos.

Las *manifestaciones extraintestinales* de la enfermedad de Crohn consisten en uveítis, poliartritis migratoria, sacroilitis, espondilitis anquilosante, eritema nudoso y dedos en palillo de tambor. Cualquiera de ellos puede aparecer antes de reconocer la enfermedad intestinal. La pericolangitis y la colangitis esclerosante primaria aparecen con más frecuencia en la enfermedad de Crohn que en personas no afectadas, pero resultan incluso más frecuentes en los pacientes con colitis ulcerosa (v. más adelante y capítulo 18). Como comentaremos a continuación, el riesgo de adenocarcinoma de colon aumenta en los pacientes con EII de larga evolución que afecta al colon.

Colitis ulcerosa

La colitis ulcerosa está estrechamente relacionada con la enfermedad de Crohn. No obstante, la enfermedad de la colitis ulcerosa está limitada al colon y el recto. Las manifestaciones extraintestinales más frecuentes de la colitis ulcerosa se superponen con las que aparecen en la enfermedad de Crohn, como la poliartritis migratoria, la sacroilitis, la espondilitis anquilosante, la uveítis y las lesiones cutáneas. Entre el 2,5 y el 7,5% de los sujetos con colitis ulcerosa también tienen colangitis esclerosante primaria (v. capítulo 18). La evolución a largo plazo de la colitis ulcerosa depende de la gravedad de la enfermedad activa y de la duración de la enfermedad.

MORFOLOGÍA

Macroscópicamente, la colitis ulcerosa siempre afecta al recto y se extiende proximalmente de una forma continua para afectar parte o todo el colon. La enfermedad de todo el colon se denomina pancolitis (v. fig. 17-36*A*), mientras que la enfermedad del lado izquierdo se extiende no más allá del colon transverso. La enfermedad distal limitada puede denominarse descriptivamente como proctitis ulcerosa o proctosigmoiditis ulcerosa. El intestino delgado es normal, aunque puede haber inflamación de la mucosa del íleon distal, la ileítis retrógrada, en casos graves de pancolitis. No se ven lesiones salteadas (aunque la inflamación focal apendicular o cecal puede verse en ocasiones en la colitis ulcerosa del colon izquierdo).

Macroscópicamente, la mucosa del colon afectada puede ser levemente roja y granular o puede tener **úlceras extensas de base ancha.** Hay una transición brusca entre el colon enfermo y el no afectado (fig. 17-36*B*). Las úlceras se alinean siguiendo el eje largo del colon, pero no se reproducen típicamente las úlceras serpiginosas de la enfermedad de Crohn. Los islotes aislados de mucosa regenerativa protruyen en la luz para crear **seudopólipos** (fig. 17-36*C*) y las partes superiores de los pólipos se fusionan para crear **puentes de mucosa** (fig. 17-36*D*). La enfermedad crónica provoca **atrofia mucosa** con una superficie mucosa plana y lisa que carece de los pliegues normales. A diferencia de la enfermedad de Crohn, **no hay engrosamiento mural, la superficie serosa es normal y no hay estenosis.** No obstante, la inflamación y sus mediadores dañan la muscular propia y alteran la función neuromuscular con dilatación del colon y **megacolon tóxico,** lo que comporta un riesgo significativo de perforación.

Las características histológicas de la enfermedad de la mucosa en la colitis ulcerosa son similares a las de la enfermedad de Crohn y consisten en infiltrados inflamatorios, abscesos intracrípticos (fig. 17-37*A*), distorsión de la cripta y metaplasia epitelial seudopilórica (fig. 17-37*B*). No obstante, **el proceso inflamatorio es difuso y en general se limita a la mucosa** y la submucosa superficial (fig. 17-37*C*). En los casos graves, la destrucción extensa de la mucosa se acompaña de úlceras que se extienden más profundamente hacia la submucosa, pero raramente afectan a la muscular propia. La fibrosis submucosa, la atrofia de la mucosa y la arquitectura distorsionada de la mucosa se mantienen como residuos de la enfermedad cicatrizada pero con una histología que también puede revertir hasta una situación casi normal después de una remisión prolongada. **Los granulomas no aparecen** en la colitis ulcerosa.

Características clínicas. La colitis ulcerosa es un trastorno recidivante que se caracteriza por crisis de diarrea sanguinolenta con un material mucoide con hebras, dolor abdominal bajo y cólicos que se alivian temporalmente con la defecación. Esos síntomas persisten durante días, semanas o meses antes de que remitan. En ocasiones, la crisis inicial puede ser suficientemente intensa para constituir una urgencia médica o quirúrgica. Más de la mitad de los pacientes tienen una enfermedad clínicamente leve, aunque casi todos los casos tienen al menos una recidiva en un período de 10 años y hasta el 30% requiere la colectomía en los primeros 3 años después de su presentación, debido a síntomas incontrolables. La colectomía cura la enfermedad intestinal en la colitis ulcerosa, pero las manifestaciones extraintestinales pueden persistir.

Los factores que desencadenan la colitis ulcerosa son desconocidos, pero la enteritis infecciosa precede al inicio de la enfermedad en algunos casos. En otros, la primera crisis viene precedida por el estrés psicológico que también puede estar relacionado con la recidiva durante la remisión. Asimismo, se ha descrito que los síntomas comienzan poco después de

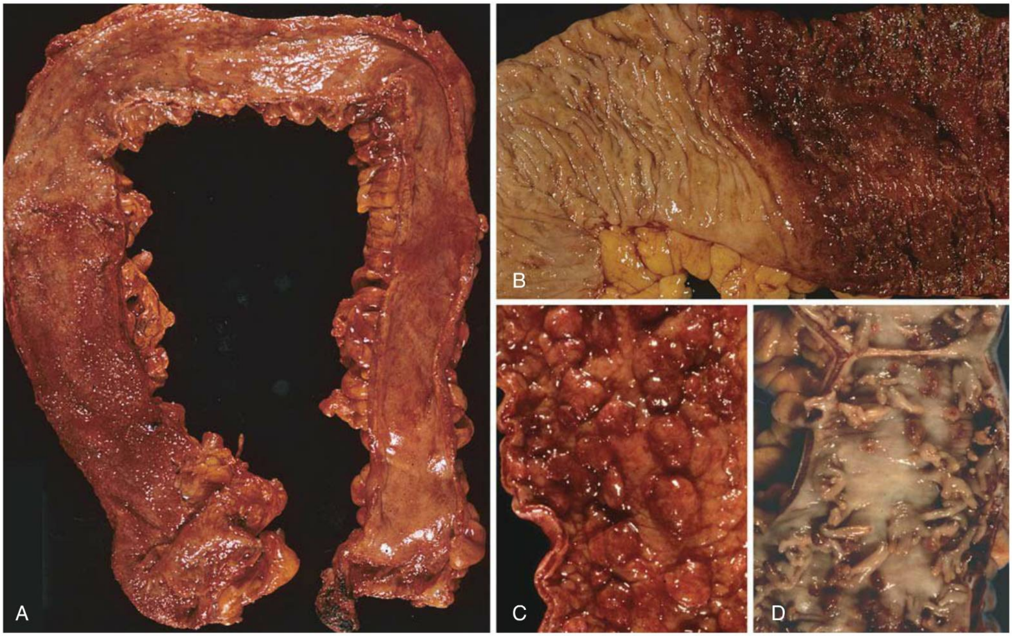


Figura 17-36 Aspecto macroscópico de la colitis ulcerosa. **A.** Colectomía total con pancolitis que demostró la enfermedad activa con mucosa granular roja en el ciego *(izquierda)* y mucosa atrófica lisa distalmente *(derecha)*. **B.** Clara delimitación entre la colitis ulcerosa activa *(derecha)* y la mucosa normal *(izquierda)*. **C.** Pólipos inflamatorios. **D.** Puentes de mucosa.

dejar de fumar en algunos casos, y que el tabaco puede aliviar parcialmente los síntomas. Por desgracia, los estudios con nicotina como tratamiento médico han sido desalentadores.

Colitis indeterminada

Debido a la extensa superposición anatomopatológica y clínica entre la colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn (v. tabla 17-9), el diagnóstico definitivo no es posible en el 10% de los casos con EII. Estos casos se llaman colitis indeterminada, no afectan al intestino delgado y la enfermedad cólica muestra un patrón continuo que, normalmente, haría pensar en una colitis ulcerosa. No obstante, la enfermedad histológica parcheada, las fisuras, los antecedentes familiares de enfermedad de Crohn, las lesiones perianales, el comienzo después de iniciar el consumo de cigarrillos u otras características que no son típicas de la colitis ulcerosa pueden provocar un estudio endoscópico, radiológico e histológico más detallado. Los estudios serológicos son útiles en esos casos, porque los anticuerpos citoplásmicos antineutrófilos de patrón perinuclear se encuentran en el 75% de los casos de colitis ulcerosa, pero solo en el 11% de los que tienen enfermedad de Crohn. Por el contrario, los pacientes con colitis no suelen presentar anticuerpos frente a *Saccharomyces cerevisiae,* que están presentes en los casos de enfermedad de Crohn. Por el contrario, los pacientes con colitis ulcerosa no suelen tener anticuerpos contra *Saccharomyces cerevisiae,* presentes a menudo en las personas con enfermedad de Crohn. No obstante, incluso los resultados serológicos pueden ser ambiguos en casos indeterminados a nivel clínico. A pesar de la falta de certeza diagnóstica, las múltiples características comunes al tratamiento médico de ambas enfermedades permiten que los pacientes diagnosticados de colitis indeterminada sean tratados eficazmente.

Neoplasia asociada a colitis

Una de las complicaciones a largo plazo más temidas de la colitis ulcerosa y de la enfermedad de Crohn de colon es el desarrollo de una neoplasia. El riesgo de la displasia está relacionado con varios factores:

- *Duración de la enfermedad.* El riesgo aumenta bruscamente 8 o 10 años después del inicio de la enfermedad.
- *Extensión de la enfermedad.* Los pacientes con pancolitis tienen un riesgo mayor que los que solo tienen enfermedad del lado izquierdo.
- *Naturaleza de la respuesta inflamatoria.* La mayor frecuencia e intensidad de la inflamación activa (caracterizada por la presencia de neutrófilos) aumentan el riesgo.

Para facilitar la detección precoz de la neoplasia, los pacientes se incluyen habitualmente en programas de seguimiento, aproximadamente 8 años después del diagnóstico de la EII. La principal excepción a esta norma se refiere a pacientes con EII y colangitis esclerosante primaria, que tienen un riesgo aún mayor de desarrollar cáncer y que, en general, se incluyen para el seguimiento en el momento del diagnóstico. El seguimiento requiere la obtención periódica de biopsias extensas en la mucosa, lo que lo convierte en una práctica costosa. Por este motivo, los trabajos de investigación se centran en descubrir marcadores moleculares de displasia.

El objetivo de las biopsias del seguimiento es identificar epitelio displásico, precursor del carcinoma asociado a la

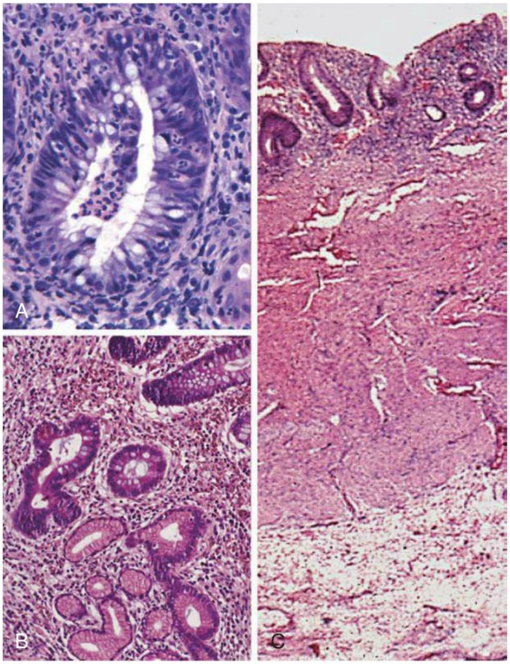


Figura 17-37 Estudio microscópico de la colitis ulcerosa. **A.** Absceso críptico. **B.** Metaplasia seudopilórica *(parte inferior)*. **C.** La enfermedad está limitada a la mucosa. Compárese con la figura 17-35*C*.

colitis. Se puede desarrollar displasia en áreas planas de mucosa que no se reconocen macroscópicamente como anormales. En consecuencia, las técnicas radiológicas endoscópicas avanzadas, como la cromoendoscopia y la endoscopia confocal, están comenzando a utilizarse para aumentar la sensibilidad de la detección. La displasia asociada a la EII se clasifica histológicamente como de bajo grado o de alto grado (fig. 17-38*A, B*) y puede ser multifocal. La displasia de alto grado se puede asociar a un carcinoma invasivo en la misma localización (fig. 17-38*C*) o en otras zonas del colon y, por tanto, suele desembocar en una colectomía. La displasia de bajo grado puede tratarse con colectomía o mediante un seguimiento estricto, dependiendo de una serie de factores como la edad del paciente y el número de focos de displasia presentes. Los adenomas de colon (que se comentan a continuación) también se presentan en pacientes con EII y en algunos casos es difícil distinguirlos del foco polipoideo en una displasia asociada a la EII.

Otras causas de colitis crónica

Colitis de la derivación

El tratamiento quirúrgico de la colitis ulcerosa, la enfermedad de Hirschsprung y otros trastornos intestinales requiere en ocasiones crear una ostomía temporal o permanente y un segmento distal de colon ciego, desde la que se desvía el flujo fecal normal. La colitis puede aparecer en el segmento derivado, en particular en pacientes con colitis ulcerosa. Además del eritema y friabilidad de la mucosa, la característica más llamativa de la colitis de la derivación es el desarrollo de numerosos folículos linfoides en la mucosa (fig. 17-39*A*). También puede aumentar el número de linfocitos, monocitos, macrófagos y células plasmáticas en la lámina propia. En los casos graves, la histopatología puede parecerse a la EII e incluye abscesos en las criptas, distorsión de la arquitectura de la mucosa o, más raramente, granulomas. Los mecanismos responsables de la colitis de la derivación no se conocen con detalle, pero se han propuesto los cambios de los microbios luminales y la desviación del flujo fecal que proporciona los nutrientes a las células epiteliales del colon. De acuerdo con este mecanismo, los enemas que contienen ácidos grasos de acción corta, un producto de la digestión bacteriana en el colon y una importante fuente de energía para las células epiteliales del colon, favorecen la recuperación de la mucosa en algunos casos. La curación, finalmente, se logrará con la reanastomosis del segmento desviado.

Colitis microscópica

La *colitis microscópica* comprende dos entidades, la *colitis colágena* y la *colitis linfocítica*. Esas enfermedades idiopáticas se presentan con diarrea acuosa crónica no sanguinolenta y sin pérdida de peso. Los estudios radiológicos y endoscópicos son típicamente normales. La colitis colágena, que aparece principalmente en mujeres de mediana edad y mayores, se caracteriza por la presencia de una capa densa de colágeno subepitelial, aumento del número de linfocitos intraepiteliales y un infiltrado inflamatorio mixto dentro de la lámina propia (fig. 17-39*B*). La colitis linfocítica es histológicamente similar, pero la capa de colágeno subepitelial tiene un grosor normal y el incremento de linfocitos intraepiteliales es mayor, superando con frecuencia la relación de un linfocito T por cada cinco células epiteliales cólicas (fig. 17-39*C*). La colitis linfocítica muestra una importante asociación con la enfermedad celíaca y otras enfermedades autoinmunitarias, como la enfermedad de Graves, la artritis reumatoide y la gastritis autoinmunitaria o linfocítica.

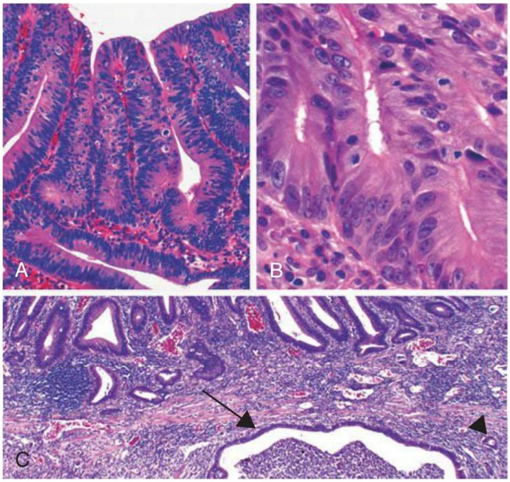


Figura 17-38 Displasia asociada a la colitis. **A.** Displasia con extensa estratificación nuclear e importante hipercromasia nuclear. **B.** Aumento de tamaño glandular cribiforme en la displasia de alto grado. **C.** Muestra de colectomía con displasia de alto grado en la superficie y el adenocarcinoma invasivo subyacente. Es evidente un gran espacio quístico lleno de neutrófilos y recubierto por un adenocarcinoma invasivo *(flecha)* por debajo de la mucosa de la muscular. También se ven glándulas invasivas pequeñas *(punta de flecha)*.

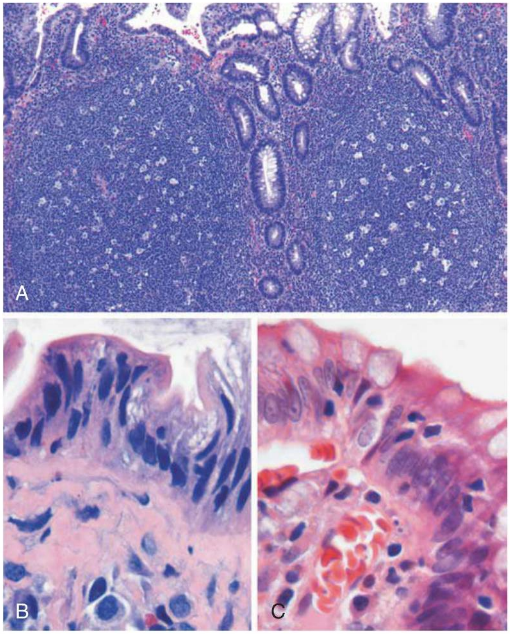


Figura 17-39 Causas infrecuentes de colitis. **A.** Colitis de la desviación. Obsérvense los grandes agregados linfoides con centros germinales. **B.** Colitis colágena con linfocitos intraepiteliales y una banda densa de colágeno subepitelial. **C.** Colitis linfocítica.

Enfermedad de injerto contra anfitrión

La enfermedad de injerto contra anfitrión aparece después del trasplante de células troncales hematopoyéticas. El intestino delgado y el colon están afectados en la mayoría de los casos. Aunque la enfermedad de injerto contra anfitrión es secundaria a los linfocitos T del donante que atacan a las células epiteliales digestivas del receptor, el infiltrado linfocítico de la lámina propia es típicamente escaso. La apoptosis epitelial, en particular de las células de las criptas, es el signo histológico más frecuente. Raramente se produce la destrucción glandular total, aunque las células endocrinas pueden persistir. La enfermedad de injerto contra anfitrión intestinal se presenta a menudo como diarrea acuosa, que puede ser sanguinolenta en casos graves.

Diverticulitis sigmoidea

En general, la enfermedad diverticular se refiere a la aparición de excrecencias seudodiverticulares adquiridas de la mucosa y submucosa del colon. A diferencia de los auténticos divertículos, como el de Meckel, no están revestidos por las tres capas de la pared cólica. Los divertículos del colon son raros en personas menores de 30 años, pero su prevalencia se acerca al 50% en poblaciones adultas occidentales mayores de 60 años. Los divertículos son generalmente múltiples y la afección se conoce como diverticulosis. Esta enfermedad es mucho menos frecuente en Japón y en países en vías de desarrollo, probablemente por diferencias en la dieta. Además, en Asia y África, la mayoría de los divertículos aparecen en el colon derecho, mientras que los divertículos de este lado son infrecuentes en los países occidentales. Los motivos de esta diferencia en la distribución no están bien definidos.

Patogenia. Los divertículos de colon son consecuencia de una estructura única de la muscular propia del colon y de la elevada presión intraluminal en el colon sigmoide. Cuando los nervios y los vasos rectos arteriales y sus vainas de tejido conjuntivo penetran en la capa muscular circular interna se crean interrupciones focales de la pared muscular. En otras partes del intestino, esos espacios se refuerzan por la capa longitudinal externa de la muscular propia, pero en el colon esa capa muscular está recogida en tres bandas denominadas tenias del colon. El aumento de la presión intraluminal se debe, probablemente, a contracciones peristálticas exageradas con secuestro espasmódico de los segmentos de intestino, y puede aumentar con la dieta baja en fibra, que reduce el volumen da la masa de heces, en particular en el colon sigmoide.

MORFOLOGÍA

Anatómicamente, los divertículos de colon son excrecencias pequeñas como masas de carne, normalmente de 0,5-1 cm de diámetro, que aparecen con una distribución regular siguiendo las tenias del colon (fig. 17-40*A*). Son más frecuentes en el colon sigmoide, pero pueden afectarse zonas más extensas en los casos graves. Como los divertículos son compresibles, se vacía fácilmente su contenido fecal y a menudo están rodeados de los apéndices epiploicos grasos de la superficie del colon, pueden ser desapercibidos en la inspección poco cuidadosa. Los divertículos del colon tienen una fina pared compuesta por una mucosa plana o atrófica, una submucosa comprimida y una muscular propia atenuada o, en la mayoría de los casos, totalmente ausente (fig. 17-40*B, C*). Es frecuente ver hipertrofia de la capa circular de la muscular propia en el segmento de intestino afectado. La obstrucción de los divertículos provoca cambios inflamatorios,

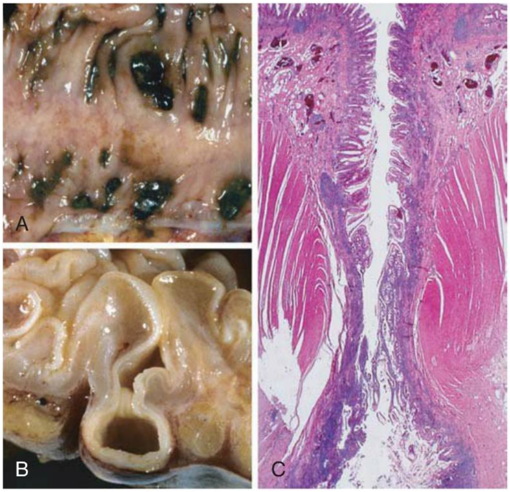


Figura 17-40 Enfermedad diverticular sigmoide. **A.** Los divertículos llenos de heces se disponen regularmente. **B.** Corte transversal que muestra la excrecencia de la mucosa por debajo de la muscular propia. **C.** Microfotografía de bajo aumento de un divertículo sigmoide que muestra la protrusión de la mucosa y submucosa a través de la muscular propia.

produciendo diverticulitis y peridiverticulitis. Como la pared del divertículo se apoya solo en la mucosa de la muscular y una fina capa de tejido adiposo subseroso, la inflamación y el aumento de presión dentro del divertículo obstruido puede provocar la perforación. Con o sin perforación, la diverticulitis causa colitis asociada a la enfermedad diverticular segmentaria, engrosamiento fibrótico en la pared del colon y alrededores o formación de estenosis. La perforación es infrecuente, pero puede provocar abscesos pericólicos, trayectos sinusales y, en ocasiones, peritonitis.

Características clínicas. La mayoría de los sujetos con enfermedad diverticular se mantienen asintomáticos a lo largo de su vida y las lesiones se descubren de forma casual. Sin embargo, el 20% de los sujetos con diverticulitis desarrolla manifestaciones de la enfermedad diverticular, como calambres articulares, molestias abdominales bajas continuas, estreñimiento, distensión y sensación de no haber sido capaz de vaciar completamente el recto. Los pacientes a veces tienen estreñimiento y diarrea alternantes que pueden simular la EII. En ocasiones puede haber una pérdida de sangre mínima o intermitente, y en casos raros hemorragia masiva. Si existe, la sangre se aprecia a simple vista en las heces. Se desconoce si una dieta rica en fibra previene tal progresión o si protege frente a la diverticulitis, pero los suplementos dietéticos con fibra proporcionan una mejoría sintomática. Incluso cuando aparece la diverticulitis, normalmente se resuelve espontáneamente y son relativamente pocos los pacientes que requieren la intervención quirúrgica.

CONCEPTOS CLAVE

- El **síndrome del intestino irritable (SII)** se caracteriza por presencia crónica y recidivante de dolor abdominal, distensión y cambios en el hábito intestinal sin patología macro- o microscópica evidente. La patogenia del SII no está definida, pero a ella contribuyen los factores de estrés psicológicos, la dieta, la flora intestinal, la motilidad digestiva anómala y el aumento de las respuestas sensitivas entéricas ante los estímulos digestivos.
- **Enfermedad intestinal inflamatoria (EII)** es un término que agrupa a la **colitis ulcerosa** y la **enfermedad de Crohn.** El nombre de **colitis indeterminada** se reserva para aquellos casos de EII sin características distintivas de colitis ulcerosa o de enfermedad de Crohn.
- **La colitis ulcerosa se limita al colon, de forma continua desde el recto,** y oscila entre una afectación exclusivamente rectal y una pancolitis; no hay lesiones salteadas ni granulomas.
- La **enfermedad de Crohn** afecta con más frecuencia al **íleon terminal y** al **ciego,** pero puede producirse en cualquier punto del tubo digestivo; las **lesiones salteadas** son frecuentes y también aparecen **granulomas no caseificantes.**
- Ambas formas de EII se presentan típicamente en la **adolescencia y primeros años adultos,** y se asocian a **manifestaciones extraintestinales.**
- Se cree que la EII surge de la combinación de alteraciones de las interacciones del anfitrión con la flora intestinal, disfunción del epitelio intestinal y respuestas inmunitarias anómalas de la mucosa. Los análisis moleculares han identificado más de 160 genes asociados a EII, de los cuales solo conocemos la función de unos pocos.
- El riesgo de **displasia epitelial y adenocarcinoma** de colon es mayor en pacientes con EII y afectación cólica durante más de 8-10 años.
- Las dos formas de colitis microscópica, **colitis colágena y colitis linfocítica,** causan una diarrea acuosa crónica. El intestino es normal macroscópicamente y las enfermedades se identifican por sus características histológicas distintivas.
- La **diverticulosis sigmoidea** es frecuente en poblaciones occidentales mayores de 60 años. Las causas son dieta pobre en fibra, espasmos cólicos y la exclusiva anatomía del colon. La inflamación de los divertículos, o **diverticulitis,** afecta a una minoría de aquellos que tienen **diverticulosis,** pero en su forma más grave puede causar perforación.

Pólipos

Los pólipos son más frecuentes en la región colorrectal, pero pueden presentarse en el esófago, estómago o intestino delgado. La mayoría de los pólipos, si no todos, comienzan como pequeñas elevaciones de la mucosa. En ese caso se denominan sésiles, un término que se ha tomado prestado de los botánicos, que lo usan para describir flores y hojas que crecen directamente del tronco, sin un tallo. A medida que los pólipos sésiles aumentan de tamaño, se combinan la proliferación de células adyacentes a la masa y los efectos de tracción en la protrusión luminal, hasta crear un tallo. Los pólipos con tallos se denominan pedunculados. En general, los pólipos intestinales se pueden clasificar como de origen neoplásico o no neoplásico. El tipo más frecuente de pólipos neoplásicos es el adenoma, que puede progresar a cáncer. Los pólipos no neoplásicos se pueden clasificar como inflamatorio, hamartomatoso o hiperplásico.

Pólipos hiperplásicos

Los pólipos hiperplásicos del colon son proliferaciones epiteliales benignas que se descubren típicamente en la sexta y séptima décadas de la vida. No conocemos en su totalidad la patogenia de los pólipos hiperplásicos, pero se cree que aparecen por una disminución del recambio celular en el epitelio y un retraso en la descamación de las células epiteliales superficiales, que da lugar a un «amontonamiento» de células caliciformes y absortivas. Actualmente se considera que estas lesiones carecen de potencial maligno. **Su principal importancia es que deben diferenciarse de los adenomas serrados sésiles, histológicamente similares pero con potencial maligno, como describiremos más adelante.** También es importante recordar que puede aparecer una hiperplasia epitelial como reacción inespecífica en zonas adyacentes o suprayacentes a masas o lesiones inflamatorias y, por tanto, constituye una pista de la presencia de lesiones próximas clínicamente importantes.

MORFOLOGÍA

Los pólipos hiperplásicos aparecen con más frecuencia en el colon izquierdo y tienen por lo general menos de 5 mm de diámetro. Son protrusiones lisas y nodulares de la mucosa, a menudo sobre las crestas de los pliegues. Pueden ser únicos, pero es más frecuente que sean múltiples, especialmente en el colon sigmoide y el recto. Al microscopio, los pólipos hiperplásicos están compuestos por células caliciformes y absortivas maduras. El retraso en la descamación de estas células provoca su acumulación, que crea la superficie serrada en la arquitectura, que constituye la característica morfológica distintiva de estas lesiones (fig. 17-41). La imagen serrada está restringida típicamente al tercio superior (o menos) de la cripta.

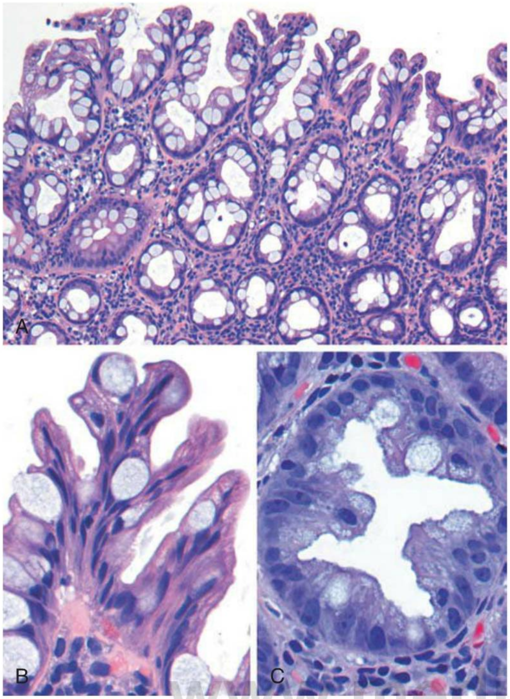


Figura 17-41 Pólipo hiperplásico. **A.** Superficie del pólipo con protrusiones irregulares de células epiteliales. **B.** La formación de estas protrusiones se debe a la acumulación epitelial. **C.** La acumulación epitelial produce una forma serrada en el corte transversal de las criptas.

Pólipos inflamatorios

El pólipo que se forma dentro del síndrome de la úlcera rectal solitaria es un ejemplo de una lesión puramente inflamatoria. Los pacientes acuden con la tríada clínica de hemorragia rectal, emisión de moco y lesión inflamatoria de la pared rectal anterior. La causa subyacente es el deterioro de la relajación del esfínter anorrectal que crea un ángulo agudo en el cuerpo rectal anterior y provoca una abrasión recurrente y ulceración de la mucosa rectal suprayacente. Un pólipo inflamatorio se puede formar, en último término, como consecuencia de los ciclos crónicos de lesión y cicatrización. El atrapamiento de este pólipo en la masa fecal provoca el prolapso de la mucosa. Las características histológicas propias de un pólipo inflamatorio son infiltrados inflamatorios mixtos, erosión e hiperplasia epitelial junto con hiperplasia fibromuscular de la lámina propia (fig. 17-42).

Pólipos hamartomatosos

Los pólipos hamartomatosos aparecen esporádicamente o como componentes de varios síndromes genéticamente determinados o adquiridos (tabla 17-10).

Aunque inicialmente se pensó que estaban causados por anomalías del desarrollo, actualmente se acepta que muchos síndromes de pólipos hamartomatosos se deben a mutaciones en la línea germinal de genes supresores de tumores o protooncogenes. Algunos de estos síndromes se asocian a un aumento del riesgo de cáncer, dentro de los pólipos o en otras localizaciones intestinales o extraintestinales. Así pues, en algunos síndromes de pólipos hamartomatosos, los pólipos pueden considerarse lesiones neoplásicas premalignas, de un modo muy parecido a los adenomas. Además, es importante detectar estos pólipos por las manifestaciones extraintestinales asociadas y la posibilidad de que otros miembros de la familia estén afectados. A continuación se describen varios de estos síndromes, y otros están resumidos en la tabla 17-10.

Pólipos juveniles

Los pólipos juveniles son malformaciones focales del epitelio y la lámina propia. Pueden ser esporádicos o sindrómicos, pero la morfología de las dos formas suele ser indistinguible. La inmensa mayoría de los pólipos juveniles se presenta en niños menores de 5 años de edad, pero pueden presentarse a edades superiores. La mayoría de los pólipos juveniles se localiza en el recto y, típicamente, se presenta con hemorragia rectal. En algunos casos puede producirse una intususcepción, una obstrucción intestinal o el prolapso del pólipo (a través del esfínter anal).

Los pólipos juveniles esporádicos son normalmente lesiones solitarias y se pueden denominar pólipos de retención. Por el contrario, las personas que tienen un síndrome autosó-

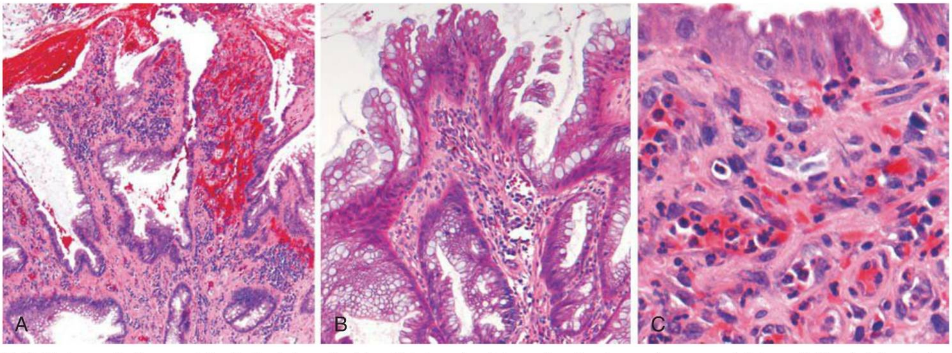


Figura 17-42 Síndrome de úlcera rectal solitaria. **A.** Las glándulas dilatadas, el epitelio proliferativo, las erosiones superficiales y el infiltrado inflamatorio son típicos de un pólipo inflamatorio. No obstante, la hiperplasia del músculo liso dentro de la lámina propia indica que también se ha producido el prolapso de la mucosa. **B.** Hiperplasia epitelial. **C.** Proliferación capilar similar al tejido de granulación dentro de la lámina propia causada por la erosión reiterada.

Tabla 17-10 Síndromes poliposos digestivos

Síndrome	Edad media en la presentación (años)	Gen(es) mutado(s); vía	Lesiones digestivas	Manifestaciones extradigestivas importantes
Poliposis juvenil	<5	*SMAD4*, *BMPR1A;* vía de señalización TGF-β	Pólipos juveniles; riesgo de adenocarcinoma gástrico, de intestino delgado, de colon y de páncreas	Malformaciones congénitas, dedos en palillo de tambor
Síndrome de Peutz-Jeghers	10-15	*STK11;* vías asociadas a AMP cinasa	Pólipos arborizantes, intestino delgado $>$ colon $>$ estómago; adenocarcinoma de colon	Pigmentación macular; riesgo de cáncer de colon, mama, pulmón, páncreas y glándula tiroides
Síndrome de Cowden, síndrome de Bannayan-Ruvalcaba-Riley*	<15	*PTEN;* vía de PI3K/AKT	Pólipos intestinales hamartomatosos/inflamatorios, lipomas, ganglioneuromas	Tumores cutáneos benignos, lesiones benignas y malignas de glándula tiroides y mama; no hay aumento de cánceres digestivos
Síndrome de Cronkhite-Canada	>50	No hereditario, causa desconocida	Pólipos hamartomatosos de estómago, intestino delgado y colon; anomalías en la mucosa no polipoidea	Atrofia ungueal, pérdida del pelo, pigmentación cutánea anómala, caquexia y anemia. Mortal hasta en el 50% de los casos
Esclerosis tuberosa		*TSC1* (hamartina), *TSC2* (tuberina); vía de mTOR	Pólipos hamartomatosos	Retraso mental, epilepsia, angiofibroma facial, tubérculos corticales, angiomiolipoma renal
Poliposis adenomatosa familiar (PAF)				
PAF clásica	10-15	*APC*	Múltiples adenomas	Hipertrofia congénita del EPR
PAF atenuada	40-50	*APC*	Múltiples adenomas	
Síndrome de Gardner	10-15	*APC*	Múltiples adenomas	Osteomas, tumores de glándula tiroides y desmoides, quistes cutáneos
Síndrome de Turcot	10-15	*APC*	Múltiples adenomas	Meduloblastoma, glioblastoma
Poliposis asociada a *MYH*	30-50	*MYH*	Múltiples adenomas	

EPR, epitelio pigmentado de la retina; mTOR, diana de la rapamicina en mamíferos.
*También llamados síndromes de hamartoma-tumor PTEN.

mico dominante de poliposis juvenil tienen entre 3 y más de 100 pólipos hamartomatosos y pueden requerir la colectomía para limitar la hemorragia crónica, y a veces intensa, asociada a la ulceración del pólipo. Una minoría de pacientes también tiene pólipos en el estómago y en el intestino delgado, que pueden sufrir una transformación maligna. Las malformaciones arteriovenosas pulmonares y otras malformaciones congénitas son manifestaciones extraintestinales conocidas de la poliposis juvenil.

MORFOLOGÍA

La mayoría de los pólipos juveniles tienen menos de 3 cm de diámetro. Normalmente son lesiones pediculadas con una superficie lisa y color rojizo, con espacios quísticos característicos evidentes al corte. En el estudio con el microscopio se comprueba que esos quistes son glándulas dilatadas llenas con mucina y restos inflamatorios (fig. 17-43). El resto del pólipo consiste en la lámina propia expandida por un infiltrado inflamatorio mixto. La muscular de la mucosa puede ser normal o estar adelgazada.

Aunque la morfogenia de los pólipos juveniles no se conoce con detalle, algunos autores han propuesto que la hiperplasia de la mucosa es el episodio desencadenante. Esta hipótesis es compatible con el descubrimiento de que las mutaciones de las vías que regulan el crecimiento celular provocan poliposis juvenil autosómica dominante. La mutación más frecuente identificada es la del gen *SMAD4,* que codifica un producto citoplásmico intermedio de la vía de señalización TGF-β. *BMPR1A,* una cinasa que es miembro de la superfamilia TGF-β, puede estar mutada en otros casos (v. tabla 17-10). Sin embargo, estas mutaciones explican menos de la mitad de los casos, lo que indica que quedan por descubrir otros genes responsables de la poliposis juvenil autosómica dominante.

La displasia es absolutamente excepcional en los pólipos juveniles esporádicos. Por el contrario, el síndrome de poliposis juvenil se asocia a displasia, dentro de los propios pólipos y en adenomas. Como resultado, el 30-50% de los pacientes con poliposis juvenil desarrolla un adenocarcinoma de colon antes de los 45 años.

Síndrome de Peutz-Jeghers

Se trata de un síndrome autosómico dominante raro que se presenta con una mediana de edad de 11 años con múltiples pólipos hamartomatosos digestivos e hiperpigmentación mucocutánea. Esta última adopta la forma de máculas azul oscuro o marrón en labios, orificios nasales, mucosa bucal, superficies palmares, genitales y región perianal. Esas lesiones son similares a las pecas, pero se distinguen por su presencia en la mucosa bucal. Los pólipos de Peutz-Jeghers pueden dar lugar a una intususcepción, que en ocasiones resulta mortal. Más importante es que *el síndrome de Peutz-Jeghers se asocia a un gran aumento de riesgo de varios procesos malignos.* El riesgo a lo largo de la vida es del 40%, aproximadamente, y se recomienda seguimiento regular desde el nacimiento para descartar tumores de los cordones sexuales del testículo; desde la infancia para identificar cánceres de estómago e intestino delgado, y desde la segunda y tercera décadas de la vida con el fin de detectar cánceres de colon, páncreas, mama, pulmón, ovario y útero.

Patogenia. Las mutaciones heterocigóticas de las células germinales con pérdida de función del gen *STK11* están presentes en la mitad de los sujetos con síndrome familiar de Peutz-Jeghers y también en un subgrupo de pacientes con síndrome de Peutz-Jeghers esporádico. Recordará del capítulo 7 que el *STK11* es un gen supresor de tumores codificante de una cinasa que regula la polarización celular y actúa de freno sobre el crecimiento y metabolismo anabólico. Como es frecuente en otros genes supresores de tumores, la función de la segunda

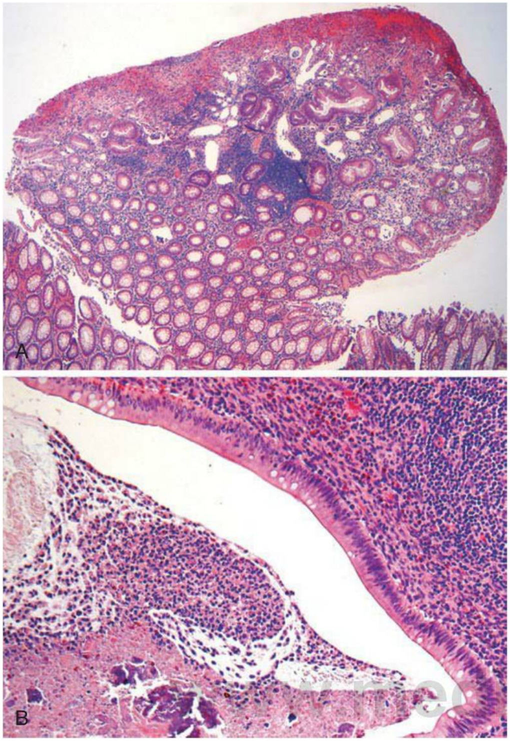


Figura 17-43 Poliposis juvenil. **A.** Pólipo juvenil. Obsérvense la erosión de la superficie y las criptas con dilatación quística. **B.** El moco espesado, los neutrófilos y los restos inflamatorios se pueden acumular dentro de las criptas dilatadas.

copia «normal» del *STK11* a menudo se ha perdido por mutación somática en los cánceres asociados al síndrome de Peutz-Jeghers, lo que explica el elevado riesgo de neoplasias en los pacientes afectados. Es importante destacar que los cánceres de colon también pueden aparecer en zonas sin pólipos de Peutz-Jeghers.

MORFOLOGÍA

Los pólipos del síndrome de Peutz-Jeghers son los más frecuentes en el intestino delgado, si bien pueden aparecer en el estómago y en el colon, y, con mucha menor frecuencia, en la vejiga y en los pulmones. Macroscópicamente, los pólipos son grandes y pediculados, con un perfil lobulado. El estudio histológico demuestra una red arborizante característica de tejido conjuntivo, músculo liso, lámina propia y glándulas recubiertas por un epitelio intestinal de aspecto normal (fig. 17-44). La arborización y la presencia de músculo liso entremezclado con la lámina son útiles para distinguir los pólipos del síndrome de Peutz-Jeghers de los pólipos juveniles.

Características clínicas. Como la morfología de los pólipos de Peutz-Jeghers se superpone con la de los pólipos hamartomatosos esporádicos, la presencia de múltiples pólipos en el intestino delgado, hiperpigmentación mucocutánea y antecedentes familiares es clave para el diagnóstico. La detección de mutaciones *STK11* es útil para el diagnóstico en pacientes con pólipos sin hiperpigmentación mucocutánea asociada. No obstante, la ausencia de mutaciones *STK11* no excluye el diagnóstico, ya que puede haber mutaciones en otros genes, desconocidas en este momento, que también pueden causar este síndrome.

Pólipos neoplásicos

Cualquier lesión de masa neoplásica del tubo digestivo puede dar lugar a la aparición de una protrusión o pólipo en la mucosa, como son los adenocarcinomas, tumores neuroendocrinos (carcinoides), tumores del estroma, linfomas e incluso cánceres metastásicos desde lugares a distancia. *Los pólipos neoplásicos más frecuentes son los adenomas de colon, que son precursores de la mayoría de los adenocarcinomas colorrectales.*

Los adenomas son neoplasias intraepiteliales que varían de pólipos pequeños, a menudo pediculados, a grandes lesiones sésiles. Hay un ligero predominio masculino, y están presentes en cerca del 30% de los adultos de países occidentales a los 60 años. Como estos pólipos son precursores del adenocarcinoma colorrectal, se recomienda que todos los adultos de EE. UU. se sometan a vigilancia desde los 50 años.

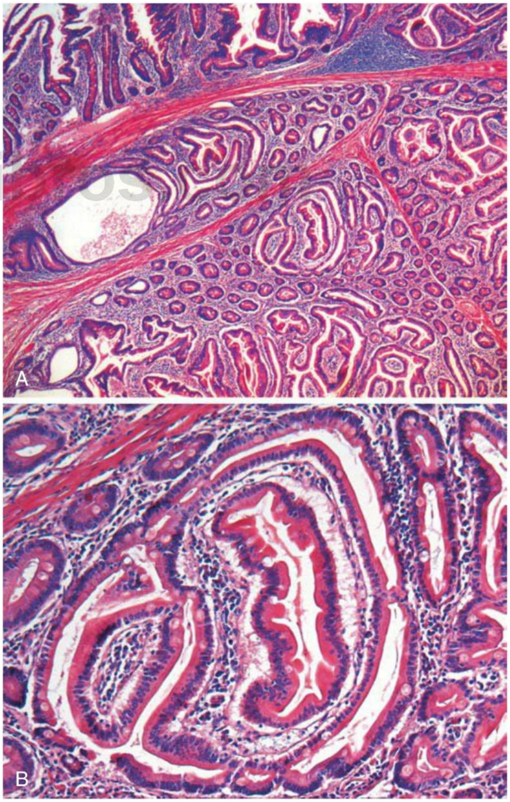


Figura 17-44 Pólipo de Peutz-Jeghers. **A.** Superficie del pólipo *(parte superior)* que recubre un estroma compuesto de haces de músculo liso que atraviesa la lámina propia. **B.** La arquitectura glandular compleja y la presencia de músculo liso son características que distinguen los pólipos de Peutz-Jeghers de los pólipos juveniles. Compárese con la figura 17-42.

En los pacientes con mayor riesgo, incluidos aquellos con antecedentes familiares de carcinoma colorrectal, la colonoscopia de detección sistemática comienza habitualmente al menos 10 años antes de la edad a la que fue diagnosticado el familiar afectado más joven. Las pruebas de seguimiento elegidas son variables, pero la más frecuente es la colonoscopia. Aunque los adenomas son menos frecuentes en Asia, su frecuencia ha aumentado (paralelamente al aumento de la incidencia de adenocarcinoma colorrectal) en esas poblaciones, en la medida en que son más frecuentes las dietas y los estilos de vida occidentales.

Los adenomas colorrectales se caracterizan por la presencia de una displasia epitelial. De acuerdo con su papel de lesiones precursoras, la prevalencia de adenocarcinomas colorrectales se correlaciona con la del carcinoma y la distribución de adenomas y adenocarcinoma en el colon es similar. En estudios de gran tamaño se ha demostrado que la colonoscopia de seguimiento periódica y la extracción de pólipos reducen la incidencia de adenocarcinoma colorrectal. A pesar de su intensa relación, hay que resaltar que la mayoría de los adenomas no evoluciona hasta convertirse en adenocarcinoma. En estos momentos no hay herramientas que permitan distinguir entre los que sufrirán o no sufrirán una transformación maligna, y sin duda podría suceder que la transformación sea estocástica, dependiendo de la adquisición de mutaciones oncógenas únicamente por azar. La mayoría de los adenomas son clínicamente silentes, con la excepción de los pólipos grandes que producen hemorragia oculta y anemia y los adenomas vellosos raros, que causan hipopotasemia hipoproteinémica segregando grandes cantidades de proteínas y potasio.

MORFOLOGÍA

Los adenomas varían entre 0,3 y 10 cm de diámetro y pueden ser pediculados (fig. 17-45*A*) o sésiles, teniendo la superficie de ambos tipos una textura que se parece al terciopelo o a una frambuesa (fig. 17-45*B*). Histológicamente, la característica citológica de la displasia epitelial es la hipercromasia, el alargamiento y la estratificación del núcleo (v. fig. 17-46*C*). Esos cambios se aprecian más fácilmente en la superficie del adenoma y a menudo se acompañan por grandes nucléolos, citoplasma eosinófilo y reducción del número de células caliciformes. Es importante que las células del epitelio no puedan madurar a medida que migran desde la cripta a la superficie.

Los adenomas pediculados tienen tallos fibromusculares finos (fig. 17-45*C*), que contienen vasos sanguíneos prominentes que proceden de la submucosa. Ese tallo suele estar cubierto por un epitelio no neoplásico, pero a veces se encuentra epitelio displásico.

Los adenomas se pueden clasificar como **tubulares, tubulovellosos** o **vellosos,** según su arquitectura. No obstante, esas categorías tienen escaso significado clínico. Los adenomas tubulares tienden a ser pólipos pediculados formados por glándulas pequeñas redondeadas o tubulares (fig. 17-46*A*). Por el contrario, los adenomas vellosos, que a menudo son más grandes y sésiles, están cubiertos por vellosidades finas (fig. 17-46*B*). Los adenomas tubulovellosos son una mezcla de elementos tubulares y vellosos. Aunque los adenomas vellosos contienen focos de invasión con mayor frecuencia que los adenomas tubulares, la arquitectura vellosa por sí sola no aumenta el riesgo de cáncer cuando se tiene en cuenta el tamaño del pólipo.

Los **adenomas sésiles serrados** se superponen histológicamente a los pólipos hiperplásicos, pero son más frecuentes en el colon derecho. A pesar de su potencial maligno, los adenomas serrados sésiles carecen de las características citológicas típicas de la displasia que se ve en otros adenomas, motivo por el cual algunos denominan a estas lesiones pólipos sésiles serrados. Los criterios histológicos para estas lesiones consisten en la arquitectura aserrada en toda la longitud de las glándulas, incluida la base de la cripta, dilatación de la cripta y crecimiento lateral (fig. 17-46*D*).

El **carcinoma intramucoso** se produce cuando las células epiteliales displásicas rompen la membrana basal para invadir la lámina propia o la muscular de la mucosa. Como los canales linfáticos funcionales están ausentes en la mucosa del colon, el carcinoma intramucoso tiene poco o ningún potencial metastásico y la polipectomía completa es un habitualmente eficaz (fig. 17-47*A*). La invasión más allá de la muscular de la mucosa, incluida en el tallo submucoso del pólipo pediculado (fig. 17-47*B*), constituye un adenocarcinoma invasivo y comporta un riesgo de dispersión hacia otras localizaciones. En esos casos, hay varios factores, como el grado histológico del componente invasivo, la presencia de una invasión vascular o linfática y la distancia del componente invasivo desde el borde de resección, que deberán ser tenidos en cuenta al planificar otros tratamientos.

Aunque la mayoría de los adenomas colorrectales son lesiones benignas, una pequeña proporción puede albergar un cáncer invasivo en el momento de su detección. *El tamaño es la característica más importante que se correlaciona con el riesgo*

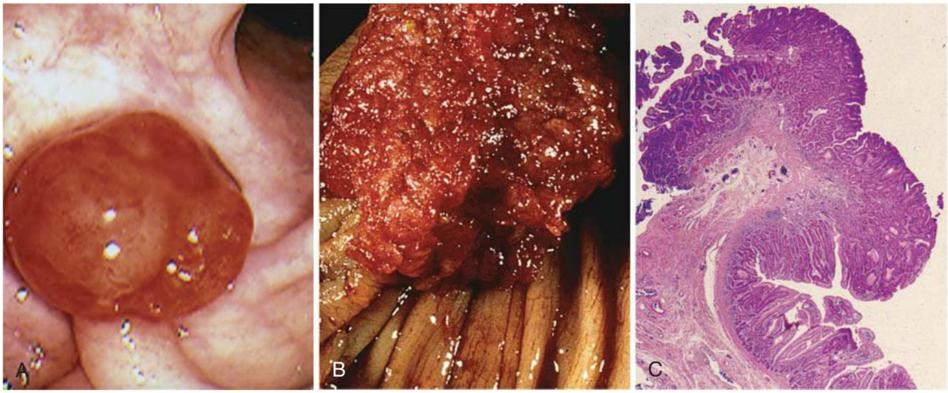


Figura 17-45 Adenomas de colon. **A.** Adenoma pediculado (imagen endoscópica). **B.** Adenoma con superficie aterciopelada. **C.** Microfotografía de bajo aumento de un adenoma tubular pediculado.

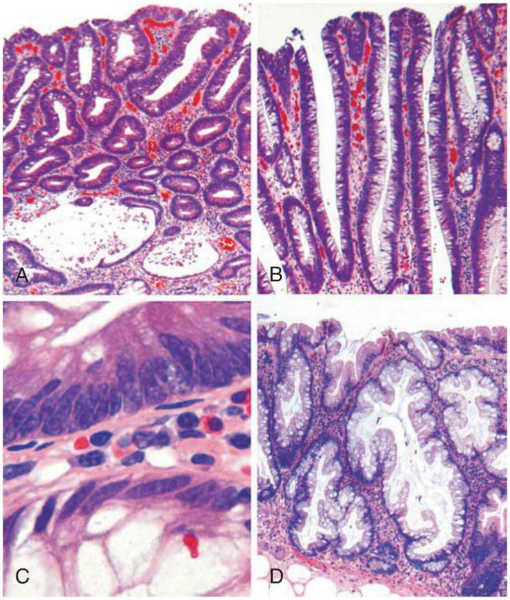


Figura 17-46 Aspecto histológico de los adenomas de colon. **A.** Adenoma tubular con una superficie lisa y glándulas redondeadas. La inflamación activa se presenta en ocasiones en los adenomas; en este caso se ven la dilatación de la cripta y la rotura en la parte inferior del campo. **B.** Adenoma velloso con proyecciones largas y delgadas que son reminiscencia de las vellosidades del intestino delgado. **C.** Células epiteliales displásicas *(parte superior)* con aumento de la relación núcleo-citoplasma, núcleos hipercromáticos y elongados, y seudoestratificación nuclear. Compárese con el epitelio no displásico que se muestra debajo. **D.** Adenoma serrado sésil recubierto por células caliciformes sin las características citológicas de la displasia. Esta lesión se distingue de un pólipo hiperplásico por la extensión del proceso neoplásico hasta las criptas, lo que da lugar al crecimiento lateral. Compárese con el pólipo hiperplásico de la figura 17-44*A*.

de proceso maligno. Por ejemplo, aunque el cáncer es muy raro en los adenomas menores de 1 cm de diámetro, en algunos estudios se indica que casi el 40% de las lesiones mayores de 4 cm de diámetro contienen focos de cáncer. La displasia de alto grado es un factor de riesgo de cáncer en un pólipo aislado, pero no confiere un mayor riesgo de cáncer en otros pólipos del mismo paciente.

Poliposis adenomatosa

La poliposis adenomatosa familiar (PAF) es un trastorno autosómico dominante en el que los pacientes desarrollan numerosos adenomas colorrectales durante la adolescencia. Se debe a mutaciones del gen de poliposis adenomatosa del colon o gen *APC,* que, como recordará, es un regulador negativo esencial de la vía de señalización Wnt (v. capítulo 7). Cerca del 75% de los casos son hereditarios, mientras que el resto parece estar causado por mutaciones *de novo.*

Es necesaria la presencia de al menos 100 pólipos para el diagnóstico de la PAF clásica, pero pueden encontrarse hasta varios miles (fig. 17-48). Excepto por su número notable, esos crecimientos son morfológicamente indistinguibles de los adenomas esporádicos. Además, los adenomas planos o deprimidos también son prevalentes en la PAF y es frecuente encontrar adenomas microscópicos, formados por solo una o dos criptas displásicas, en una mucosa que, por lo demás, tiene un aspecto normal.

El adenocarcinoma colorrectal se desarrolla en el 100% de los casos de PAF no tratados, a menudo antes de los 30 años y casi siempre antes de los 50. En consecuencia, la colectomía profiláctica es el tratamiento habitual en los sujetos portadores de mutaciones *APC.* La colectomía previene el cáncer colorrectal, pero se mantiene el riesgo de neoplasia en otras localizaciones. Los adenomas pueden aparecer en otras localizaciones del tubo digestivo, en particular en la zona adyacente a la ampolla de Vater y en el estómago.

La PAF se asocia a varias manifestaciones extraintestinales como la hipertrofia congénita del epitelio pigmentado de la retina, que puede detectarse al nacimiento y que puede ser un complemento para el diagnóstico precoz. Las mutaciones *APC* específicas se asocian al desarrollo de otras manifestaciones de PAF y explican variantes como los síndromes de Gardner y de Turcot (tabla 17-11).

Algunos pacientes con poliposis sin pérdida del *APC* tienen mutaciones bialélicas del gen de reparación de las roturas de bases *MYH* (también conocido como *MUTYH*). Este trastorno autosómico recesivo se llama poliposis asociada a *MYH.* El fenotipo cólico es similar a la PAF atenuada, con desarrollo de pólipos en edades tardías, presencia de menos de 100 ade-

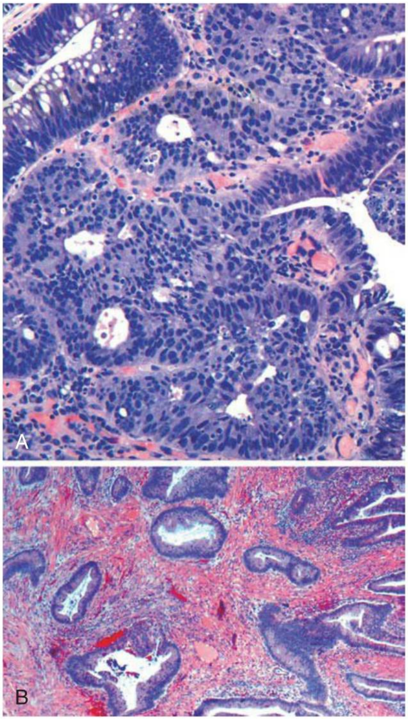


Figura 17-47 Adenoma con carcinoma intramucoso. **A.** Las glándulas cribiformes hacen contacto directamente con la lámina propia sin una membrana basal interpuesta. **B.** Adenocarcinoma invasivo *(izquierda)* por debajo de un adenoma velloso *(derecha).* Obsérvese la respuesta desmoplásica ante los componentes invasivos.

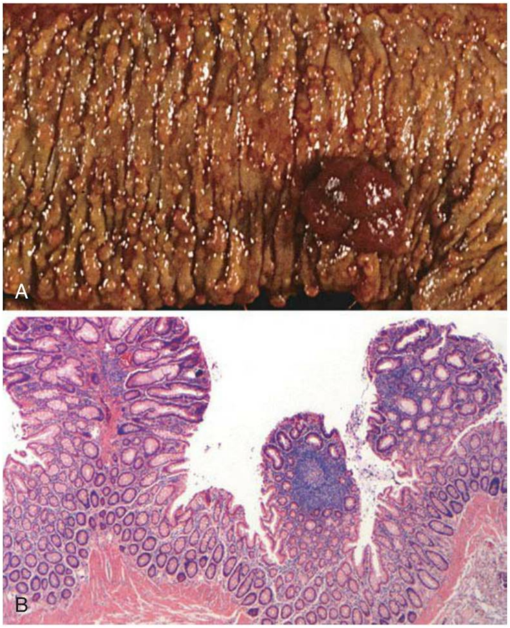


Figura 17-48 Poliposis adenomatosa familiar. **A.** Se observan cientos de pequeños pólipos por todo el colon, con un pólipo dominante *(derecha).* **B.** Se observan tres adenomas tubulares en este campo del microscopio óptico.

nomas y aparición más tardía de cáncer de colon, a menudo a los 50 años o después. Además, en la poliposis asociada a *MUTYH* suele haber pólipos serrados, con frecuencia con mutaciones de *KRAS.*

Cáncer colorrectal hereditario no poliposo

El cáncer colorrectal hereditario no poliposo (CCRHNP), también conocido como síndrome de Lynch, fue descrito originalmente por la agrupación en una familia de cánceres en varias localizaciones como colorrectal, endometrio, estómago, ovario, uréteres, cerebro, intestino delgado, vías hepatobiliares, páncreas y piel. Se considera que el CCRHNP es el responsable del 2-4% de todos los cánceres colorrectales, lo que le convierte en la forma sindrómica más frecuente del cáncer de colon. El cáncer de colon en el CCRHNP tiende a aparecer a edades más tempranas que el cáncer de colon esporádico y se localiza a menudo en el colon derecho (v. tabla 17-11). Al igual que la identificación de las mutaciones *APC* en la PAF ha permitido conocer mejor la patogenia de la mayoría de los cánceres de colon esporádicos, la disección de los defectos en el CCRHNP ha arrojado luz sobre los mecanismos responsables de la mayoría de los casos esporádicos restantes. **El CCRHNP se debe a mutaciones hereditarias en los genes que codifican las proteínas responsables de la detección, escisión y reparación de los errores que se producen durante la replicación del ADN** (v. capítulo 7). Hay al menos cinco genes de reparación de los errores de emparejamiento de este tipo, pero la mayoría de los pacientes con CCRHNP tienen mutaciones de *MSH2* y *MLH1.* Los pacientes con CCRHNP heredan un gen mutado y un alelo normal. Cuando la segunda copia se pierde por la mutación o por silenciamiento epigenético, los defectos de la reparación de los errores de emparejamiento provocan la acumulación de mutaciones en tasas hasta mil veces mayores de lo normal, principalmente en regiones que contienen secuencias cortas de repetición que se conocen como microsatélites. El genoma humano contiene entre 50.000 y 100.000 microsatélites, que son propensos a sufrir una expansión durante la replicación del ADN y representa las localizaciones más frecuentes de mutaciones en el CCRHNP. Las consecuencias de una reparación deficiente de los errores de emparejamiento y la consiguiente inestabilidad de los microsatélites se comentan, a continuación, en el contexto del adenocarcinoma de colon.

Adenocarcinoma

El adenocarcinoma de colon es el proceso maligno más frecuente del tubo digestivo y es una causa mayor de morbimortalidad en todo el mundo. Por el contrario, el intestino delgado, que ocupa el 75% de toda la longitud del tubo digestivo, es un lugar infrecuente de tumores benignos y malignos. Entre los tumores malignos del intestino delgado, los adenocarcinomas y los tumores neuroendocrinos (carcinoides) bien diferenciados tienen una incidencia aproximadamente igual, seguidos por los linfomas y sarcomas.

Epidemiología. Cada año, se producen en todo el mundo aproximadamente 1,2 millones de casos nuevos de adenocar-

Tabla 17-11 Patrones habituales de las neoplasias colorrectales esporádica y familiar

Etiología	Defecto molecular	Gen(es) diana	Transmisión	Localización predominante	Histología
Poliposis familiar adenomatosa	Vía APC/Wnt	*APC*	Autosómica dominante	Ninguna	Tubular, vellosa; adenocarcinoma típico
Poliposis asociada a *MYH*	Reparación de errores de emparejamiento del ADN	*MYH*	Autosómica recesiva	Ninguna	Adenoma serrado sésil; adenocarcinoma mucinoso
Cáncer colorrectal hereditario no poliposo	Reparación de errores de emparejamiento del ADN	*MSH2, MLH1*	Autosómica dominante	Lado derecho	Adenoma serrado sésil; adenocarcinoma mucinoso
Cáncer de colon esporádico (70-80%)	Vía APC/Wnt	*APC*	Ninguna	Lado izquierdo	Tubular, velloso; adenocarcinoma típico
Cáncer de colon esporádico (10-15%)	Reparación de errores de emparejamiento del ADN	*MSH2, MLH1*	Ninguna	Lado derecho	Adenoma serrado sésil; adenocarcinoma mucinoso
Cáncer de colon esporádico (5-10%)	Hipermetilación	*MLH1, BRAF*	Ninguna	Lado derecho	Adenoma serrado sésil; adenocarcinoma mucinoso

cinoma colorrectal y 600.000 fallecimientos asociados. Así, el adenocarcinoma colorrectal es el responsable de aproximadamente el 10% de todas las muertes por cáncer. La incidencia de estos tumores es máxima en Norteamérica: EE. UU. es el origen de casi el 10% de los casos mundiales y de las muertes por cáncer. Esto representa aproximadamente el 15% de todos los fallecimientos por cáncer en EE. UU., solo por detrás del cáncer de pulmón. Australia, Nueva Zelanda, Europa y, con los cambios en el estilo de vida y la dieta, también Japón tienen incidencias altas de adenocarcinoma colorrectal. Por el contrario, las tasas son menores en Sudamérica, la India, África y la parte centromeridional de Asia. La incidencia de cáncer colorrectal alcanza el máximo en la séptima década de la vida; en menos del 20% de los casos aparece antes de los 50 años.

Los *factores alimentarios* más estrechamente relacionados con el aumento de incidencia del cáncer colorrectal son una baja ingesta de fibras vegetales no absorbible y una ingesta rica en hidratos de carbono refinados y grasas. Aunque esas asociaciones son claras, la relación causal entre dieta y riesgo sigue siendo desconocida. Se ha propuesto que el menor contenido de fibra en la dieta disminuye el volumen de las heces y altera la composición de la microflora intestinal. Este cambio puede aumentar la síntesis de subproductos oxidativos del metabolismo bacteriano, potencialmente tóxicos, que se retendrían en contacto con la mucosa del colon durante períodos de tiempo más prolongados como consecuencia del menor volumen de las heces. La ingestión de grandes cantidades de grasa también mejora la síntesis hepática de colesterol y ácidos biliares, que pueden convertirse en productos carcinógenos por acción de las bacterias intestinales.

Además de la modificación dietética, la *prevención con farmacoterapia* se ha convertido en un área de gran interés. En varios estudios epidemiológicos se ha propuesto que el ácido acetilsalicílico u otros AINE tienen efectos protectores, lo que concuerda con estudios en los que se demuestra que algunos AINE causan la regresión de los pólipos en pacientes con PAF en los que el recto se conservó después de la colectomía. Se sospecha que este efecto está mediado por la inhibición de la enzima ciclooxigenasa 2 (COX-2), que se expresa con niveles altos en el 90% de los carcinomas colorrectales y en el 40-90% de los adenomas. La COX-2 es necesaria para la producción de prostaglandina E_2, que favorece la proliferación epitelial, en particular después de una lesión. También es interesante que la expresión de la COX-2 esté regulada por TLR4, que reconoce los lipopolisacáridos y también se sobreexpresa en adenomas y carcinomas.

Patogenia. En estudios de carcinogenia colorrectal se han encontrado datos fundamentales sobre los mecanismos generales de la evolución del cáncer, que se comentaron en el capítulo 7. A continuación se revisarán los conceptos relativos específicamente con la carcinogenia colorrectal.

La combinación de episodios moleculares que conducen al adenocarcinoma de colon es heterogénea e incluye anomalías genéticas y epigenéticas. Se han descrito al menos dos vías genéticas diferenciadas. De forma simple, son la vía *APC/β-catenina,* que se activa en la secuencia clásica adenoma-carcinoma, y la vía de *inestabilidad de los microsatélites,* que se asocia a defectos de la reparación de los errores de emparejamiento del ADN y acumulación de mutaciones en las regiones de repetición de microsatélites del genoma (v. tabla 17-11). Ambas vías implican la acumulación paulatina de varias mutaciones, pero los genes implicados y los mecanismos por los cuales se acumulan las mutaciones son diferentes. Los episodios epigenéticos, el más frecuente de los cuales es el silenciamiento génico inducido por metilación, inducen la progresión siguiendo ambas vías.

- **La secuencia clásica adenoma-carcinoma es responsable de hasta el 80% de los tumores de colon esporádicos y se refiere a la mutación de *APC* al inicio del proceso neoplásico** (fig. 17-49). Ambas copias del gen *APC* deben estar funcionalmente inactivadas, ya sea por una mutación o por episodios epigenéticos, para que se desarrollen los adenomas. *El gen APC es un regulador negativo clave de la β-catenina,*

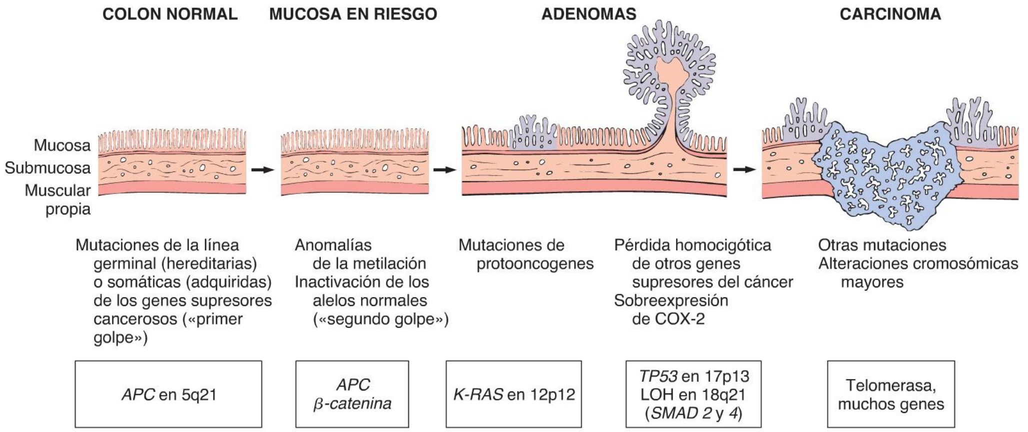


Figura 17-49 Cambios morfológicos y moleculares en la secuencia adenoma-carcinoma. La pérdida de una copia normal del gen supresor tumoral *APC* se produce inicialmente. Los sujetos nacen con un alelo mutante, lo que les hace muy propensos a desarrollar cáncer de colon. De forma alternativa, la inactivación del gen *APC* puede producirse en momentos posteriores de la vida. Este es el «primer golpe» de acuerdo a la hipótesis de Knudson (v. capítulo 7). La pérdida de la segunda copia intacta de *APC* se produce a continuación («segundo golpe»). Otros cambios, incluidas las mutaciones de *KRAS,* las pérdidas en 18q21, que afectan a *SMAD2* y *SMAD4,* y la inactivación del gen supresor tumoral *TP53,* provocan la aparición del carcinoma, en el que se producen nuevas mutaciones. Aunque parece haber una secuencia temporal de cambios, lo más importante es la acumulación de las mutaciones, y no su aparición en un orden específico.

un componente de la vía de señalización Wnt (v. capítulo 7). La proteína APC se une normalmente y favorece la degradación de la β-catenina. Con la pérdida de función de APC, la β-catenina se acumula y se desplaza al núcleo, donde forma un complejo con el factor de unión al ADN TCF y activa la transcripción de genes, incluidos los de MYC y ciclina D1, que promueven la proliferación. La función esencial de la β-catenina en esta vía queda demostrada por el hecho de que muchos cánceres de colon sin mutaciones de *APC* contienen mutaciones de β-catenina que les permiten eludir la degradación dependiente de APC y, por tanto, tienen el mismo impacto que la pérdida de función de APC. A estas se suman otras mutaciones, incluidas mutaciones activadoras de *KRAS* que promueven el crecimiento e impiden la apoptosis. La idea de que la mutación del *KRAS* es un suceso tardío en el desarrollo de carcinoma se apoya en la observación de que tales mutaciones están presentes en menos del 10% de los adenomas menores de 1 cm de diámetro, pero se encuentran en el 50% de los adenomas mayores de 1 cm de diámetro y en el 50% de los adenocarcinomas invasivos. La progresión neoplásica también se asocia a mutaciones de otros genes supresores tumorales como los que codifican las proteínas SMAD2 y SMAD4, que son efectoras de la señalización del TGF-β. La señalización TGF-β normalmente inhibe el ciclo celular, la pérdida de esos genes permite el crecimiento celular sin limitaciones. El gen supresor tumoral *TP53* está mutado en el 70-80% de los cánceres de colon, pero su afectación es infrecuente en los adenomas, lo que indica que las mutaciones *TP53* también aparecen en etapas posteriores de la progresión tumoral. La «pérdida de función» del gen *TP53* y de otros genes supresores tumorales se puede deber a deleciones cromosómicas, lo que apoya la idea de que la inestabilidad cromosómica es una de las características de la vía APC/β-catenina. Otra posibilidad es que los genes supresores tumorales pueden estar silenciados por la metilación de la zona rica en CpG o del islote CpG, una región 5′ de algunos genes que con frecuencia incluyen el gen promotor y el *locus* de inicio de la transcripción. La expresión de la telomerasa también aumenta a medida que las lesiones son más avanzadas.

- **En pacientes con deficiencias en la reparación de los errores de emparejamiento del ADN las mutaciones se acumulan en repeticiones de microsatélites, una situación denominada inestabilidad de microsatélites (MSI, del inglés *microsatellite instability*).** Estos se denominan como tumores con MSI elevada o MSI-H. Algunas secuencias de microsatélites se localizan en la región codificadora o promotora de genes implicados en la regulación del crecimiento celular, como los que codifican el receptor de tipo II del TGF-β y la proteína proapoptósica BAX (fig. 17-50). Como el TGF-β inhibe la proliferación de células epiteliales en el colon, la mutación de los receptores de tipo II del TGF-β contribuye al crecimiento celular no controlado, mientras que la pérdida del gen *BAX* mejora la supervivencia de los clones genéticamente anormales.
- **Un subgrupo de los cánceres de colon con inestabilidad de microsatélites sin mutaciones en las enzimas de reparación de errores de emparejamiento del ADN presenta el fenotipo de hipermetilación del islote CpG (CIMP).** En estos tumores, la región del promotor *MLH1* está típicamente hipermetilada, por lo que la expresión de MLH1 y su función reparadora se reducen. Las mutaciones activadores del oncogén *BRAF* son frecuentes en estos cánceres. Por el contrario, *KRAS* y *TP53* no suelen estar mutados. Así pues, la combinación de inestabilidad de microsatélites, mutación de *BRAF* y metilación de factores específicos, como *MLH1*, constituye la firma molecular de esta vía de carcinogenia.
- **Un pequeño grupo de cánceres de colon muestra una mayor metilación del islote CpG en ausencia de inestabilidad de microsatélites.** Muchos de estos tumores contienen mutaciones de *KRAS*, pero las de *TP53* y *BRAF* son infrecuentes. Por el contrario, las mutaciones de *TP53* son frecuentes en cánceres de colon que no presentan el fenotipo de metilación del islote CpG.

Aunque la morfología no puede definir con fiabilidad los episodios moleculares subyacentes que conducen a la carcinogenia, se han encontrado algunas correlaciones con la deficiencia de la reparación de errores y la inestabilidad de los microsatélites. Esas alteraciones moleculares son frecuentes en los adenomas sésiles serrados y los cánceres que se desarrollan a partir de ellos. Además, los carcinomas invasivos con inestabilidad de los microsatélites sufren una diferenciación mucinosa prominente con infiltrados linfocíticos peritumorales. Esos tumores, así como los que tienen el fenotipo de hipermetilación de los islotes de CpG, se localizan con frecuencia en el colon derecho. Los tumores con inestabilidad de los microsatélites se pueden reconocer por

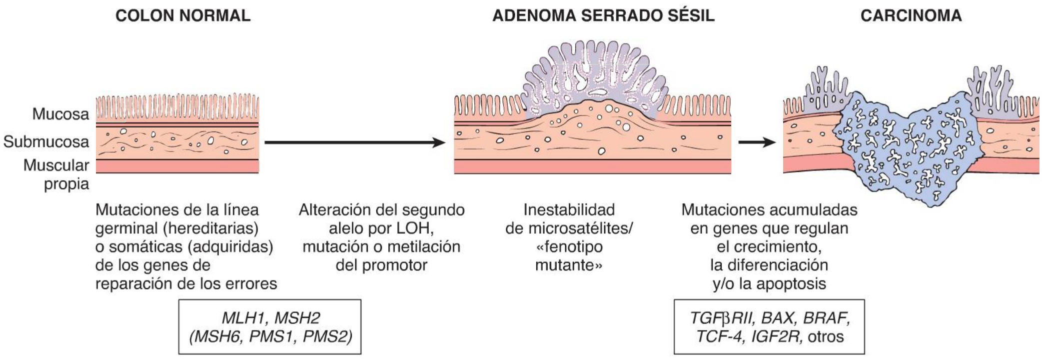


Figura 17-50 Cambios morfológicos y moleculares en la vía de reparación de los errores en la carcinogenia de colon. Los defectos de los genes de reparación de los errores de emparejamiento dan lugar a la inestabilidad de los microsatélites y permiten la acumulación de mutaciones en muchos genes. Si esas mutaciones afectan a los genes implicados en la supervivencia y en la proliferación celular, se puede desarrollar el cáncer.

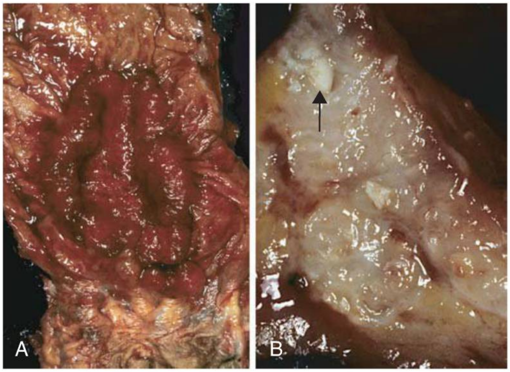


Figura 17-51 Carcinoma colorrectal. **A.** Cáncer circunferencial rectal ulcerado. Obsérvese la mucosa anal en la parte inferior de la imagen. **B.** El cáncer del colon sigmoide ha invadido atravesando la muscular propia y afecta al tejido adiposo subseroso *(izquierda).* Existen áreas blanquecinas de necrosis en la pared del colon *(flecha).*

la ausencia de tinción inmunohistoquímica de las proteínas de reparación de los errores o por los análisis de genética molecular de las secuencias de microsatélites. Es importante identificar a los pacientes con CCRHNP por las implicaciones que tiene la entidad en el consejo genético, el elevado riesgo de un segundo proceso maligno en el colon y otros órganos y, en algunos casos, por las diferencias en el pronóstico y en el tratamiento.

MORFOLOGÍA

En conjunto, los adenocarcinomas siguen una distribución aproximadamente igual en todo el colon. Los tumores **en el colon proximal crecen como masas exofíticas polipoideas** que se extienden por una pared del ciego y colon ascendente, unas zonas de gran calibre; estos tumores raramente causan obstrucción. Por el contrario, **los carcinomas en el colon distal tienden a ser lesiones anulares** que producen constricciones «en servilletero» y estenosis luminal (fig. 17-51), a veces hasta el punto de obstrucción. Ambas formas crecen en la pared intestinal con el tiempo. Las características microscópicas generales de los adenocarcinomas del colon derecho e izquierdo son similares. La mayoría de los tumores están formados por células cilíndricas altas que se parecen al epitelio displásico encontrado en los adenomas (fig. 17-52*A*). El componente invasivo de esos tumores provoca una respuesta desmoplásica importante en el estroma que es responsable de su consistencia firme característica. Algunos tumores mal diferenciados forman pocas glándulas (fig. 17-52*B*), otros producen abundante mucina que se acumula dentro de la pared intestinal y se asocian a un mal pronóstico. Los tumores también pueden estar formados por células en anillo de sello que son similares a las del cáncer gástrico (fig. 17-52*C*) o mostrar características de diferenciación neuroendocrina.

Características clínicas. La disponibilidad de la detección selectiva endoscópica combinada con el reconocimiento de que la mayoría de los carcinomas surge sobre adenomas representa una oportunidad única para la prevención del cáncer. Por desgracia, los cánceres colorrectales evolucionan insidiosamente y no se detectan durante períodos prolongados. Los cánceres de ciego y los *cánceres del colon derecho* se estudian por la aparición de *cansancio y debilidad por anemia ferropénica.* En consecuencia, se aplica la máxima clínica de que la causa subyacente de una anemia ferropénica en un hombre de edad avanzada o una mujer posmenopáusica es un cáncer digestivo hasta que se demuestre lo contrario. Los *adenocarcinomas colorrectales izquierdos* producen *hemorragia oculta, cambios en los hábitos intestinales* o *dolores cólicos* y *molestias en el cuadrante inferior izquierdo.*

Aunque las histologías poco diferenciadas y mucinosas se asocian a un mal pronóstico, *los dos factores pronósticos más importantes son la profundidad de la invasión y la presencia o ausencia de metástasis en los ganglios linfáticos.* La invasión de la muscular propia confiere una reducción significativa de la supervivencia que disminuye aún más por la presencia de metástasis en ganglios linfáticos (fig. 17-53*A*). Puede haber metástasis en ganglios linfáticos regionales, pulmones (v. fig. 17-53*B*) y huesos, pero por el drenaje del colon a la vena porta, el hígado es la localización más frecuente de las metástasis (v. fig. 17-53*C*). El recto no drena a la circulación portal, de modo que los carcinomas de la región anal que producen metástasis a menudo eluden el hígado.

Los factores pronósticos fueron reconocidos por primera vez por Dukes y Kirklin y forman el núcleo de la clasificación TNM (tumor-ganglios-metástasis) (tabla 17-12). La tabla 17-13 compara el sistema de estadificación del American Joint Com-

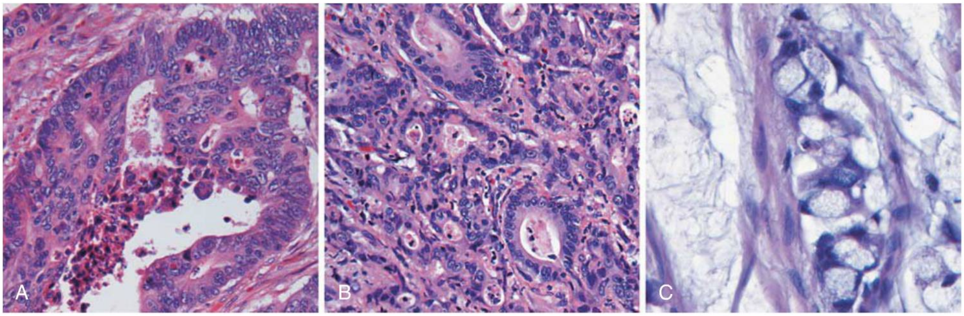


Figura 17-52 Aspecto histológico del carcinoma colorrectal. **A.** Adenocarcinoma bien diferenciado. Obsérvense los núcleos hipercromáticos elongados. Es típico encontrar restos necróticos, presentes en la luz glandular. **B.** Se forman algunas glándulas en el adenocarcinoma mal diferenciado, pero está formado principalmente por nidos infiltrantes de células tumorales. **C.** Adenocarcinoma mucinoso con células en anillo de sello y acumulaciones extracelulares de mucina.

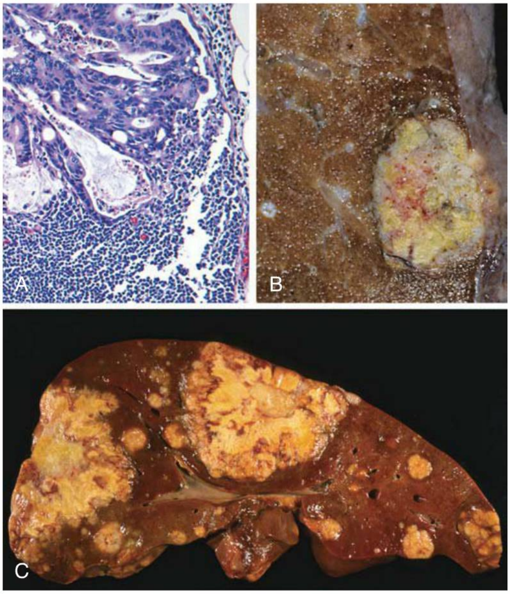


Figura 17-53 Carcinoma colorrectal metastásico. **A.** Metástasis en ganglios linfáticos. Obsérvense las estructuras glandulares dentro de los senos subcapsulares. **B.** Nódulo subpleural solitario de un carcinoma colorrectal metastásico en el pulmón. **C.** El hígado contiene dos grandes metástasis y muchas más pequeñas. Obsérvese la necrosis central en las metástasis.

mittee on Cancer (AJCC) con la modificación de Astler-Coller del sistema de Dukes. Con independencia del estadio, hay que recordar que algunos pacientes con un pequeño número de metástasis evolucionan favorablemente durante años después de la resección de los nódulos tumorales a distancia.

La supervivencia a los 5 años varía enormemente en todo el mundo. La tasa global en EE. UU. es del 65%, y oscila entre el 40 y el 90% según el estadio. Las tasas de supervivencia de Europa, Japón y Australia son similares y varían entre el 60% (Suiza, Japón) y el 40% (Polonia). Globalmente, la supervivencia es algo menor en otros países, como China, la India, Filipinas y Tailandia (30-42%). Tristemente, la supervivencia a los 5 años en Gambia solo llega al 4%.

CONCEPTOS CLAVE

Lesiones proliferativas benignas y malignas del colon

- Los **pólipos intestinales** pueden dividirse en no neoplásicos y neoplásicos. Los pólipos no neoplásicos se subdividen en hiperplásicos, inflamatorios y hamartomatosos.
- Los **pólipos hiperplásicos** son proliferaciones epiteliales benignas encontradas con más frecuencia en el colon izquierdo y recto. No tienen potencial maligno y deben diferenciarse de los adenomas sésiles serrados.
- Los **pólipos inflamatorios** se forman como consecuencia de ciclos crónicos de lesión y curación.
- Los **pólipos hamartomatosos** son esporádicos o componentes de enfermedades genéticas. Entre estas últimas están la **poliposis juvenil** y el **síndrome de Peutz-Jeghers,** asociados a un **riesgo mayor de neoplasias malignas.**

Tabla 17-12 Clasificación TNM del carcinoma colorrectal del American Joint Committee on Cancer (AJCC)

TNM	
Tumor	
Tis	Displasia *in situ* o carcinoma intramucoso
T1	El tumor invade la submucosa
T2	El tumor invade la muscular propia, pero no la atraviesa
T3	El tumor invade y atraviesa la muscular propia
T3a	Invasión $<$ 0,1 cm más allá de la muscular propia
T3b	Invasión 0,1-0,5 cm más allá de la muscular propia
T3c	Invasión $>$ 0,5-1,5 cm más allá de la muscular propia
T3d	Invasión $>$ 1,5 cm más allá de la muscular propia
T4	El tumor invade los órganos adyacentes o el peritoneo visceral
T4a	Invasión en el peritoneo visceral
T4b	Invasión en otros órganos o estructuras
Ganglios linfáticos regionales	
NX	No se pueden evaluar los ganglios linfáticos
N0	No hay metástasis en ganglios linfáticos regionales
N1	Metástasis en uno, dos o tres ganglios linfáticos regionales
N1a	Metástasis en un ganglio linfático regional
N1b	Metástasis en dos o tres ganglios linfáticos regionales
N1c	Depósito(s) tumoral(es) en la subserosa, el mesenterio o los tejidos pericólicos o perirrectales no recubiertos por peritoneo sin metástasis en ganglios regionales
N2	Metástasis en cuatro o más ganglios linfáticos regionales
N2a	Metástasis en cuatro, cinco o seis ganglios linfáticos regionales
N2b	Metástasis en siete o más ganglios linfáticos regionales
Metástasis a distancia	
MX	Las metástasis a distancia no se pueden evaluar
M0	Sin metástasis a distancia
M1	Metástasis a distancia
M1a	Metástasis confinadas a un órgano o localización
M1b	Metástasis en más de un órgano/localización o en el peritoneo

Tabla 17-13 Sistemas de estadificación del cáncer colorrectal

	Estadio del American Joint Committee on Cancer (AJCC)			Modificación de Astler-Coller de la clasificación de Dukes
	T	N	M	
I	T1 T2	N0 N0	M0 M0	A B1
IIA	T3	N0	M0	B2
IIB	T4a	N0	M0	B2
IIC	T4b	N0	M0	B3
IIIA	T1-T2 T1	N1/N1c N2a	M0 M0	C1 C1
IIIB	T3, T4a T2, T3 T1, T2	N1 (cualquiera) N2a N2b	M0 M0 M0	C2 C1/C2 C1
IIIC	T4a T3, T4a T4b	N2a N2b N1, N2	M0 M0 M0	C2 C2 C3
IVA	Cualquier T	Cualquier N	M1a	D*
IVB	Cualquier T	Cualquier N	M1b	D*

*Estadios no incluidos en la clasificación original de Dukes; se añadieron posteriormente para asemejarla a la estadificación del AJCC.

- Los pólipos neoplásicos epiteliales benignos del intestino se denominan **adenomas.** La característica distintiva de estas lesiones, que son precursoras de adenocarcinomas del colon, es la displasia citológica.
- A diferencia de los adenomas clásicos, los **adenomas sésiles serrados** no presentan displasia citológica y comparten características morfológicas con los pólipos hiperplásicos.
- La **poliposis adenomatosa familiar** (PAF) y el **cáncer colorrectal hereditario no poliposo** (CCRHNP) son las formas más frecuentes de cáncer de colon familiar.
- La **PAF** está causada por mutaciones de *APC.* Los pacientes tienen típicamente más de 100 adenomas y desarrollan cáncer de colon antes de los 30 años.
- El **CCRHNP** se debe a mutaciones en las enzimas de reparación de errores de emparejamiento del ADN. Estos pacientes tienen muchos menos pólipos que aquellos con PAF, y desarrollan cáncer en edades más tardías que estos, pero antes que los pacientes con cáncer de colon esporádico.
- La PAF y el CCRHNP ejemplifican **vías distintivas de transformación y progresión neoplásica,** que también contribuyen a la mayoría de los **cánceres de colon esporádicos.**
- Casi todos los cánceres de colon son **adenocarcinomas.** Los dos factores pronósticos más importantes son **profundidad de la invasión** y presencia o ausencia de **metástasis en ganglios linfáticos.**

Tumores del conducto anal

El conducto anal se divide en tercios. La zona superior está recubierta de un epitelio rectal cilíndrico, el tercio medio está formado por epitelio transicional y el tercio inferior está recubierto por epitelio escamoso estratificado. Los carcinomas del canal anal tienen patrones de diferenciación típicos glandulares o escamosos, que representan el epitelio normal de los tercios superior e inferior, respectivamente (fig. 17-54*A*). Otro patrón de diferenciación más, denominado basaloide, está presente en los tumores poblados por células inmaduras derivadas de la capa basal del epitelio transicional (fig. 17-54*B*). Cuando todo el tumor muestra un patrón basaloide, aún se aplica el término arcaico carcinoma cloacógeno. La diferenciación basaloide se puede mezclar con la diferenciación escamosa o mucinosa. Todas ellas se consideran variantes del carcinoma del canal anal. El carcinoma epidermoide puro del canal anal se asocia con frecuencia a infección por el VPH, que también causa lesiones precursoras como el condiloma acuminado (fig. 17-54*C*).

Hemorroides

Las hemorroides afectan al 5% de la población general y aparecen como consecuencia de la elevación persistente de la presión venosa dentro del plexo hemorroidal. Las influencias predisponentes más frecuentes son los esfuerzos al defecar por estreñimiento y la estasis venosa del embarazo. También pueden aparecer hemorroides asociadas a la hipertensión portal. La patogenia de las hemorroides (varices anales) en la hipertensión portal es similar a la de las varices esofágicas, aunque las varices anales son más frecuentes y mucho menos graves. Las dilataciones varicosas de los plexos venosos anal y perianal forman colaterales que conectan los sistemas venosos porta y cava, aliviando con ello la hipertensión venosa.

MORFOLOGÍA

Los vasos colaterales situados en el plexo hemorroidal inferior se localizan por debajo de la línea anorrectal y se denominan **hemorroides externas,** mientras que las que se producen como resultado de la dilatación del plexo hemorroidal superior dentro del recto distal se denominan **hemorroides internas.** Histológicamente, las hemorroides están formadas por vasos submucosos dilatados de pared fina que protruyen por debajo de la mucosa anal o rectal. En su parte expuesta, están sujetas a traumatismos y tienden a estar inflamadas, trombosadas y, con el tiempo, recanalizarse. Pueden producirse ulceraciones superficiales.

Las hemorroides se presentan con dolor y hemorragia rectal, en particular con sangre rojo brillante en el papel higiénico. Excepto en las mujeres embarazadas, las hemorroides son raras en personas menores de 30 años. La hemorragia hemorroidal no suele suponer una urgencia médica y se puede tratar con escleroterapia, ligadura con bandas de caucho o coagulación con infrarrojos. Las hemorroides extensas o graves, internas o externas, se pueden eliminar quirúrgicamente mediante la hemorroidectomía.

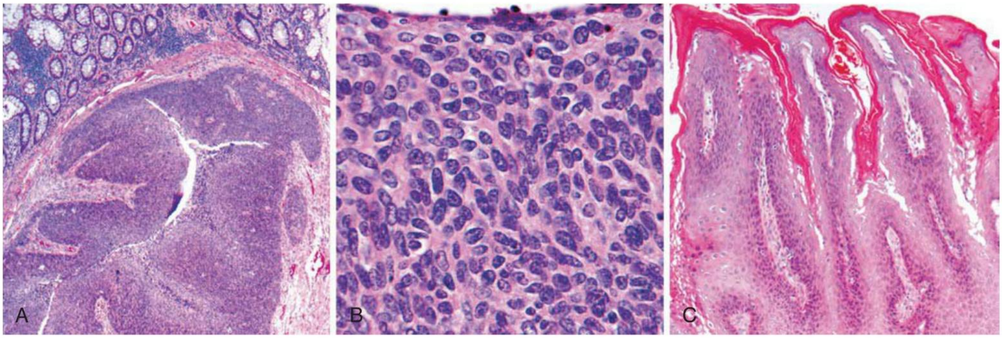


Figura 17-54 Tumores anales. **A.** Este carcinoma de la zona de transición anal muestra una organización en múltiples capas que recuerda a la mucosa escamosa benigna. La mucosa rectal adyacente está intacta. **B.** Esta zona de transición anal basaloide está formada por células hipercromáticas que se parecen a la capa basal de la mucosa escamosa normal. **C.** Condiloma acuminado con arquitectura verrugosa.

Apendicitis aguda

El apéndice es un divertículo verdadero normal del ciego que es propenso a la inflamación aguda y crónica. La apendicitis aguda es más frecuente en adolescentes y adultos jóvenes. El riesgo de tener apendicitis a lo largo de la vida es del 7%, con una incidencia algo mayor en los hombres. A pesar de la prevalencia de la apendicitis aguda, el diagnóstico es difícil de confirmar en el preoperatorio y se puede confundir con una linfadenitis mesentérica (a menudo secundaria a la infección no diagnosticada por *Yersinia* o una enterocolitis vírica), salpingitis aguda, embarazo ectópico, *mittelschmerz* (dolor causado por una hemorragia pélvica mínima en el momento de la ovulación) y diverticulitis de Meckel.

Patogenia. La apendicitis aguda parece iniciarse por el incremento progresivo de la presión intraluminal que compromete el retorno venoso. En el 50-80% de los casos, se asocia a una clara obstrucción luminal, causada normalmente por una masa de heces a modo de piedra o fecalito, o, con menor frecuencia, una piedra biliar, un tumor o una masa de oxiuros *(oxyuriasis vermicularis).* La estasis del contenido luminal, que favorece la proliferación bacteriana, desencadena la isquemia y las respuestas inflamatorias, lo que provoca el edema tisular y el infiltrado de neutrófilos en la luz, la pared muscular y las partes blandas periapendiculares.

MORFOLOGÍA

En las etapas iniciales de la apendicitis aguda los vasos subserosos están congestionados y existe un modesto infiltrado perivascular de neutrófilos dentro de todas las capas de la pared. La reacción inflamatoria transforma la serosa brillante normal en una superficie mate, granular y eritematosa. Aunque es frecuente encontrar neutrófilos y ulceraciones superficiales focales en la mucosa, no son los marcadores más específicos de apendicitis aguda. El diagnóstico de apendicitis aguda requiere la presencia del **infiltrado de neutrófilos en la muscular propia.** En los casos más graves, un exudado prominente de neutrófilos genera una reacción fibrinopurulenta serosa. A medida que continúa el proceso se pueden formar abscesos focales dentro de la pared (apendicitis supurada aguda). Si progresa el compromiso de los vasos apendiculares, se producen áreas extensas de ulceración hemorrágica y necrosis gangrenosa que se extiende hasta la serosa, creando una apendicitis gangrenosa aguda que, a menudo, viene seguida por rotura y peritonitis supurada.

Características clínicas. Normalmente, la apendicitis aguda precoz produce dolor periumbilical que, en último término, se localiza en el cuadrante inferior derecho seguido por náuseas, vómitos, febrícula y recuento de leucocitos en sangre periférica discretamente elevado. Un signo físico clásico es el *signo de McBurney,* sensibilidad profunda situado en un punto situado a dos tercios de distancia entre el ombligo y la espina ilíaca anterosuperior derecha (punto de McBurney).

Lamentablemente, los signos y síntomas clásicos de apendicitis aguda a menudo están ausentes. En algunos casos, el apéndice retrocecal puede ser causa de dolor en el flanco o en la pelvis, mientras que un colon mal rotado causa un cuadro similar a la apendicitis en el cuadrante inferior izquierdo. Al igual que sucede en otras causas de inflamación aguda, hay leucocitosis con neutrofilia. En algunos casos, la leucocitosis periférica puede ser mínima o, incluso, tan grande que hay que tener en cuenta otras causas. El diagnóstico de apendicitis aguda en los niños pequeños y en los ancianos es particularmente problemático, ya que hay otras causas de urgencias abdominales prevalentes en esas poblaciones y, además, los niños y los ancianos son proclives a presentaciones atípicas.

Ante esos retos diagnósticos, no resulta sorprendente que incluso los cirujanos con gran experiencia extraigan apéndices normales, un procedimiento preferido a la resección diferida de un apéndice más enfermo, dada la morbimortalidad significativa asociada a la perforación apendicular. Otras complicaciones de la apendicitis son la pieloflebitis, la trombosis venosa portal, los abscesos hepáticos y la bacteriemia.

Tumores del apéndice

El tumor del apéndice más frecuente es el tumor neuroendocrino bien diferenciado (carcinoide). Se descubre normalmente de forma casual en el momento de una cirugía o estudio de un apéndice resecado. Esta neoplasia, que casi siempre es benigna, forma una tumefacción bulbosa sólida afecta con mayor frecuencia a la punta distal del apéndice, con un diámetro de hasta 2-3 cm. Aunque la extensión intramural y transmural puede ser evidente, las metástasis ganglionares son muy infrecuentes y la diseminación a distancia es excepcionalmente rara. Los adenomas convencionales o los adenocarcinomas no productores de mucinas también se ven en el apéndice y pueden causar obstrucción y un aumento de tamaño que se parece a una apendicitis aguda. El mucocele, un apéndice dilatado lleno de mucina, puede representar simplemente un apéndice obstruido que contiene mucina espesa o bien es consecuencia de un cistoadenoma mucinoso o cistoadenocarcinoma mucinoso. En este último caso, la invasión a través de la pared apendicular puede provocar la siembra y dispersión intraperitoneal. En las mujeres, los implantes peritoneales resultantes se pueden confundir con tumores ováricos mucinosos. En los casos más avanzados, el abdomen se llena con una mucina semisólida y persistente, una afección que se conoce como *seudomixoma peritoneal* (v. capítulo 22). Esta enfermedad intraperitoneal diseminada puede mantenerse bajo control durante años mediante la eliminación repetida de las masas pero, en la mayoría de los casos, sigue una evolución inexorablemente fatal.

CONCEPTOS CLAVE

- Las **hemorroides** son vasos colaterales que se desarrollan secundariamente al aumento persistente de la presión venosa en el plexo hemorroidal. También aparecen en la hipertensión portal.
- La **apendicitis aguda** es más frecuente en niños y adolescentes. Se cree que está desencadenada por el aumento de la presión intraluminal y el compromiso del drenaje venoso.
- El tumor más frecuente del apéndice es el **carcinoide benigno.**
- La diseminación peritoneal de los tumores mucinosos puede causar un **seudomixoma peritoneal.**

CAVIDAD PERITONEAL

La cavidad peritoneal alberga las vísceras abdominales y está revestida por una capa simple de células mesoteliales que recubre las superficies viscerales y parietales y que se apoya en una fina capa de tejido conjuntivo para formar el peritoneo. A continuación, comentamos algunas patologías inflamatorias, infecciosas y neoplásicas de la cavidad peritoneal y del espacio retroperitoneal. Aunque son menos frecuentes que los procesos inflamatorios e infecciosos, los tumores pueden comportar un grave pronóstico y, por tanto, merecen un comentario.

Enfermedad inflamatoria

La peritonitis puede ser consecuencia de la invasión bacteriana o de una irritación química y, con mayor frecuencia, se debe a:

- Pérdidas de bilis o enzimas pancreáticas, que producen *peritonitis estéril.*
- *Perforación o rotura del sistema biliar* que provoca una peritonitis muy irritante, complicada normalmente por la superinfección bacteriana.
- *Pancreatitis hemorrágica aguda* (v. capítulo 19), que se asocia a pérdidas de enzimas pancreáticas y necrosis grasa. El daño de la pared intestinal permite la diseminación bacteriana hacia la cavidad peritoneal.
- *Cuerpos extraños,* como los introducidos en la cirugía (p. ej., talco y suturas), que inducen una reacción de cuerpo extraño con granulomas y cicatrización fibrosa.
- *Endometriosis,* que causa una hemorragia en la cavidad peritoneal que actúa como irritante.
- *Rotura de un quiste dermoide,* que libera queratinas que provocan una intensa reacción granulomatosa.
- *Perforación* de una víscera abdominal.

Infección peritoneal

La peritonitis bacteriana se presenta cuando las bacterias de la luz gastrointestinal se liberan en la cavidad abdominal, normalmente tras una perforación. Los microorganismos implicados con mayor frecuencia son *E. coli,* estreptococos, *S. aureus,* enterococos y *C. perfringens.*

La peritonitis bacteriana espontánea se desarrolla en ausencia de una fuente evidente de contaminación. Se observa más a menudo en pacientes con cirrosis y ascitis, y con menos frecuencia en niños con síndrome nefrótico.

MORFOLOGÍA

La respuesta celular inflamatoria está compuesta principalmente por colecciones densas de neutrófilos y restos fibrinopurulentos que recubren las vísceras y la pared abdominal. El líquido seroso o ligeramente turbio comienza a acumularse y se convierte en supurativo a medida que avanza la infección. Pueden formarse abscesos subhepáticos y subdiafragmáticos. A excepción de la peritonitis tuberculosa, la reacción suele mantenerse superficial.

Retroperitonitis esclerosante

La retroperitonitis esclerosante, también conocida como fibrosis retroperitoneal idiopática o enfermedad de Ormond, se caracteriza por una fibrosis densa que se puede extender para afectar al mesenterio. Aunque se desconoce la causa de la retroperitonitis esclerosante, actualmente se considera que muchos casos pertenecen al conjunto de la enfermedad esclerosante relacionada con IgG4, un trastorno inmunoinflamatorio que puede dar lugar a fibrosis en un gran número de tejidos. Como es frecuente la compresión ureteral, esta entidad se describe con más detalle en los capítulos 6 y 21.

Tumores

Los tumores primarios malignos originados en el revestimiento peritoneal son mesoteliomas similares a los tumores de la pleura y el pericardio. Los mesoteliomas peritoneales se asocian casi siempre a una exposición significativa a amianto. Más raramente, los tumores primarios benignos y malignos se desarrollan dentro del peritoneo y retroperitoneo. El más frecuente de ellos es el tumor desmoplásico de células redondas pequeñas. Se trata de un tumor agresivo que aparece en niños y adultos jóvenes y se parece al sarcoma de Ewing y a otros tumores de células redondas pequeñas. Se caracteriza por una translocación recíproca, t(11;22) (p13;q12) que conduce a la formación de un gen de fusión que afecta a los genes *EWS* y *WT1.*

Los tumores secundarios pueden afectar al peritoneo por diseminación directa o siembra metastásica, que produce una carcinomatosis peritoneal. Los carcinomas mucinosos, especialmente los del apéndice, son una causa de seudomixoma peritoneal.

LECTURAS RECOMENDADAS

Anomalías congénitas

Amin SC, Pappas C, Iyengar H, et al: Short bowel syndrome in the NICU. *Clin Perinatol* 40:53, 2013. *[Comentario exhaustivo sobre la epidemiología y el tratamiento del síndrome de intestino corto en neonatos.]*

Kapur RP: Practical pathology and genetics of Hirschsprung's disease. *Semin Pediatr Surg* 18:212, 2009. *[Revisión sobre la etiología y el diagnóstico de la enfermedad de Hirschsprung.]*

Peeters B, Benninga MA, Hennekam RC: Infantile hypertrophic pyloric stenosis–genetics and syndromes. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 9:646, 2012. *[Revisión centrada en los mecanismos de la enfermedad y sus asociaciones clínicas.]*

Esófago

Obstrucciones del esófago

Clarke JO, Pandolfino JE: Esophageal motor disorders: how to bridge the gap between advanced diagnostic tools and paucity of therapeutic modalities? *J Clin Gastroenterol* 46:442, 2012. *[Comentario centrado en el diagnóstico de los trastornos de la motilidad esofágica.]*

Richter JE, Boeckxstaens GE: Management of achalasia: surgery or pneumatic dilation. *Gut* 60:869, 2011. *[Comentario centrado en el tratamiento sobre la etiología, la fisiopatología y el manejo de la acalasia.]*

Esofagitis

Abonia JP, Rothenberg ME: Eosinophilic esophagitis: rapidly advancing insights. *Annu Rev Med* 63:421, 2012. *[Exhaustiva revisión sobre la biopatología y el tratamiento de la esofagitis eosinófila.]*

Coss-Adame E, Erdogan A, Rao SS: Treatment of Esophageal (Noncardiac) Chest Pain: Review. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013. *[Cuidadoso planteamiento del abordaje de un paciente con síntomas esofágicos.]*

Kandulski A, Malfertheiner P: Gastroesophageal reflux disease–from reflux episodes to mucosal inflammation. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 9:15, 2012. *[Actualización basada en los mecanismos sobre el reflujo gastroesofágico.]*

Esófago de Barrett

Jankowski JA, Satsangi J: Barrett's esophagus: evolutionary insights from genomics. *Gastroenterol* 144:667, 2013. *[Comentario detallado sobre la patogenia del esófago de Barrett.]*

Kahrilas PJ: The problems with surveillance of Barrett's esophagus. *N Engl J Med* 365:1437, 2011. *[Análisis de la utilidad de los actuales protocolos de vigilancia para la displasia glandular esofágica.]*

Shaheen NJ, Sharma P, Overholt BF, et al.: Radiofrequency ablation in Barrett's esophagus with dysplasia. *N Engl J Med* 360:2277, 2009. *[Ensayo clínico sobre la ablación mediante radiofrecuencia del esófago de Barrett.]*

Sharma P: Clinical practice. Barrett's esophagus, *N Engl J Med* 361:2548, 2009. *[Exhaustivo comentario sobre el esófago de Barrett.]*

Spechler SJ, Fitzgerald RC, Prasad GA, et al: History, molecular mechanisms, and endoscopic treatment of Barrett's esophagus. *Gastroenterol* 138:854, 2010. *[Revisión completa del esófago de Barrett.]*

Spechler SJ, Sharma P, Souza RF, et al: American Gastroenterological Association technical review on the management of Barrett's esophagus. *Gastroenterol* 140:e18, 2011. *[Trabajo de orientación práctica sobre el manejo del esófago de Barrett.]*

Tumores del esófago

Cook MB, Shaheen NJ, Anderson LA, et al: Cigarette smoking increases risk of Barrett's esophagus: an analysis of the Barrett's and Esophageal Adenocarcinoma Consortium. *Gastroenterol* 142:744, 2012. *[Análisis de los factores de riesgo asociados al esófago de Barrett.]*

Fleischer DE: Comparing apples with apples and oranges: the role of radiofrequency ablation alone versus radiofrequency ablation plus EMR for endoscopic management of Barrett's esophagus with advanced neoplasia. *Gastrointest Endosc* 76:740, 2012. *[Comparación entre las opciones terapéuticas para el esófago de Barrett con neoplasia.]*

Hvid-Jensen F, Pedersen L, Drewes AM, et al: Incidence of adenocarcinoma among patients with Barrett's esophagus. *N Engl J Med* 365:1375, 2011. *[Análisis del riesgo de adenocarcinoma de los pacientes con un esófago de Barrett.]*

Estómago

Gastropatía y gastritis aguda

Ali T, Harty RF: Stress-induced ulcer bleeding in critically ill patients. *Gastroenterol Clin North Am* 38:245, 2009. *[Comentario de orientación histórica y clínica sobre el síndrome erosivo asociado al estrés.]*

Camilleri M, Bharucha AE, Farrugia G: Epidemiology, mechanisms, and management of diabetic gastroparesis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 9:5, 2011. *[Comentario exhaustivo sobre la gastroparesia diabética.]*

Fourmy D, Gigoux V, Reubi JC: Gastrin in gastrointestinal diseases. *Gastroenterol* 141:814, 2011. *[Comentario sobre las aportaciones de la gastrina a la fisiología y la patología gástrica.]*

Sostres C, Lanas A: Gastrointestinal effects of aspirin. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 8:385, 2011. *[Se analizan los mecanismos y tratamiento de la toxicidad por AINE.]*

Tang SJ, Daram SR, Wu R, et al: Pathogenesis, Diagnosis, and Management of Gastric Ischemia. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013. *[Revisión exhaustiva de la gastropatía isquémica.]*

Gastritis crónica

Arnold IC, Lee JY, Amieva MR, et al.: Tolerance rather than immunity protects from Helicobacter pylori-induced gastric preneoplasia. *Gastroenterol* 140:199, 2011. *[Valoración de todos los factores del anfitrión que condicionan la evolución de la infección por* H. pylori.*]*

Neumann WL, Coss E, Rugge M, et al: Autoimmune atrophic gastritis-pathogenesis, pathology and management. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 10:529, 2013. *[Revisión exhaustiva de la gastritis atrófica.]*

Sonnenberg A, Lash RH, Genta RM: A national study of Helicobactor pylori infection in gastric biopsy specimens. *Gastroenterol* 139:1894, 2010. *[Revisión basada en la patología de más de 80.000 biopsias gástricas.]*

Complicaciones de la gastritis crónica

Malfertheiner P, Chan FK, McColl KE: Peptic ulcer disease. *Lancet* 374:1449, 2009. *[Resumen de los conocimientos actuales sobre la enfermedad ulcerosa péptica.]*

Park JY, Cornish TC, Lam-Himlin D, et al: Gastric lesions in patients with autoimmune metaplastic atrophic gastritis (AMAG) in a tertiary care setting. *Am J Surg Pathol* 34:1591, 2010. *[Revisión de más de 40.000 biopsias gástricas y análisis de la incidencia de gastritis atrófica metaplásica autoinmunitaria y las lesiones asociadas.]*

Gastropatías hipertróficas

Fiske WH, Tanksley J, Nam KT, et al: Efficacy of cetuximab in the treatment of Menetrier's disease. *Sci Transl Med* 1:8ra18, 2009. *[Análisis de una serie de pacientes tratados por la enfermedad de Menetrier.]*

Nalle SC, Turner JR: Menetrier's disease therapy: rebooting mucosal signaling. *Sci Transl Med* 1:8ps10, 2009. *[Revisión de los mecanismos de la enfermedad de Menetrier.]*

Rich A, Toro TZ, Tanksley J, et al: Distinguishing Menetrier's disease from its mimics. *Gut* 59:1617, 2010. *[Comentario sobre las características que permiten el diagnóstico diferencial de la enfermedad de Menetrier.]*

Simmons LH, Guimaraes AR, Zukerberg LR: Case records of the Massachusetts General Hospital. Case 6-2013. A 54-year-old man with recurrent diarrhea. *N Engl J Med* 368:757, 2013. *[Publicación de un caso y análisis del síndrome de Zollinger-Ellison.]*

Pólipos y tumores del estómago

Carmack SW, Genta RM, Graham DY, et al: Management of gastric polyps: a pathology-based guide for gastroenterologists. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 6:331, 2009. *[Comentario sobre las características endoscópicas, la histopatología, la patogenia y el manejo clínico de los pólipos gástricos.]*

Corless CL, Barnett CM, Heinrich MC: Gastrointestinal stromal tumours: origin and molecular oncology. *Nat Rev Cancer* 11:865, 2011. *[Revisión exhaustiva de la biología de los tumores del estroma gastrointestinal.]*

Lei Z, Tan IB, Das K, et al: Identification of Molecular Subtypes of Gastric Cancer With Different Responses to PI3-Kinase Inhibitors and 5-Fluorouracil. *Gastroenterol* 145:554, 2013. *[Detección de los subtipos de cáncer gástrico en función de los perfiles de expresión y caracterización permanente de la respuesta a la quimioterapia.]*

Polk DB, Peek RM Jr: Helicobacter pylori: gastric cancer and beyond. *Nat Rev Cancer* 10:403, 2010. *[Buena revisión sobre* H. pylori *y los mecanismos por los que se vincula con el cáncer gástrico.]*

Sagaert X, Van Cutsem E, De Hertogh G, et al: Gastric MALT lymphoma: a model of chronic inflammation-induced tumor development. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 7:336, 2010. *[Comentario sobre la patogenia del linfoma MALT gástrico.]*

Turner ES, Turner JR: Expanding the Lauren Classification: A New Gastric Cancer Subtype? *Gastroenterol* 2013. *[Comentario que analiza las interacciones entre el análisis molecular y morfológico en la caracterización del cáncer gástrico.]*

Intestino delgado y colon

Obstrucción intestinal

Hellebrekers BW, Kooistra T: Pathogenesis of postoperative adhesion formation. *Br J Surg* 98:1503, 2011. *[Revisión de la patogenia de las adherencias y planteamiento de los tratamientos orientados a prevenir su formación.]*

Justice FA, Nguyen LT, Tran SN, et al: Recurrent intussusception in infants. *J Paediatr Child Health* 47:802, 2011. *[Revisión de más de 600 casos de invaginación pediátrica.]*

Osiro SB, Cunningham D, Shoja MM, et al: The twisted colon: a review of sigmoid volvulus. *Am Surg* 78:271, 2012. *[Revisión de los vólvulos de colon.]*

Patel MM, Lopez-Collada VR, Bulhoes MM, et al: Intussusception risk and health benefits of rotavirus vaccination in Mexico and Brazil. *N Engl J Med* 364:2283, 2011. *[Análisis epidemiológico del riesgo de invaginación tras la vacunación frente al rotavirus.]*

Enfermedad isquémica intestinal y angiodisplasia

Barnert J, Messmann H: Diagnosis and management of lower gastrointestinal bleeding. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 6:637, 2009. *[Comentario sobre el abordaje clínico de la hemorragia digestiva baja.]*

Brandt LJ, Feuerstadt P, Blaszka MC: Anatomic patterns, patient characteristics, and clinical outcomes in ischemic colitis: a study of 313 cases supported by histology. *Am J Gastroenterol* 105:2245, 2010. *[Estudio de las asociaciones y evolución clínica de la isquemia colónica.]*

Longstreth GF, Yao JF: Diseases and drugs that increase risk of acute large bowel ischemia. *Clin Gastroenterol Hepatol* 8:49, 2010. *[Análisis clínico detallado de casi 400 casos de isquemia de colon en ancianos.]*

Swanson E, Mahgoub A, Macdonald R, et al: Medical and Endoscopic Therapies for Angiodysplasia and Gastric Antral Vascular Ectasia: a Systematic Review. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013. *[Revisión exhaustiva de la angiodisplasia y la ectasia vascular antral gástrica (EVAG).]*

Malabsorción y diarrea

Gelfond D, Borowitz D: Gastrointestinal complications of cystic fibrosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 11:333, 2013. *[Revisión clínica de las lesiones digestivas asociadas a fibrosis quística.]*

Guerrant RL, DeBoer MD, Moore SR, et al: The impoverished gut–a triple burden of diarrhoea, stunting and chronic disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 10:220, 2013. *[Revisión de los mecanismos que subyacen al retraso del crecimiento.]*

Hammer HF, Hammer J: Diarrhea caused by carbohydrate malabsorption. *Gastroenterol Clin North Am* 41:611, 2012. *[Revisión de orientación fisiopatológica sobre la diarrea inducida por malabsorción de los hidratos de carbono.]*

Ludvigsson JF, Leffler DA, Bai JC, et al: The Oslo definitions for coeliac disease and related terms. *Gut* 62:43, 2013. *[Presentación de la terminología aceptada en el diagnóstico de enfermedad celíaca.]*

Meresse B, Malamut G, Cerf-Bensussan N: Celiac disease: an immunological jigsaw. *Immunity* 36:907, 2012. *[Revisión de orientación inmunológica sobre los mecanismos de la enfermedad observados en la enfermedad celíaca.]*

Moore SR, Lima NL, Soares AM, et al: Prolonged episodes of acute diarrhea reduce growth and increase risk of persistent diarrhea in children. *Gastroenterology* 139:1156, 2010. *[Detallado estudio sobre la enteropatía ambiental.]*

Enterocolitis infecciosa

Barton Behravesh C, Mody RK, Jungk J, et al: 2008 outbreak of Salmonella Saintpaul infections associated with raw produce. *N Engl J Med* 364:918, 2011. *[Análisis de una epidemia por* Salmonella.*]*

Barzilay EJ, Schaad N, Magloire R, et al: Cholera surveillance during the Haiti epidemic–the first 2 years. *N Engl J Med* 368:599, 2013. *[Estudio sobre un brote de cólera que ocurrió después del terremoto de Haití en 2010.]*

de Jong HK, Parry CM, van der Poll T, et al: Host-pathogen interaction in invasive Salmonellosis. *PLoS Pathog* 8:e1002933, 2012. *[Revisión basada en los mecanismos de la biopatología de* Salmonella.*]*

Kuehne SA, Cartman ST, Heap JT, et al: The role of toxin A and toxin B in Clostridium difficile infection. *Nature* 467:711, 2010. *[Análisis detallado de la función de la toxina en la patogenia de* C. difficile.*]*

Madhi SA, Cunliffe NA, Steele D, et al: Effect of human rotavirus vaccine on severe diarrhea in African infants. *N Engl J Med* 362:289, 2010. *[Ensayo clínico que muestra la eficacia reducida de la vacuna frente a rotavirus en algunos grupos de pacientes.]*

Síndrome del intestino irritable

Ford AC, Bercik P, Morgan DG, et al: Validation of the Rome III Criteria for the Diagnosis of Irritable Bowel Syndrome in Secondary Care. *Gastroenterol* 2013. *[Análisis de la sensibilidad y especificidad de los actuales criterios diagnósticos del SII.]*

Sperber AD, Drossman DA, Quigley EM: The global perspective on irritable bowel syndrome: a Rome Foundation-World Gastroenterology Organisation symposium. *Am J Gastroenterol* 107:1602, 2012. *[Análisis del SII desde una perspectiva global.]*

Vazquez-Roque MI, Camilleri M, Smyrk T, et al: A controlled trial of gluten-free diet in patients with irritable bowel syndrome-diarrhea: effects on bowel frequency and intestinal function. *Gastroenterol* 144:903, 2013. *[Análisis de la sensibilidad al gluten en los pacientes con SII con predominio de la diarrea.]*

Enfermedad intestinal inflamatoria

Abraham C, Medzhitov R: Interactions between the host innate immune system and microbes in inflammatory bowel disease. *Gastroenterol* 140:1729, 2011. *[Revisión orientada a la inmunología que plantea las interacciones de los microbios del anfitrión en el SII.]*

Glocker EO, Kotlarz D, Boztug K, et al: Inflammatory bowel disease and mutations affecting the interleukin-10 receptor. *N Engl J Med* 361:2033, 2009. *[Identificación de las mutaciones del receptor de IL-10 en un subgrupo de pacientes con colitis ulcerosa.]*

Jostins L, Ripke S, Weersma RK, et al: Host-microbe interactions have shaped the genetic architecture of inflammatory bowel disease. *Nature* 491:119, 2012. *[Análisis exhaustivo de 163 genes asociados al SII con nuevas perspectivas sobre su relación con las respuestas a patógenos.]*

Marchiando AM, Graham WV, Turner JR: Epithelial barriers in homeostasis and disease. *Annu Rev Pathol* 5:119, 2010. *[Revisión de la función de barrera epitelial intestinal y sus implicaciones en el SII y otros trastornos.]*

Otras causas de colitis

Pardi DS, Kelly CP: Microscopic colitis. *Gastroenterology* 140:1155, 2011. *[Revisión de la biopatología y el diagnóstico de las colitis colágena y linfocítica.]*

Turner JR: Intestinal mucosal barrier function in health and disease. *Nat Rev Immunol* 9:799, 2009. *[Análisis de las interacciones epitelio-inmunidad en las enfermedades digestivas.]*

Diverticulitis sigmoidea

Strate LL, Modi R, Cohen E, et al: Diverticular disease as a chronic illness: evolving epidemiologic and clinical insights. *Am J Gastroenterol* 107:1486, 2012. *[Revisión de la epidemiología y fisiopatología de la diverticulosis crónica.]*

Pólipos

Beggs AD, Latchford AR, Vasen HF, et al: Peutz-Jeghers syndrome: a systematic review and recommendations for management. *Gut* 59:975, 2010. *[Revisión de la etiología y el manejo de la enfermedad de Peutz-Jeghers.]*

Rex DK, Ahnen DJ, Baron JA, et al: Serrated lesions of the colorectum: review and recommendations from an expert panel. *Am J Gastroenterol* 107:1315, 2012. *[Perspectiva clínica sobre el manejo de los adenomas serrados sésiles.]*

Adenocarcinoma

Boland CR, Goel A: Microsatellite instability in colorectal cancer. *Gastroenterology* 138:2073, 2010. *[Comentario acerca de la vía de inestabilidad de microsatélites en el cáncer de colon.]*

Corley DA, Jensen CD, Marks AR, et al: Adenoma detection rate and risk of colorectal cancer and death. *N Engl J Med* 370:1298, 2014. *[Amplio estudio sobre la relación entre la frecuencia de detección de adenoma y la incidencia de cáncer de colon.]*

Jasperson KW, Tuohy TM, Neklason DW, et al: Hereditary and familial colon cancer. *Gastroenterology* 138:2044, 2010. *[Exhaustiva revisión de los síndromes de cáncer de colon.]*

Pino MS, Chung DC: The chromosomal instability pathway in colon cancer. *Gastroenterology* 138:2059, 2010. *[Revisión de la genética del cáncer de colon.]*

Hemorroides

Sneider EB, Maykel JA: Diagnosis and management of symptomatic hemorrhoids. *Surg Clin North Am* 90:17, 2010. *[Revisión de orientación clínica sobre las hemorroides.]*

Apendicitis aguda y tumores del apéndice

Cartwright SL, Knudson MP: Evaluation of acute abdominal pain in adults. *Am Fam Physician* 77:971, 2008. *[Abordaje de orientación clínica del abdomen agudo.]*

Deschamps L, Couvelard A: Endocrine tumors of the appendix: a pathologic review. *Arch Pathol Lab Med* 134:871, 2010. *[Revisión orientada en la patología de los tumores carcinoides apendiculares.]*

Cavidad peritoneal

Baratti D, Kusamura S, Deraco M: Diffuse malignant peritoneal mesothelioma: systematic review of clinical management and biological research. *J Surg Oncol* 103:822, 2011. *[Revisión general sobre el mesotelioma peritoneal maligno difuso.]*

Li PK, Chow KM: Infectious complications in dialysis–epidemiology and outcomes. *Nat Rev Nephrol* 8:77, 2012. *[Revisión que incluye comentarios sobre las infecciones peritoneales asociadas a la diálisis peritoneal.]*

Página deliberadamente en blanco

Véase *TARGETED THERAPY* (TRATAMIENTO DIRIGIDO), disponible *online* en **www.studentconsult.com**

CAPÍTULO 18

Hígado y vesícula biliar

Neil D. Theise

ÍNDICE DEL CAPÍTULO

EL HÍGADO Y LOS CONDUCTOS BILIARES

El hígado normal de un adulto pesa 1.400-1.600 g. Su aporte de sangre es doble, de forma que la vena porta representa un 60-70% del flujo de sangre hepática y la arteria hepática el 30-40% restante. La vena porta y la arteria hepática entran por la cara inferior del hígado a través del hilio o *porta hepática*. Dentro del hígado, las ramas de la vena porta, las arterias hepáticas y los conductos biliares discurren en paralelo dentro de los *espacios porta,* ramificándose de forma variable hasta llegar a ramas de 17-20 orden.

La terminología más frecuente para describir la microarquitectura hepática se basa en el modelo lobulillar (fig. 18-1). Según esta, el hígado se divide en *lobulillos* de 1-2 mm de diá-

Se agradecen las aportaciones a este capítulo del Dr. James Crawford en las últimas ediciones de esta obra.

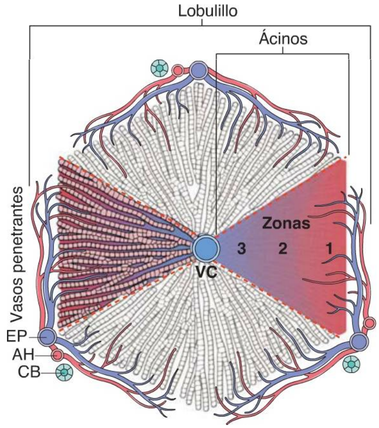


Figura 18-1 Modelos de la anatomía hepática. En el modelo lobulillar, la vena hepática terminal (VC) se localiza en el centro de un «lobulillo», mientras que los espacios porta (EP) se sitúan en la periferia. Los anatomopatólogos suelen referirse a las regiones del parénquima como «periportales» o «centrolobulillares». En el modelo acinar, que se basa en el flujo sanguíneo, se pueden definir tres zonas, de las cuales la zona 1 es la más próxima al riego, y la 3, la más lejana. AH, arteria hepática; CB, conducto biliar.

metro, que se orientan alrededor de las tributarias terminales de la vena hepática *(venas hepáticas terminales),* y los espacios porta se localizan en la periferia del lobulillo. Este se suele representar como una estructura hexagonal, aunque en realidad su forma es bastante más variable; a pesar de ello, esta simplificación resulta útil. Los hepatocitos situados cerca de la vena hepática terminal se llaman «centrolobulillares», mientras que los próximos al espacio porta se denominan «periportales». *La división del parénquima en zonas es un concepto útil, dado que algunos tipos de lesiones hepáticas afectan de forma preferencial a zonas particulares.* Esto se explica en parte por el gradiente zonal de oxigenación y actividad metabólica.

Dentro del lobulillo, los hepatocitos se organizan en láminas o «trabéculas», que se extienden desde los espacios porta a las venas hepáticas terminales. Entre las láminas trabeculares de hepatocitos se encuentran los *sinusoides* vasculares. La sangre atraviesa los sinusoides y sale hacia las venas hepáticas terminales a través de numerosos orificios en la pared de la vena. Por eso, los hepatocitos quedan bañados por ambos lados por una mezcla de sangre venosa portal y arterial hepática. Los sinusoides están revestidos por células endoteliales fenestradas. Por debajo de las células endoteliales se encuentra localizado el *espacio de Disse,* hacia el cual protruyen abundantes microvellosidades de los hepatocitos. Aisladas *células de Kupffer* del sistema mononuclear fagocítico se encuentran unidas a la superficie luminal de las células endoteliales, y las *células estrelladas hepáticas* de estirpe miofibroblástica se localizan en el espacio de Disse. Entre los hepatocitos que protruyen se identifican los *canalículos biliares,* que son canales de 1-2 µm de diámetro, formados por hendiduras en las membranas citoplásmicas de los hepatocitos enfrentados y separados del espacio vascular por uniones estrechas. Estos canales drenan hacia los *conductos de Hering,* que a su vez se conectan con los *conductillos biliares* en la región periportal. Los conductillos se vacían en los *conductos biliares terminales* en los espacios porta. En el hígado normal existen además un gran número de linfocitos, que representan hasta el 22% de las células distintas de los hepatocitos.

Características generales de las hepatopatías

El hígado puede sufrir una amplia variedad de agresiones metabólicas, tóxicas, microbianas, circulatorias y neoplásicas. Las principales enfermedades primarias del hígado son las hepatitis víricas, la esteatosis no alcohólica (ENA), la hepatopatía alcohólica y el carcinoma hepatocelular (CHC). También se producen lesiones hepáticas secundarias a algunas enfermedades frecuentes, como la insuficiencia cardíaca, el cáncer diseminado y las infecciones extrahepáticas. La enorme reserva funcional hepática enmascara la repercusión clínica de las lesiones hepáticas leves, pero, al progresar la enfermedad difusa o alterarse el flujo biliar, las consecuencias de este trastorno de la función hepática pueden comprometer con rapidez la vida.

Si se exceptúa la insuficiencia hepática aguda, las hepatopatías suelen ser procesos insidiosos en los que la detección clínica y los síntomas de descompensación hepática pueden producirse semanas, meses o muchos años después del comienzo de la lesión. El inicio y la evolución de la lesión hepática pueden resultar imperceptibles para el paciente y detectarse solo por alteraciones en las pruebas analíticas (tabla 18-1). También puede que las lesiones hepáticas se produzcan y se curen sin ser detectadas a nivel clínico. Por tanto, en general los pacientes con trastornos hepáticos que se derivan a los hepatólogos suelen ser enfermos con patologías crónicas.

Mecanismos de lesión y reparación

Respuestas de los hepatocitos y parenquimatosas

Los hepatocitos pueden sufrir una serie de cambios degenerativos, aunque potencialmente reversibles, como la acumulación de grasa (esteatosis) y bilirrubina (colestasis). Cuando la lesión no es reversible, los hepatocitos mueren por dos mecanismos fundamentales: necrosis o apoptosis.

Tabla 18-1 Evaluación de laboratorio de las hepatopatías

Tipo de prueba	Determinación sérica
Integridad de los hepatocitos	Enzimas hepatocelulares citosólicas†
	Aspartato aminotransferasa sérica (AST)
	Alanina aminotransferasa sérica (ALT)
	Lactato deshidrogenasa sérica (LDH)
Función excretora biliar	Sustancias que se secretan normalmente en la bilis†
	Bilirrubina sérica
	Total: no conjugada más conjugada
	Directa: solo conjugada
	Bilirrubina urinaria
	Ácidos biliares séricos
	Enzimas de la membrana plasmática (secundarias a las lesiones del canalículo biliar)†
	Fosfatasa alcalina sérica
	γ-glutamil transpeptidasa sérica (GGT)
Función de síntesis hepatocítica	Proteínas que se secretan hacia la sangre
	Albúmina sérica‡
	Factores de la coagulación:
	Tiempos de protrombina (TP) y tromboplastina parcial (TTP) (fibrinógeno, protrombina, factores V, VII, IX y X)
	Metabolismo de los hepatocitos
	Amoníaco sérico†
	Prueba de aminopirina en el aliento (desmetilación hepática)‡

†Aumentados en las hepatopatías.
‡Disminuidos en las hepatopatías.

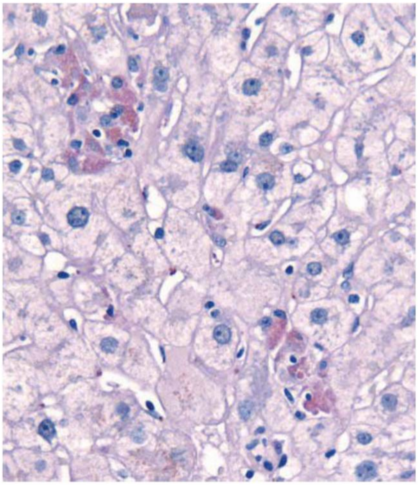


Figura 18-2 Hepatitis B aguda. En este corte teñido con PAS-D los cúmulos de macrófagos con citoplasma eosinófilo indican focos en los que los hepatocitos han sufrido necrosis. PAS-D, ácido peryódico de Schiff tras la digestión con diastasa.

En la *necrosis de hepatocitos,* las células se hinchan por un defecto en la regulación osmótica en la membrana celular; se produce la entrada de líquido al interior celular, con la consiguiente tumefacción y rotura de la célula. Incluso antes de romperse, se forman bullas en la membrana, con salida del contenido del citoplasma (sin orgánulos) hacia el compartimento extracelular. Los macrófagos se congregan en estas áreas de lesión y marcan la localización de la necrosis de hepatocitos, dado que las células que mueren básicamente estallan y desaparecen (fig. 18-2). Este tipo de lesión predomina en la muerte celular por lesiones isquémicas/hipóxicas y constituye una parte significativa de la respuesta frente al estrés oxidativo.

La *apoptosis de hepatocitos* es una forma activa de muerte celular «programada» que conduce a la retracción de los hepatocitos, la condensación de la cromatina nuclear *(picnosis),* su fragmentación *(cariorrexis)* y la fragmentación de la célula en *cuerpos apoptósicos* acidófilos. Estos cambios son consecuencia de cascadas de caspasas, que se describen con detalle en el capítulo 2. Los hepatocitos apoptósicos fueron descritos de forma clara por primera vez en la fiebre amarilla por William Thomas Councilman y por ello reciben a menudo el nombre de *cuerpos de Councilman;* aunque la apoptosis se produce en muchos tipos de hepatopatías, por convención, este epónimo se reserva para esta enfermedad. En las situaciones más frecuentes que cursan con hepatocitos apoptósicos (p. ej., hepatitis aguda y crónica), se emplea el término *cuerpos acidófilos,* debido a su tinción intensamente eosinófila (fig. 18-3).

Cuando se produce una pérdida extensa de parénquima, a menudo se encuentran evidencias de *necrosis confluente,* una pérdida zonal e importante de hepatocitos. Esto puede encontrarse en las lesiones tóxicas o isquémicas o en diversas hepatitis víricas o autoinmunitarias. La necrosis confluente puede comenzar como una zona de pérdida de hepatocitos alrededor de la vena central; el hueco resultante se rellena de restos celulares, macrófagos y restos de la trama de reticulina. En la *necrosis en puentes,* esta zona puede unir las venas centrales a los espacios porta o formar puentes entre espacios porta adyacentes (a menudo con una vena central no aparente en la zona de la lesión). Incluso en enfermedades como la hepatitis vírica, en las que los hepatocitos son la diana principal del ataque, las agresiones vasculares –por inflamación o trombosis– provocan la extinción del parénquima por la presencia de extensas áreas de muerte de hepatocitos contiguos (fig. 18-4). El proceso mostrado en la figura 18-4 se produce en muchos tipos de hepatopatías, en las que se observa una pérdida extensa de hepatocitos con colapso de la trama de soporte. La cirrosis consiguiente es una forma frecuente de hepatopatía. En algunos casos la cicatriz experimenta regresión, como se observa en la figura y se describe en la siguiente sección.

La regeneración de los hepatocitos perdidos se produce principalmente mediante la replicación mitótica de los hepatocitos adyacentes a los que han muerto, incluso en presencia de una necrosis confluente significativa. *Los hepatocitos se pueden considerar prácticamente similares a las células madre por su capacidad de seguir replicándose incluso tras años de lesión crónica, y por eso la reposición de las células madre no suele ser una parte significativa de la reparación parenquimatosa.* En las variantes más graves de insuficiencia hepática aguda se activa el nicho de células madre intrahepático primario, que se corresponde con el conducto de Hering, pero no está clara la contribución de las células madre a la recuperación de hepatocitos en este contexto. Sin embargo, al final, en muchos pacientes con enfermedad crónica, los hepatocitos alcanzan la senescencia replicativa y entonces se producen claras muestras de activación de las células madre, que adoptan la forma de *reacciones ductulillares.* Estas estructuras parecidas a conductos, que en ocasiones no tienen luces, se desarrollan a partir de las células madre y contribuyen de forma significativa a la recuperación parenquimatosa. Resulta interesante que, en las enfermedades biliares, la descendencia «ductulillar» de células madre pueda dar lugar a colangiocitos.

Formación y regresión de las cicatrices

El principal tipo celular implicado en el depósito de cicatrices es la célula estrellada hepática. En su forma quiescente, se trata de una célula que almacena lípidos (vitamina A). Sin embargo, en varias formas de lesión aguda y crónica, las

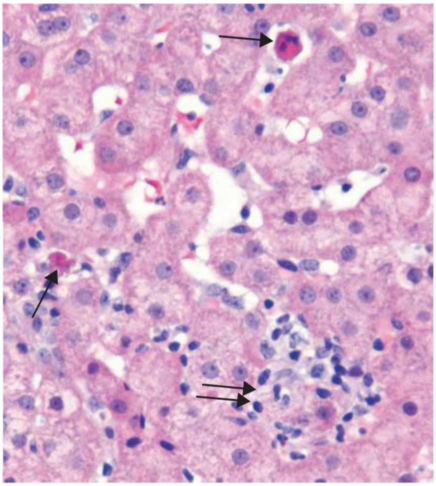


Figura 18-3 Focos de hepatitis lobulillar en un caso de hepatitis C crónica en el que se reconocen hepatocitos apoptósicos («cuerpos acidófilos»; *flechas*) y un foco de infiltrado mononuclear alrededor de un hepatocito lesionado, que se tiñe de forma más intensa *(flechas dobles).*

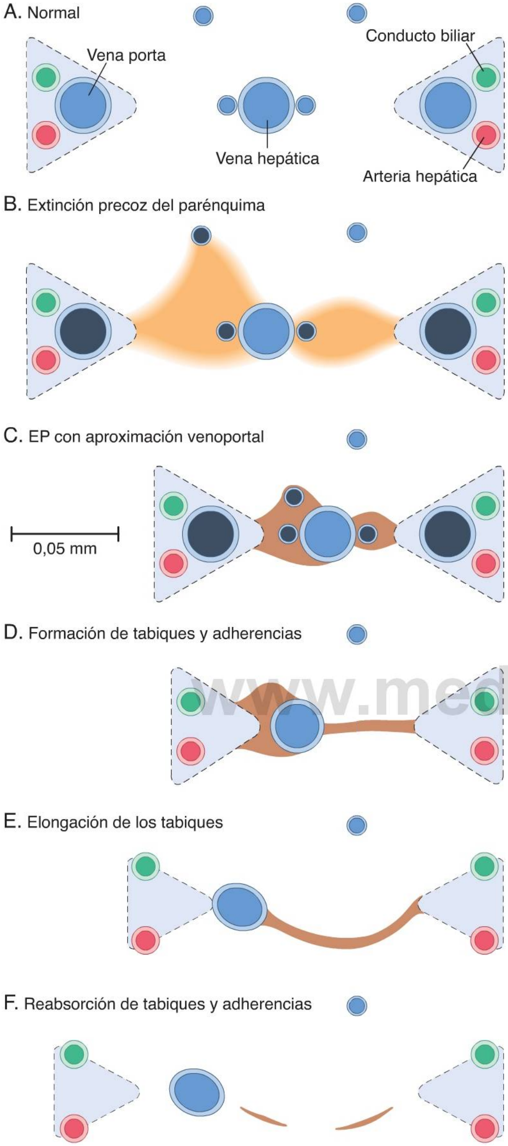


Figura 18-4 Representación en forma de diagrama de la evolución natural de las regiones pequeñas de extinción hepatocelular y las cicatrices relacionadas. **A.** Hígado normal con venas porta y hepáticas permeables (azul). **B.** La extinción se produce cuando los hepatocitos contiguos mueren, en general tras una lesión inflamatoria de su riego (los hepatocitos isquémicos se representan en naranja, y las venas obstruidas, en negro). **C.** El parénquima vacío se colapsa y empieza a desarrollar cicatrices (marrón), y los espacios porta y las venas hepáticas adyacentes se aproximan. **D.** Las cicatrices en regiones de extinción se contraen, se condensan y se convierten en tabiques fibrosos. La región de extinción más amplia (a la izquierda) ha formado una adherencia corta entre el espacio porta y la vena hepática adyacentes. Las venas obliteradas pequeñas han desaparecido. **E.** Los tabiques se alargan por la tracción causada por la hiperplasia de los hepatocitos adyacentes. El colágeno del espacio porta (gris claro) es menos del normal cuando se inicia la reabsorción. **F.** Los tabiques se reabsorben. El tejido resultante puede mostrar adherencias fibrosas venoportales o venas hepáticas que están aproximadas hacia los espacios porta. Los espacios porta son restos, a menudo sin vena porta. (Tomado de Wanless IR, et al: Regression of Human Cirrhosis: Morphologic Features and the Genesis of Incomplete Septal Cirrhosis, Arch Pathol Lab Med Vol. 124, page 1606, 2000.)

células estrelladas pueden activarse y convertirse en miofibroblastos muy fibrogénicos. La proliferación de las células estrelladas hepáticas y su activación a miofibroblastos se inicia por una serie de cambios, como un aumento de la expresión del receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas β (PDGFR-β) en las células estrelladas. Al mismo tiempo, las células de Kupffer y los linfocitos liberan citocinas y quimiocinas, que modulan la expresión de genes de las células estrelladas implicadas en la fibrogenia. Entre ellos están el factor de crecimiento transformante β (TGF-β) y sus receptores, la metaloproteinasa 2 (MMP-2) y los inhibidores tisulares de las metaloproteinasas 1 y 2 (TIMP-1 y TIMP-2). Cuando se convierten en miofibroblastos, las células liberan factores quimiotácticos y vasoactivos, citocinas y factores de crecimiento. Los miofibroblastos son células contráctiles; su contracción es estimulada por la endotelina 1 (ET-1). Los estímulos para la activación de las células estrelladas pueden originarse en varias fuentes (fig. 18-5): 1) inflamación crónica con producción de citocinas inflamatorias, como el factor de necrosis tumoral (TNF), linfotoxina e interleucina 1β (IL-1β) y los productos de la peroxidación lipídica; 2) producción de citocinas y quimiocinas por las células de Kupffer, las células endoteliales, los hepatocitos y las células epiteliales del conducto biliar; 3) en respuesta a la rotura de la matriz extracelular (MEC), y 4) estimulación directa por las células estrelladas por toxinas. Si persisten las lesiones, se inicia la cicatriz, con frecuencia en el espacio de Disse. Esto resulta especialmente importante en las esteatosis de origen alcohólico y no alcohólico, pero también es un mecanismo generalizado de formación de cicatrices en otros tipos de hepatopatía crónica.

Las zonas de pérdida del parénquima se transforman en *tabiques fibrosos* densos por una combinación del colapso de la reticulina subyacente, donde han desaparecido irrevocablemente una gran cantidad de hepatocitos, y la activación de las células estrelladas hepáticas. Finalmente, estos tabiques fibrosos rodean a los hepatocitos supervivientes y en regeneración en los estadios tardíos de las hepatopatías crónicas, lo que conduce a la cicatrización difusa que se describe como cirrosis.

Posiblemente otras células contribuyan de forma significativa a la aparición de cicatrices en distintas situaciones, incluidos los fibroblastos portales. Las reacciones ductulillares también pueden estar implicadas, tanto por activación como por reclutamiento de todas estas células fibrogénicas, pero quizá también por la *transición epitelio-mesénquima.* El papel de estas otras células y procesos no se comprende con claridad.

Si la lesión crónica que provoca la cicatrización se interrumpe (p. ej., eliminación de la infección por el virus de la hepatitis, interrupción del consumo de alcohol), se detiene la activación de las células estrelladas, las cicatrices se condensan, volviéndose más densas y delgadas, y posteriormente se empiezan a romper en relación con las metaloproteinasas elaboradas por los hepatocitos. De este modo, se puede revertir la formación de cicatrices. Se debe recordar que cualquier hepatopatía crónica puede mostrar áreas de progresión y regresión de la fibrosis, pero el equilibrio en la enfermedad activa facilita el primer proceso, y la remisión, el segundo.

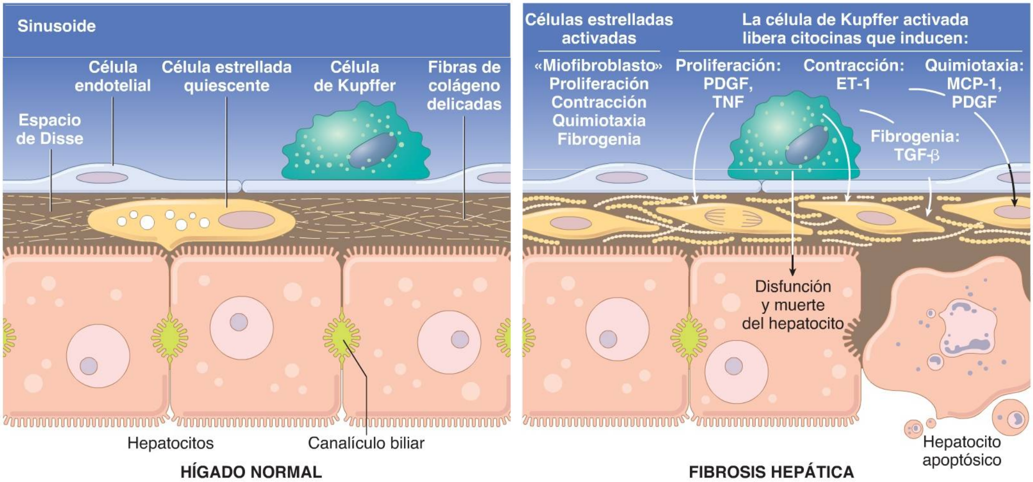


Figura 18-5 Activación de las células estrelladas y fibrosis hepática. La activación de las células de Kupffer determina la secreción de múltiples citocinas. El factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) y el factor de necrosis tumoral (TNF) activan a las células estrelladas, y la contracción de las células estrelladas activadas es estimulada por la endotelina 1 (ET-1). La fibrosis se estimula por el factor de crecimiento transformante β (TGF-β). La quimiotaxia de las células estrelladas activadas es fomentada por PDGF y por la proteína quimiotáctica de los monocitos 1 (MCP-1). Véanse detalles en el texto.

Inflamación e inmunidad

No sorprende que los sistemas inmunitarios innato y adaptativo estén implicados en todos los tipos de lesión y reparación hepática. Los antígenos hepáticos son captados por las células presentadoras de antígeno, incluidas las células de Kupffer y las células dendríticas de origen sanguíneo, y presentados a los linfocitos. Los receptores de tipo señuelo detectan las moléculas del anfitrión y también las derivadas de invasores extraños, como bacterias y virus. Estos procesos conducen a la elaboración de citocinas proinflamatorias, que tienen diversos efectos a nivel hepático, incluido el reclutamiento de las células inflamatorias, las lesiones hepatocíticas, los trastornos vasculares, la estimulación de la cicatrización y quizás incluso la transformación maligna. La inmunidad adaptativa juega un papel incluso más esencial en la hepatitis vírica. Los linfocitos T específicos frente a antígeno y $CD8^+$ participan en la erradicación de las hepatitis B y C, que son las principales causas de hepatitis vírica crónica, principalmente mediante la eliminación de los hepatocitos infectados. Sin embargo, los linfocitos no solo desempeñan un papel destructivo, sino que también contribuyen a inducir la replicación de los hepatocitos locales mediante la secreción de citocinas.

Insuficiencia hepática

La consecuencia clínica más grave de las hepatopatías es la insuficiencia hepática. Puede ser consecuencia de una destrucción hepática súbita y masiva, la *insuficiencia hepática aguda,* que se produce en unas 2.000 personas cada año en EE. UU. o, con más frecuencia, una *insuficiencia hepática crónica,* que tiene lugar años o décadas después de un daño hepático progresivo e insidioso. En algunos casos, los pacientes con una hepatopatía crónica desarrollan una *insuficiencia hepática aguda sobre crónica,* situación en la que o bien sobreviene una lesión aguda independiente en el estadio tardío de una enfermedad crónica bien compensada, o bien un brote de actividad de la propia enfermedad crónica conduce de forma directa a una insuficiencia hepática. Sea cual sea la secuencia, se debe perder el 80-90% de la capacidad funcional hepática antes de que aparezca la insuficiencia hepática. Cuando el hígado ya no consigue mantener la homeostasia, el trasplante ofrece la mejor opción de supervivencia; la mortalidad de los pacientes con una insuficiencia hepática que no se someten a trasplante hepático es aproximadamente del 80%.

Insuficiencia hepática aguda

La insuficiencia hepática aguda se define como una hepatopatía aguda asociada a encefalopatía y coagulopatía que se produce en las 26 semanas siguientes a una lesión hepática inicial en ausencia de una hepatopatía previa. Dentro de esta ventana de 26 semanas, es útil conocer el intervalo entre la aparición de los síntomas y la insuficiencia hepática, dado que esto puede aportar pistas importantes sobre la etiología, como se describe a continuación. En este momento se deberían aclarar algunos términos. La insuficiencia hepática aguda se ha denominado también «insuficiencia hepática fulminante» hasta hace poco tiempo. Se prefiere el término «insuficiencia hepática aguda», pero como este término antiguo sigue usándose en la bibliografía, a menudo se emplean ambos como sinónimos. La insuficiencia hepática aguda se debe a una *necrosis hepática masiva,* relacionada con mayor frecuencia con fármacos o toxinas. La ingesta deliberada o accidental de paracetamol (v. capítulo 9) explica casi un 50% de los casos en EE. UU., mientras que la hepatitis autoinmunitaria, otros fármacos/toxinas y las infecciones agudas por hepatitis A y B ocasionan el resto de los casos. En Asia predominan las infecciones agudas por hepatitis B y E. En el caso de la toxicidad por paracetamol, sobreviene insuficiencia hepática a la semana de la aparición de los síntomas, mientras que la insuficiencia secundaria a los virus de la hepatitis tarda más en desarrollarse. El mecanismo de la necrosis hepatocelular puede ser una lesión tóxica directa (igual que sucede con el paracetamol), pero con mayor frecuencia se corresponde con una combinación variable de toxicidad y destrucción de hepatocitos de mecanismo inmunitario (p. ej., infección por el virus de la hepatitis).

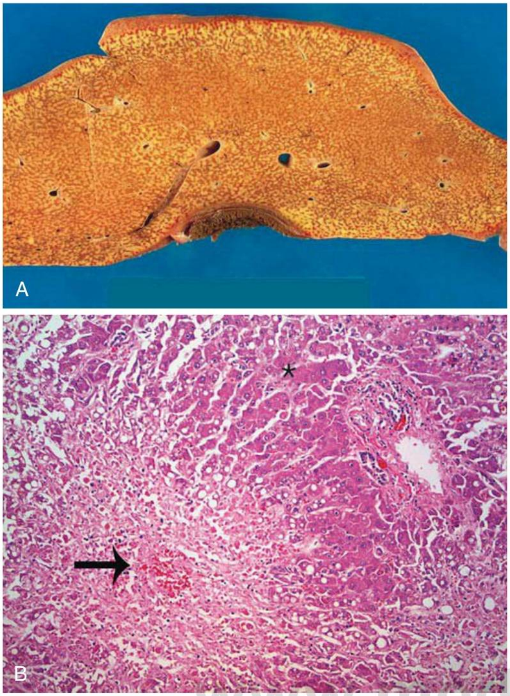


Figura 18-6 A. Necrosis masiva, superficie de corte del hígado. El hígado es pequeño (700 g), aparece teñido de bilis y es blando y congestivo. **B.** Necrosis hepatocelular causada por una sobredosis de paracetamol. Se reconoce necrosis confluente en la región perivenular (zona 3) *(flecha grande).* El tejido residual normal está marcado con un asterisco. (Por cortesía del Dr. Matthew Yeh, University of Washington, Seattle, Wash.)

MORFOLOGÍA

La insuficiencia hepática aguda suele mostrar una **necrosis hepática masiva** con extensas regiones de pérdida de parénquima alrededor de islotes de hepatocitos en regeneración (fig. 18-6). Estos hígados son pequeños y retraídos. La prominencia de las reacciones cicatricial y ductulillar en estos hígados depende de la naturaleza y la duración de la agresión. Las lesiones tóxicas, como la sobredosis de paracetamol, suelen producirse en horas o días, un período de tiempo demasiado breve como para que se formen cicatrices o aparezca regeneración. Las infecciones víricas agudas pueden producir una insuficiencia hepática en semanas a unos pocos meses, de forma que, mientras las lesiones de los hepatocitos siguen el mismo ritmo que la reparación, a menudo se consigue demostrar regeneración. Además, esta escala temporal permite la aparición de cicatrices precoces en áreas de pérdida del parénquima.

En raras ocasiones se puede observar una intoxicación difusa de los hepatocitos sin muerte celular evidente ni colapso parenquimatoso, como sucede en la **esteatosis microvesicular difusa** relacionada con el hígado graso agudo del embarazo o las reacciones idiosincrásicas frente a toxinas (p. ej., valproato, tetraciclina). En estas situaciones, que en general guardan relación con una disfunción mitocondrial primaria, los hepatocitos no consiguen realizar sus funciones metabólicas habituales. En las situaciones de inmunodeficiencia, como las infecciones por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) no tratadas o la inmunodepresión tras un trasplante, las infecciones por virus no hepatótropos, sobre todo por citomegalovirus, virus del herpes simple y adenovirus, pueden ocasionar una insuficiencia hepática fulminante con características histológicas específicas en cada caso. Al mejorar el tratamiento de la infección por el VIH, estos virus son cada vez menos frecuentes como causa de insuficiencia hepática aguda.

Evolución clínica. **La insuficiencia hepática aguda se manifiesta inicialmente con náuseas, vómitos e ictericia, seguidos de una encefalopatía con riesgo vital y defectos de la coagulación.** Es típica una elevación importante de las transaminasas hepáticas en suero. El hígado aparece inicialmente aumentado de tamaño por edema de los hepatocitos, infiltrados inflamatorios y edema; cuando se destruye el parénquima, se produce una retracción muy importante del hígado. La disminución de las transaminasas séricas al reducirse el tamaño hepático no es, por tanto, un signo de mejoría, sino que indica más bien que existen pocos hepatocitos viables residuales; esta sospecha se confirma si la ictericia, la coagulopatía y la encefalopatía empeoran. Si la enfermedad progresa sin control, se producirá una insuficiencia multiorgánica y, cuando no sea posible trasplantar al paciente, este fallecerá. Otras manifestaciones de la insuficiencia hepática aguda son las siguientes:

- Alteraciones de la formación y el flujo de bilis que se ponen de manifiesto en la clínica como una decoloración amarillenta de la piel y de las escleróticas *(ictericia),* que se debe a la retención de la bilirrubina, o *colestasis,* ocasionada por la retención no solo de bilirrubina, sino también de otros solutos eliminados por la bilis. El metabolismo de la bilirrubina y la fisiopatología de la ictericia se comentan de forma detallada más adelante bajo el epígrafe «Enfermedades colestásicas». En la insuficiencia hepática aguda se observa un aspecto amarillento clásico de la piel, las escleróticas y las mucosas; la colestasis aumenta el riesgo de infecciones bacterianas que pueden amenazar la vida.
- La *encefalopatía hepática* es un espectro de trastornos de la conciencia, que oscilan desde sutiles trastornos de conducta, pasando por una importante confusión y estupor, hasta llegar al coma profundo y la muerte. La encefalopatía puede progresar en días, semanas o meses tras la lesión aguda. Entre los signos neurológicos asociados y fluctuantes están la rigidez y la hiperreflexia. La *asterixis,* un signo especialmente característico, se manifiesta como movimientos rápidos y no rítmicos de extensión-flexión rápida de la cabeza y las extremidades, que se reconocen mejor con los brazos extendidos y las muñecas en dorsiflexión. La encefalopatía hepática se considera un trastorno de la neurotransmisión en el sistema nervioso central y el sistema neuromuscular. El aumento de las concentraciones de amoníaco en la sangre y el sistema nervioso central se correlaciona con alteraciones de la función neuronal y edema cerebral.
- El hígado es responsable de la producción de los factores de la coagulación dependientes e independientes de la vitamina K (v. capítulo 4). Por eso, se produce una *coagulopatía* con alteración masiva de la función de síntesis hepática. Un signo precoz de este proceso es la fácil aparición de hematomas, pero también pueden producirse hemorragias intracraneales mortales o con riesgo vital. El hígado también contribuye a eliminar de la circulación los factores de la coagulación activados, y la pérdida de esta función en algunos casos puede ser origen de una coagulación intravascular diseminada (v. capítulo 14) que agrava todavía más la tendencia al sangrado.

- La *hipertensión portal* aparece cuando disminuye el flujo a través del sistema venoso portal, algo que puede deberse a una obstrucción a nivel prehepático, intrahepático o posthepático. Aunque puede aparecer en la insuficiencia hepática aguda, la hipertensión portal es más habitual en la insuficiencia hepática crónica y se describe más adelante. Cuando en una insuficiencia hepática aguda se desarrolla una hipertensión portal en días a semanas, la obstrucción será predominantemente intrahepática, y las principales consecuencias clínicas serán la *ascitis* y la *encefalopatía hepática*. En las hepatopatías crónicas, la hipertensión portal se desarrolla en meses a años, y los efectos son más complejos y extensos (v. más adelante).
- El *síndrome hepatorrenal* es una forma de insuficiencia renal que afecta a los pacientes con insuficiencia hepática en los que no existen causas morfológicas o funcionales intrínsecas para la disfunción renal. Las principales alteraciones de la función renal son la retención de sodio, la alteración en la excreción de agua libre y la reducción de la perfusión renal y el filtrado glomerular. Se observa una reducción de la presión de perfusión renal en relación con la vasodilatación sistémica, con activación del sistema nervioso simpático renal y vasoconstricción de las arteriolas renales aferentes, y también aumento de la activación del eje renina/angiotensina, que produce una vasoconstricción que todavía reduce más el filtrado glomerular. Este síndrome debuta con una disminución de la diuresis y una elevación de las concentraciones de nitrógeno ureico y creatinina en la sangre.

Insuficiencia hepática crónica y cirrosis

Las principales causas de insuficiencia hepática crónica a escala mundial son las hepatitis crónicas B y C, la esteatosis hepática no alcohólica y la hepatopatía alcohólica. En EE. UU., la hepatopatía crónica es la duodécima causa más frecuente de mortalidad y es responsable de la mayor parte de las muertes en relación con el hígado. **La insuficiencia hepática de las hepatopatías crónicas se suele asociar a cirrosis, una situación caracterizada por la transformación difusa de todo el hígado en nódulos parenquimatosos regenerativos rodeados por bandas fibrosas y grados variables de comunicaciones vasculares (a menudo portosistémicas).**

Sin embargo, no todas las cirrosis producen de forma inexorable una insuficiencia hepática crónica, y no todas las hepatopatías crónicas en fase terminal son de tipo cirrótico. Por ejemplo, las enfermedades crónicas, como la cirrosis biliar primaria, la colangitis esclerosante primaria, la hiperplasia regenerativa nodular, la esquistosomiasis crónica y la hepatopatía fibropoliquística a menudo no se asocian a una cirrosis bien establecida, ni siquiera en fases terminales. Por otro lado, los pacientes con una hepatitis autoinmunitaria bien tratada o los que sufren una hepatitis B suprimida o tienen una hepatitis C curada con frecuencia no evolucionan a un estadio terminal, aunque tengan cirrosis. La *clasificación de Child-Pugh de la cirrosis* diferencia entre las clases A (bien compensada), B (parcialmente descompensada) y C (descompensada), que se correlacionan con características morfológicas distintas a nivel histológico. La utilidad de este sistema es que ayuda a monitorizar el deterioro de los pacientes durante la evolución a la insuficiencia hepática crónica.

Incluso en las enfermedades que pueden causar una cirrosis, como la hepatitis vírica no tratada, la hepatopatía alcohólica, la esteatosis hepática no alcohólica o las enfermedades metabólicas, la morfología y la fisiopatología de la cirrosis pueden ser distintas. Por tanto, aunque el término cirrosis indica una enfermedad crónica grave, no se trata de un diagnóstico específico y no tiene claras implicaciones pronósticas. El término *cirrosis criptogénica* se emplea en ocasiones para describir una cirrosis sin una causa evidente.

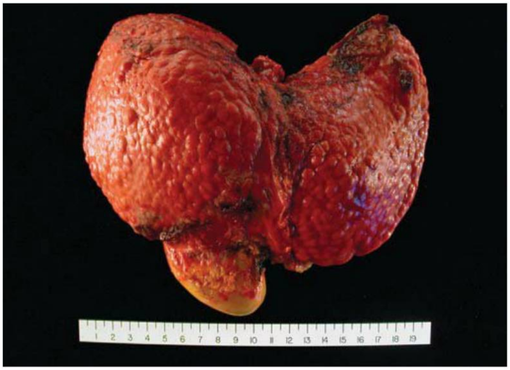


Figura 18-7 Cirrosis secundaria a una hepatitis crónica vírica. Obsérvense las áreas deprimidas de cicatrización densa, que separan nódulos regenerativos que protruyen en la superficie hepática.

MORFOLOGÍA

Como se ha descrito, **la cirrosis afecta de forma difusa a todo el hígado, que aparece constituido por nódulos parenquimatosos regenerativos rodeados por bandas densas de cicatriz y grados variables de comunicación vascular** (fig. 18-7). El tamaño de los nódulos, el patrón de las cicatrices (unión entre los espacios porta o entre estos y las venas centrales), el grado de colapso del parénquima en el que no existe ya nada de tejido hepático viable, y la magnitud de trombosis vascular macroscópica (sobre todo de la vena porta) son variables entre las enfermedades e incluso, en algunos casos, entre individuos con la misma enfermedad. Se debe enfatizar de nuevo en que no existe una cirrosis única, sino muchas distintas. Los detalles importantes que permiten distinguir las cirrosis de distintas causas se describen en las siguientes secciones específicas de cada enfermedad.

Cada vez está más claro que los cambios identificables en la biopsia de los distintos pacientes cirróticos se correlacionan con la clasificación de Child-Pugh, útil desde un punto de vista pronóstico como se comentó anteriormente, y también con las presiones de enclavamiento de la vena porta –un método novedoso e importante, aunque todavía no universal, para valorar la presencia y el grado de hipertensión portal–. Las muestras de biopsia que presentan tabiques fibrosos estrechos densamente compactados, separados por grandes islotes de parénquima hepático intacto, tienen menos riesgo de presentar hipertensión portal. Los pacientes con bandas anchas de tejido cicatricial denso, a menudo con espacios linfáticos dilatados y con menos parénquima interpuesto, tienen un riesgo aumentado de progresión a hipertensión portal y, por tanto, de desarrollo de una enfermedad terminal.

Las implicaciones clínicas de estos hallazgos histológicos y del aumento de las presiones de enclavamiento de la vena hepática se están definiendo en este momento. Se espera que desempeñen papeles cada vez más importantes en años venideros, sobre todo en los pacientes con infecciones crónicas por los virus de las hepatitis B y C, en los que distinguir la evolución y el curso de los rasgos cirróticos puede resultar clave para determinar el pronóstico cuando mejoren los tratamientos antivíricos.

Como se ha comentado anteriormente, se observa activación de las células madre en forma de reacciones ductulillares. **En las hepatopatías crónicas, las reacciones ductulillares aumentan al evolucionar**

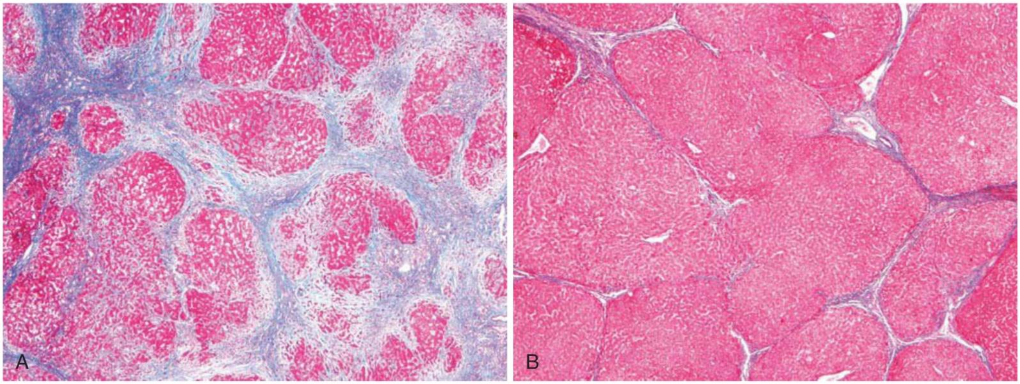


Figura 18-8 Cirrosis alcohólica en un bebedor activo **(A)** y después de una abstinencia prolongada **(B). A.** Gruesas bandas de colágeno separan nódulos cirróticos redondeados. **B.** Tras 1 año de abstinencia, la mayor parte de las cicatrices han desaparecido. (Tinción tricrómica de Masson.) (Por cortesía de los Dres. Hongfa Zhu e Isabel Fiel, Mount Sinai School of Medicine, New York.)

el estadio de la enfermedad y suelen ser más llamativas en las cirrosis. Existen dos correlaciones para las reacciones ductulillares:

- El papel de las células madre hepáticas en la regeneración parenquimatosa aumenta conforme los hepatocitos preexistentes sufren senescencia replicativa tras años o décadas de alto recambio.
- Las reacciones ductulillares pueden inducir parte de la cicatrización en las hepatopatías crónicas y tener así un efecto negativo en las hepatopatías progresivas.

Aunque es infrecuente, se producen casos de regresión de la fibrosis en casos de cirrosis bien establecida; este es otro de los motivos por los que no se debería considerar que una cirrosis implica siempre una enfermedad terminal. Antes, cuando no se disponía de formas fiables de curar las hepatopatías crónicas, no se podía valorar si la cirrosis podía experimentar regresión. Al aumentar el número de tratamientos eficaces para las enfermedades que provocan cirrosis, ahora comprendemos que las cicatrices pueden experimentar regresión (fig. 18-8; v. fig. 18-4). Las cicatrices pueden adelgazarse, volverse más densamente compactadas y al final fragmentarse. Cuando los tabiques fibrosos se rompen, los nódulos de parénquima regenerativo adyacentes confluyen para formar islotes más grandes. En todos los hígados cirróticos existen elementos de progresión y regresión, y el equilibrio viene determinado por la gravedad y la persistencia de la enfermedad de base.

Características clínicas. **Aproximadamente el 40% de cirróticos están asintomáticos hasta las fases más avanzadas de la enfermedad.** Cuando están sintomáticos, presentan manifestaciones inespecíficas: anorexia, pérdida de peso, debilidad y, en estadios avanzados, síntomas y signos de insuficiencia hepática, como se comentó anteriormente. *Entre las causas finales de muerte en la insuficiencia hepática crónica, de origen cirrótico o no, están las mismas descritas en la insuficiencia hepática aguda y otras situaciones de mal pronóstico, como el desarrollo de un carcinoma hepatocelular en el contexto de una cirrosis.* La encefalopatía hepática, el sangrado de las varices esofágicas y las infecciones bacterianas (secundarias a una lesión de la barrera mucosa intestinal y disfunción de las células de Kupffer) son frecuentes episodios terminales.

La evolución y la gravedad de las manifestaciones clínicas de la cirrosis son variables entre los pacientes. En un pequeño número de casos, como ya se ha comentado, el cese del daño hepático puede dar tiempo suficiente para que se reabsorba el tejido fibroso y se consiga la regresión de la cirrosis. Incluso en estos casos, en general persiste la hipertensión portal (secundaria a la aparición de comunicaciones vasculares irreversibles) y el riesgo de carcinoma hepatocelular.

La ictericia, la encefalopatía y la coagulopatía son muy parecidas a las encontradas en la insuficiencia hepática aguda. Sin embargo, existen algunas características adicionales. La ictericia crónica puede producir *prurito*, cuya intensidad puede ser importante. Algunos pacientes llegan incluso a desgarrarse la piel al rascarse y pueden sufrir brotes repetidos de infecciones con riesgo vital. El prurito puede ser tan intenso que en ocasiones solo se alivia mediante un trasplante hepático.

La alteración del metabolismo de los estrógenos con la consiguiente *hiperestrogenemia* en los hombres con insuficiencia hepática crónica puede ser origen de *eritema palmar* (reflejo de vasodilatación local) y de *angiomas en araña* cutáneos. Cada angioma corresponde a una arteriola dilatada central pulsátil, a partir de la cual se irradian pequeños vasos. En los hombres, esta hiperestrogenemia puede ser causa también de *hipogonadismo* y *ginecomastia*. El hipogonadismo puede aparecer también en mujeres por la alteración de la función del eje hipotalámico-hipofisario, en relación con las deficiencias nutricionales secundarias a la hepatopatía crónica o con alteraciones hormonales primarias.

A continuación se va a comentar la hipertensión portal, porque, como se ha mencionado anteriormente, es mucho más frecuente en el contexto de la insuficiencia hepática crónica con cirrosis, aunque pueda aparecer en la insuficiencia hepática aguda.

Hipertensión portal

El aumento de la resistencia del flujo de sangre portal puede aparecer en diversas circunstancias, que se pueden clasificar en *prehepáticas, intrahepáticas* y *posthepáticas* (tabla 18-2). Las principales *causas prehepáticas* son la trombosis obstructiva, la estenosis de la vena porta antes de ramificarse dentro del hígado o la esplenomegalia con aumento del flujo sanguíneo en la vena esplénica. Las principales causas posthepáticas son la insuficiencia cardíaca derecha grave, la pericarditis constrictiva y la obstrucción al flujo de salida por la vena hepática. **La principal causa intrahepática es la cirrosis, responsable de la mayoría de los casos de hipertensión portal.** Otras causas intrahepáticas mucho menos frecuentes incluyen la esquistosomiasis, la esteatosis masiva, las enfermedades granulomatosas fibrosantes difusas, como la sarcoidosis, y algunas enfermedades que

Tabla 18-2 Localización y causas de la hipertensión portal

Causas prehepáticas
Trombosis obstructiva de la vena porta
Anomalías estructurales, como la estenosis de la vena porta antes de su ramificación en el hígado
Causas intrahepáticas
Cirrosis de cualquier causa
Hiperplasia nodular regenerativa
Cirrosis biliar primaria (incluso en ausencia de cirrosis)
Esquistosomiasis
Transformación grasa masiva
Enfermedad granulomatosa fibrosante difusa (p. ej., sarcoidosis)
Tumores malignos infiltrantes, primarios o metastásicos
Tumor maligno focal con infiltración de la vena porta (sobre todo carcinoma hepatocelular)
Amiloidosis
Causas posthepáticas
Insuficiencia cardíaca derecha grave
Pericarditis constrictiva
Obstrucción al tracto de salida de la vena hepática

afectan a la microcirculación portal, como la hiperplasia nodular regenerativa (comentada más adelante). La fisiopatología de la hipertensión portal es compleja e implica resistencia al flujo portal a nivel de los sinusoides y aumento del flujo portal en relación con una circulación hiperdinámica.

El *aumento de la resistencia al flujo portal* a nivel de los sinusoides se debe a la contracción de las células musculares lisas vasculares y los miofibroblastos, y a la alteración del flujo secundaria a la aparición de cicatrices y a la formación de nódulos parenquimatosos. Las alteraciones de las células endoteliales sinusoidales que contribuyen a la vasoconstricción intrahepática asociada a la hipertensión portal incluyen la reducción de la producción de óxido nítrico y el aumento de la liberación de endotelina 1 (ET-1), angiotensinógeno y eicosanoides. La remodelación sinusoidal y la formación de anastomosis entre los sistemas arterial y portal en los tabiques fibrosos contribuyen a la hipertensión portal, porque imponen presiones arteriales en el sistema venoso portal de baja presión. La remodelación sinusoidal y las comunicaciones intrahepáticas también dificultan el intercambio metabólico entre la sangre sinusoidal y los hepatocitos.

Otro factor importante para el desarrollo de la hipertensión portal es el *aumento del flujo venoso portal secundario a una circulación hiperdinámica.* Esta se debe a la vasodilatación arterial, principalmente en la circulación esplácnica. El aumento del flujo de sangre arterial a nivel esplácnico produce a su vez un incremento del flujo venoso por el sistema portal. Aunque se han relacionado varios mediadores, como la prostaciclina y el TNF, como causas de la vasodilatación arterial esplácnica, el NO se ha convertido en el más importante.

Las cuatro principales consecuencias clínicas de la hipertensión portal son: 1) ascitis; 2) formación de comunicaciones venosas portosistémicas; 3) esplenomegalia congestiva, y 4) encefalopatía hepática (comentada anteriormente). Estas consecuencias se ilustran en la figura 18-9.

Ascitis. La acumulación de *un exceso de líquido en la cavidad peritoneal se denomina ascitis.* En el 85% de los casos la ascitis se debe a una cirrosis. La ascitis se vuelve detectable clínicamente cuando se acumulan al menos 500 ml. El líquido suele ser seroso y tiene menos de 3 g/dl de proteínas (sobre todo albúmina), y una relación entre la albúmina sérica y el líquido ascítico ≥ 1,1 g/dl. El líquido puede contener un pequeño número de células mesoteliales y leucocitos mononucleares. La presencia de neutrófilos sugiere una infección, mientras que la existencia de sangre habla a favor de un posible cáncer intraabdominal diseminado. En la ascitis de larga evolución, el paso del líquido peritoneal a través de los linfáticos transdiafragmáticos puede provocar un hidrotórax, sobre todo del lado derecho. La ascitis tiene una patogenia compleja, que implica los siguientes mecanismos:

Hipertensión sinusoidal, que altera las fuerzas de Starling y lleva el líquido hacia el espacio de Disse, desde el cual es eliminado por los linfáticos hepáticos; este desplazamiento de líquido también se ve facilitado por la *hipoalbuminemia.*

Percolación de la linfa hepática hacia la cavidad peritoneal: el flujo de linfa normal por el conducto torácico se aproxima a 800-1.000 ml/día. Cuando existe cirrosis, el flujo de linfa hepático puede aproximarse a los 20 l/día, superando la capacidad del conducto torácico. La linfa hepática es rica en proteínas y pobre en triglicéridos, lo que explica la existencia de proteínas en el líquido ascítico.

Vasodilatación esplácnica y circulación hiperdinámica. Estos procesos se han descrito anteriormente, en relación con la patogenia de la hipertensión portal. La vasodilatación arterial en la circulación esplácnica tiende a reducir la presión arterial. Al empeorar la vasodilatación, la frecuencia cardíaca y el

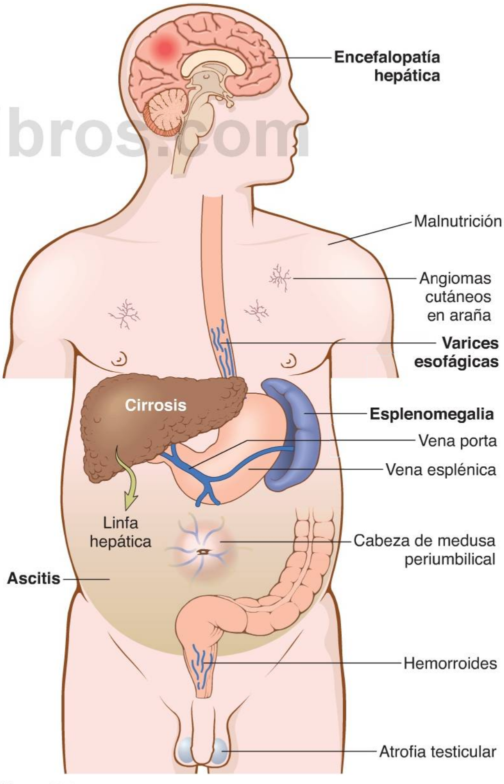


Figura 18-9 Principales consecuencias clínicas de la hipertensión portal en presencia de cirrosis, en el caso de los hombres. En las mujeres son frecuentes la oligomenorrea, la amenorrea y la esterilidad como consecuencia del hipogonadismo. Los hallazgos con importancia clínica se resaltan en negrita.

gasto cardíaco no consiguen mantener la presión arterial; esto activa los vasoconstrictores, como el sistema renina-angiotensina, y también aumenta la secreción de la hormona antidiurética. La combinación de hipertensión portal, vasodilatación y retención de agua y sodio aumenta la presión de perfusión en los capilares intersticiales, provocando la extravasación de líquido hacia la cavidad abdominal.

Comunicaciones portosistémicas. Al aumentar la presión del sistema portal, el flujo se invierte desde la circulación portal a la sistémica por la dilatación de los vasos colaterales y el desarrollo de neovasos. Aparecen derivaciones venosas siempre que la circulación portal y sistémica comparten lechos capilares comunes (v. fig. 18-9). Las principales localizaciones son las venas que rodean y se encuentran dentro del recto (se manifiestan como hemorroides), la unión gastroesofágica (producen varices), el retroperitoneo y el ligamento falciforme del hígado (con afectación de las colaterales periumbilicales y de la pared abdominal). Aunque puede producirse una hemorragia hemorroidal, es raro que se produzca una masiva o con riesgo vital. Mucho más importantes son las varices gastroesofágicas, que aparecen aproximadamente en el 40% *de los pacientes con una cirrosis hepática avanzada y pueden provocar una hematemesis masiva y la muerte en la mitad de los casos. Cada episodio de sangrado se asocia a una mortalidad del 30%. Las colaterales de la pared abdominal aparecen como venas subcutáneas dilatadas, que van desde el ombligo hacia los márgenes de las costillas (cabeza de medusa)* y son una importante característica clínica de la hipertensión portal.

Esplenomegalia. La congestión de larga evolución puede provocar una esplenomegalia congestiva. El grado de aumento de tamaño esplénico varía ampliamente, pero puede llegar a los 1.000 g, aunque no guarda una correlación necesaria con otras características de la hipertensión portal. La esplenomegalia masiva puede inducir de forma secundaria trastornos hematológicos atribuibles a hiperesplenismo, como trombocitopenia o incluso pancitopenia.

Terminamos este apartado con dos síndromes adicionales que se producen en la insuficiencia hepática crónica:

- El *síndrome hepatopulmonar* aparece hasta en el 30% de los pacientes con cirrosis hepática e hipertensión portal. Estos pacientes pueden desarrollar dilataciones vasculares intrapulmonares que afectan a los vasos capilares y precapilares de hasta 100 µm de diámetro. La sangre fluye con rapidez a través de estos vasos dilatados, de forma que el tiempo disponible para la difusión de oxígeno resulta inadecuado y ocasiona un desajuste entre la ventilación y la perfusión y una derivación derecha-izquierda, que se manifiesta como hipoxia. La hipoxia y la disnea secundaria se producen fundamentalmente en bipedestación más que en decúbito, dado que la fuerza de gravedad exacerba el desequilibrio ventilación-perfusión. Los pacientes con este síndrome tienen peor pronóstico que los pacientes con síndrome hepatopulmonar. La patogenia del síndrome hepatopulmonar no está clara, aunque se ha planteado que el hígado enfermo no consigue eliminar los vasoconstrictores, como la endotelina 1, o bien producir algunos vasodilatadores, como NO.
- La *hipertensión portopulmonar* es una hipertensión arterial pulmonar originada en un hígado enfermo y en la hipertensión portal. Proceso mal comprendido, parece depender de una hipertensión pulmonar concomitante con una vasoconstricción pulmonar y una remodelación vascular excesiva. Las manifestaciones clínicas más frecuentes incluyen disnea de esfuerzo y acropaquias.

Insuficiencia hepática aguda sobre crónica

Algunos pacientes con una insuficiencia hepática crónica avanzada, estable y bien compensada, desarrollan súbitamente signos de insuficiencia hepática aguda. En estos pacientes a menudo existe una cirrosis establecida con extensas comunicaciones vasculares. Por eso, amplios volúmenes de parénquima hepático funcionante tienen un aporte vascular marginal, lo que los hace vulnerables a agresiones sobreañadidas potencialmente mortales. La mortalidad a corto plazo de este tipo de insuficiencia hepática oscila alrededor del 50%.

Los pacientes con una infección crónica por hepatitis B que sufren una sobreinfección con hepatitis D pueden experimentar una descompensación súbita, igual que los pacientes con una infección por hepatitis B suprimida con medicamentos en los que aparecen cepas mutantes del virus resistentes al tratamiento. En ambos casos se produce un brote agudo de la enfermedad. Una colangitis ascendente en un paciente con una colangitis esclerosante primaria o una enfermedad fibropoliquística hepática (descrita a continuación) podrían tener el mismo efecto, que conduce con rapidez a un paciente enfermo crónico bien compensado hacia la muerte o el trasplante.

Otras causas pueden ser sistémicas en lugar de primarias intrahepáticas. Por ejemplo, la sepsis y la hipotensión asociada pueden socavar un parénquima con vascularización insuficiente y ocasionar un daño agudo sobreañadido, en ocasiones grave. Del mismo modo, una insuficiencia cardíaca aguda o una lesión por fármacos o tóxicos puede llevar a un cirrótico bien compensado hacia la insuficiencia hepática. Por último, existe riesgo de malignidad, que puede corresponder a una metástasis de un tumor maligno extrahepático en el hígado con patología crónica o ser secundaria a la propia enfermedad hepática, sobre todo en forma de carcinoma hepatocelular o colangiocarcinoma.

CONCEPTOS CLAVE

Insuficiencia hepática

- La insuficiencia hepática puede producirse tras una lesión aguda o crónica, pero también puede aparecer cuando una lesión aguda se sobreañade a una hepatopatía crónica bien compensada.
- Regla mnemotécnica para las causas de la insuficiencia hepática aguda:
  - A: paracetamol (del inglés *acetaminophen*), hepatitis A, hepatitis autoinmunitaria.
  - B: hepatitis B.
  - C: hepatitis C, criptogénica.
  - D: drogas (fármacos)/toxinas, hepatitis D.
  - E: hepatitis E, causas «esotéricas» (enfermedad de Wilson, síndrome de Budd-Chiari).
  - F: cambio graso (del inglés *fatty*) de tipo microvesicular (hígado graso del embarazo, valproato, tetraciclina, síndrome de Reye).
- Entre las secuelas graves y en ocasiones mortales de una insuficiencia hepática se encuentran la coagulopatía, la encefalopatía, la hipertensión portal, el sangrado por varices esofágicas, el síndrome hepatorrenal y la hipertensión portopulmonar.

Trastornos infecciosos

Hepatitis víricas

La terminología para las hepatitis víricas agudas y crónicas puede resultar confusa, porque es posible emplear la misma palabra, *hepatitis*, para diversas entidades; una atención dete-

nida al contexto permite aclarar su significado en cada caso. En primer lugar «hepatitis» es el nombre para cada uno de los *virus hepatótropos* (virus de la hepatitis A, B, C, D y E), con una afinidad específica por el hígado. En segundo lugar, «hepatitis» alude a los patrones histológicos de la lesión hepática, tanto aguda como crónica (según el virus específico), que se produce en los hígados infectados por virus hepatótropos (así como en las hepatitis causadas por fármacos y toxinas y en las autoinmunitarias). En tercer lugar, y en menor grado, alude a cualquier tipo de lesión hepatocelular ocasionada por la infección por otros virus, en general sistémicos, como: 1) hepatitis leve por el virus de Epstein-Barr, que se produce a veces en las mononucleosis infecciosas; 2) infecciones por citomegalovirus, virus del herpes y adenovirus, sobre todo en recién nacidos y pacientes inmunodeprimidos, y 3) fiebre amarilla (virus de la fiebre amarilla), una causa importante y grave de hepatitis en los países tropicales. En primer lugar, se comentan las principales características de cada uno de los virus hepatótropos, tras lo cual se explican las características clínicopatológicas de las hepatitis víricas agudas y crónicas.

Virus de la hepatitis A

El virus de la hepatitis A (VHA) suele producir una enfermedad benigna y autolimitada con un período de incubación de 2-6 semanas. El VHA no provoca hepatitis crónica ni estado de portador, y es raro que ocasione una insuficiencia hepática aguda, por lo que la mortalidad asociada a este virus solo es del 0,1-0,3%. El VHA se halla en todo el mundo y es endémico en países con mala higiene y bajo nivel sanitario. Muchos pacientes de estos países tienen anticuerpos detectables frente al VHA al llegar a los 10 años de edad. La enfermedad clínica suele ser leve o asintomática, y es infrecuente después de la infancia.

En los países desarrollados, la prevalencia de seropositividad (que indica exposición previa) aumenta de forma gradual con la edad y llega al 50% a los 50 años en EE. UU. En esta población, la infección aguda por VHA suele ser una enfermedad esporádica febril. Los individuos afectados presentan síntomas inespecíficos, como fatiga o pérdida de apetito, y suelen desarrollar ictericia. En general, la infección por el VHA explica aproximadamente el 25% de las hepatitis agudas víricas con repercusión clínica a escala mundial, y en EE. UU. se estiman unos 2.000 casos nuevos cada año.

Descubierto en 1973, el VHA es un picornavirus de ARN pequeño, no encapsulado, de cadena positiva, que ocupa un género propio, llamado *Hepatovirus.* Desde el punto de vista de su ultraestructura, el VHA tiene una cápside icosaédrica de 27 nm de diámetro. El receptor para el VHA es una glucoproteína integral de la membrana parecida a la mucina de clase I con 451 aminoácidos, llamada HAVcr-1. El VHA se disemina por ingesta de agua y alimentos contaminados, y se elimina en las heces desde 2-3 semanas antes hasta 1 semana después de la aparición de la ictericia. Por tanto, el contacto personal estrecho con un individuo infectado o la contaminación fecal-oral durante este período son responsables de la mayoría de los casos y justifican los brotes en instituciones, como escuelas o guarderías, y también las epidemias transmitidas por el agua en aquellos lugares en que las personas viven hacinadas con malas condiciones sanitarias. La vacuna frente al VHA, disponible desde 1992, es eficaz para prevenir la infección. La vacunación de los niños menores de 1 año en Israel ha eliminado los brotes en las guarderías.

Es posible detectar el VHA en el suero y la saliva. *Dado que la viremia por VHA es transitoria, la transmisión por vía hematógena del VHA es infrecuente; por ello, no se realiza la detección selectiva específica de este virus en las unidades de sangre donada.*

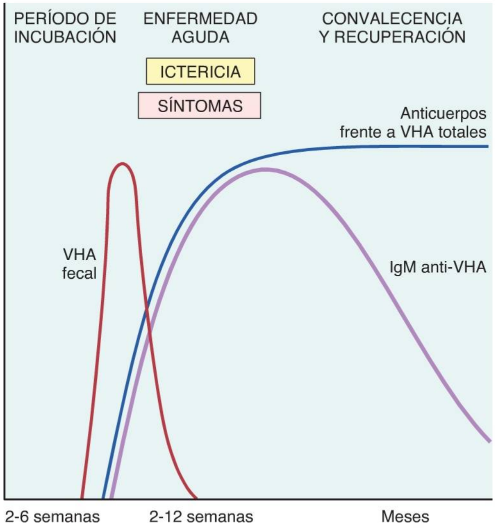


Figura 18-10 Cambios temporales en los marcadores serológicos en la infección aguda por hepatitis A. VHA, virus de la hepatitis A.

En los países desarrollados se pueden contraer infecciones esporádicas por consumo de mariscos crudos o al vapor (ostras, mejillones, almejas), que concentran el virus a partir del agua de mar contaminada por residuos humanos. Los trabajadores infectados de la industria alimentaria pueden ser también el origen de brotes. No parece que el VHA en sí mismo sea citopático. La inmunidad celular, sobre todo la mediada por linfocitos T $CD8^+$, desempeña un papel clave en la lesión hepatocelular durante la infección por el VHA.

Los anticuerpos específicos IgM frente al VHA aparecen con el debut de los síntomas y se consideran un marcador fiable de la infección aguda (fig. 18-10). La eliminación fecal del virus termina cuando aumentan los títulos de IgM. La respuesta de IgM suele empezar a disminuir en unos pocos meses y se sigue de la aparición de IgG frente al VHA. Esta última persiste durante años y puede que confiera inmunidad para toda la vida frente a la reinfección por todas las cepas del VHA. Dado que no existen pruebas de rutina para medir la IgG frente al VHA, su presencia se estima restando los anticuerpos frente al VHA totales de los de tipo IgM.

Virus de la hepatitis B

El virus de la hepatitis B (VHB) puede provocar: 1) hepatitis aguda seguida de recuperación y eliminación del virus; 2) hepatitis crónica no progresiva; 3) hepatitis crónica progresiva que evoluciona a cirrosis; 4) insuficiencia hepática aguda con necrosis hepática masiva, y 5) un estado de portador «sano» asintomático. La hepatopatía crónica secundaria al VHB es también un precursor importante en el desarrollo del carcinoma hepatocelular, incluso en pacientes sin cirrosis. La figura 18-11 muestra las frecuencias aproximadas de cada una de las evoluciones clínicas de la infección por el VHB.

La hepatopatía secundaria al VHB es un enorme problema de salud a nivel global. Un tercio de la población mundial (2.000 millones de personas) están infectados por el virus, y 400 millones tienen una infección crónica. El 75% de todos los portadores crónicos residen en Asia y la costa del Pacífico occidental. La prevalencia global de hepatitis B crónica es muy variable y pue-

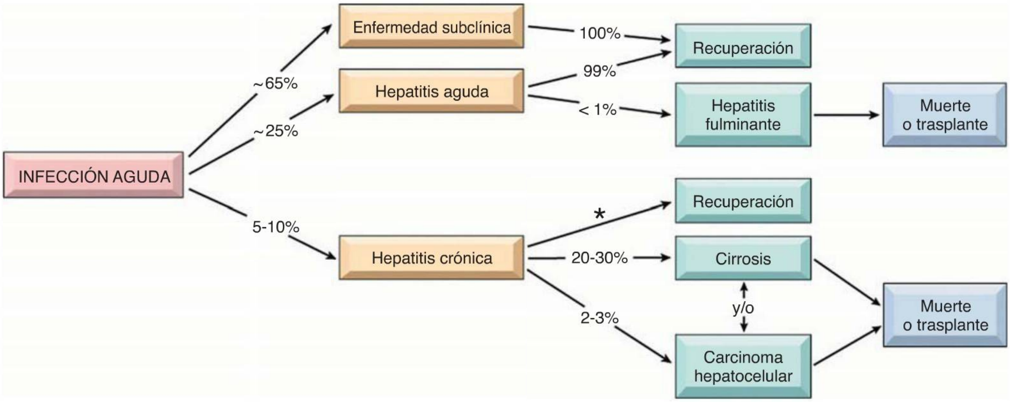


Figura 18-11 Posible evolución de la infección por hepatitis B en adultos, con sus frecuencias aproximadas en EE. UU. *La eliminación espontánea de HBsAg se produce durante la infección crónica por VHB con una incidencia anual estimada del 1-2% en los países occidentales. Como se ha comentado en el texto, los términos hepatitis fulminante e insuficiencia hepática aguda se emplean como sinónimos.

de ser alta (> 8%) en África, Asia y el Pacífico occidental, intermedia (2-7%) en la región sur y este de Europa y baja (< 2%) en Europa occidental, Norteamérica y Australia. Como se comenta a continuación, la frecuencia de portadores viene condicionada sobre todo por la edad en que se produce la infección y es máxima cuando la infección ocurre en la edad perinatal y mínima cuando el paciente se infecta en la edad adulta.

La vía de transmisión del VHB también muestra variaciones geográficas. En las regiones de prevalencia elevada, la transmisión durante el parto es responsable del 90% de los casos. En áreas de prevalencia intermedia, la transmisión horizontal, especialmente durante la primera infancia, es la forma de transmisión dominante. Esta diseminación se produce a través de roturas menores en la piel o las mucosas de niños en estrecho contacto corporal. En las regiones de baja prevalencia, el sexo sin protección y el consumo de drogas intravenosas (compartir agujas y jeringas) constituyen las principales formas de transmisión. La incidencia de diseminación por transfusiones ha disminuido en gran medida en estas últimas décadas por la realización de pruebas selectivas de detección de HbsAg en la sangre donada y la exclusión de los donantes de sangre pagados. La vacunación induce una respuesta protectora de anticuerpos frente al VHB en el 95% de los lactantes, niños y adolescentes. La vacunación universal ha obtenido un éxito notable en Taiwán y Gambia, pero lamentablemente no se ha implantado de forma universal. Se espera que los programas amplios de vacunación infantiles en países endémicos (p. ej., Taiwán) contengan la enfermedad en los próximos años.

El período de incubación del VHB es prolongado (2-26 semanas). A diferencia el VHA, el VHB permanece en la sangre hasta y durante los episodios activos de hepatitis aguda y crónica. Aproximadamente el 65% de los adultos que se infectan *de novo* por VHB tienen síntomas leves o nulos y no presentan ictericia. El 25% restante tienen síntomas constitucionales inespecíficos, como anorexia, fiebre, ictericia y dolor en el cuadrante superior derecho. En casi todos los casos, la infección es autolimitada y se resuelve sin tratamiento. Se produce una enfermedad crónica en el 5-10% de los pacientes infectados. Es rara la hepatitis fulminante (insuficiencia hepática aguda); se describe aproximadamente en el 0,1-0,5% de los individuos con una infección aguda.

El VHB se relacionó por vez primera con la hepatitis en la década de los sesenta cuando se identificó el antígeno Australia (denominado posteriormente antígeno de superficie del VHB). El virus es miembro de los *Hepadnaviridae,* una familia de virus de ADN que provocan hepatitis en múltiples especies animales. Existen ocho genotipos del VHB, distribuidos por todo el planeta. El virión maduro del VHB es una «partícula Dane» de forma esférica y doble capa, de 42 nm de diámetro, que tiene una cubierta en la superficie externa de proteínas, lípidos e hidratos de carbono, que rodea a un núcleo electrodenso, de 28 nm y ligeramente hexagonal. El genoma del VHB tiene una molécula de ADN de doble cadena parcialmente circular, que tiene 3.200 nucleótidos con cuatro pautas de lectura abiertas que codifican:

- Una proteína del «núcleo» de la nucleocápside (HBcAg, antígeno del *core* de la hepatitis B) y un transcrito polipeptídico más largo, con una región *precore* y otra *core,* que se denomina HBeAg (antígeno e de la hepatitis B). La región *precore* dirige la secreción del polipéptido HBeAg, mientras que HBcAg persiste en los hepatocitos, en los que participa en el ensamblaje de los viriones completos.
- Las glucoproteínas de la envoltura (HBsAg, antígeno de superficie de la hepatitis B), que corresponde a tres proteínas relacionadas: HBsAg grandes, intermedios y pequeños. Los hepatocitos infectados pueden sintetizar y secretar cantidades masivas de proteína de superficie no infecciosa (principalmente HBsAg pequeño).
- Una polimerasa (Pol) que muestra actividad ADN polimerasa y transcriptasa inversa a la vez. La replicación del genoma vírico se produce a través de un molde de ARN intermedio mediante un ciclo de replicación único: ADN → ARN → ADN.
- Proteína HBx, que es precisa para la replicación del virus y puede actuar como un transactivador transcripcional de los genes víricos y también de un subconjunto de genes del anfitrión. Se ha implicado en la patogenia del carcinoma hepatocelular en la infección por el VHB.

Es posible seguir la evolución natural de la enfermedad mediante marcadores serológicos (fig. 18-12):

- HBsAg aparece antes del desarrollo de los síntomas, alcanza su punto máximo durante la enfermedad manifiesta y posteriormente suele disminuir hasta concentraciones

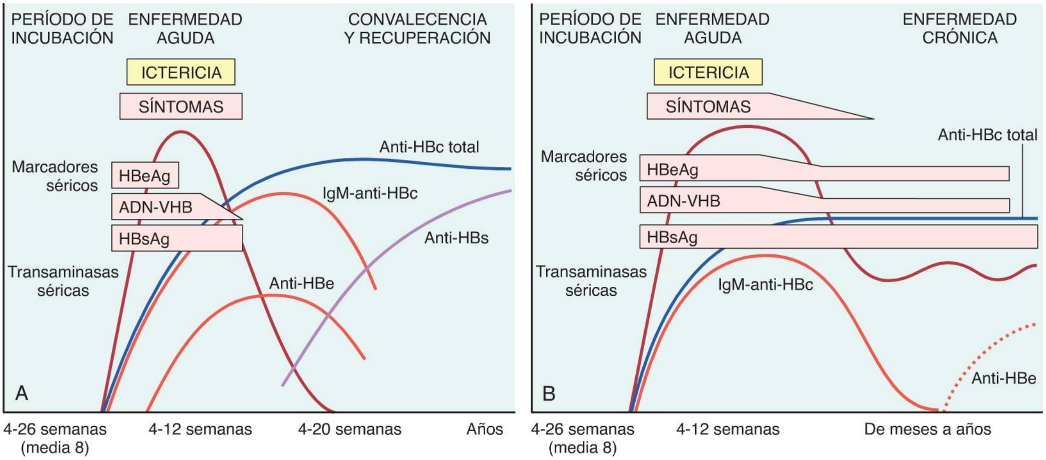


Figura 18-12 Cambios temporales en los marcadores serológicos de la infección por el virus de la hepatitis B. **A.** Infección aguda con resolución. **B.** Progresión a una infección crónica. Obsérvese que, en algunos casos de VHB crónico, las transaminasas séricas pueden normalizarse.

indetectables en 12 semanas, aunque puede persistir en algunos casos hasta 24 semanas.

- Los anticuerpos frente a HBs no se elevan hasta que termina la enfermedad aguda, en concordancia con la desaparición de HBsAg (v. fig. 18-12*A*). Sin embargo, en algunos casos, los anticuerpos frente a HBs no se detectan durante un período que va de semanas a meses después de la desaparición de HBsAg. Durante este período de ventana, es posible establecer el diagnóstico serológico mediante la detección de anticuerpos IgM frente a HBc (v. más adelante y fig. 18-12). Los anticuerpos frente a HBs pueden persistir durante toda la vida y conferir protección; esta es la base de las actuales estrategias de vacunación que emplean HBsAg no infeccioso.
- Los HBeAg, los ADN-VHB y la ADN polimerasa aparecen en el suero poco después del HBsAg, y todos ellos indican una replicación vírica activa. La persistencia de HBeAg es un importante indicador de replicación mantenida del virus, infectividad y posible progresión a hepatitis crónica. La aparición de anticuerpos frente a HBe indica que la infección aguda ha alcanzado su punto máximo y está cediendo.
- Los anticuerpos anti-HBc de tipo IgM se vuelven detectables en el suero poco después de la aparición de los síntomas, en relación con el aumento de las concentraciones de aminotransferasas séricas (indicativas de destrucción de hepatocitos). A lo largo de un período de meses, el anticuerpo IgM frente a HBc se sustituye por anticuerpos frente a HBc de tipo IgG. Igual que sucede con los anticuerpos frente al VHA, no existe ninguna prueba para la determinación directa de IgG frente a HBc, y su presencia se estima en función de la disminución de los anticuerpos IgM frente a HBc en presencia de un aumento de los anticuerpos HBc totales.

En ocasiones aparecen cepas de VHB mutadas que no producen HBeAg, pero son competentes a nivel replicativo y expresan HBcAg. En estos pacientes, las concentraciones de HBeAg pueden ser bajas o indetectables a pesar de la existencia de ADN del VHB en el suero. Un segundo dato ominoso es la aparición de mutantes de escape inducidos por la vacuna, que se replican en presencia de inmunidad producida por esta.

La respuesta inmune del anfitrión frente al virus es el principal determinante de la evolución de la infección. Los mecanismos inmunitarios innatos protegen al anfitrión durante las fases iniciales de la infección, y una potente respuesta por células $CD4^+$ y $CD8^+$ específicas frente al virus productoras de interferón (IF) γ se asocia a la resolución de la infección aguda. En general, el VHB no provoca lesiones directas en los hepatocitos, sino que estas son ocasionadas por linfocitos T citotóxicos $CD8^+$ que atacan a las células infectadas.

La edad en el momento de la infección es el mejor predictor de la cronicidad. Cuanto más joven se es en el momento de la infección por el VHB, mayor será el riesgo de cronicidad. A pesar de los progresos en el tratamiento de la infección crónica por VHB, resulta extremadamente difícil conseguir la curación completa, incluso usando el tratamiento con antivíricos de gran eficacia. La dificultad para conseguir la curación se puede explicar por la capacidad del virus para insertarse en el ADN del anfitrión, lo que limita el desarrollo de una respuesta inmune eficaz (desarrollo de Ac frente a HBs). Esto permite la persistencia del virus en presencia de fármacos que alteran su replicación. Por tanto, el objetivo del tratamiento de la hepatitis B crónica es retrasar la progresión de la enfermedad, reducir las lesiones hepáticas e impedir la cirrosis o el cáncer de hígado.

Es posible prevenir la hepatitis B mediante la vacunación y la detección selectiva de la sangre, los órganos y los tejidos de donante. La vacunación induce una respuesta de anticuerpos frente a HBs protectora en el 95% de los lactantes, niños y adolescentes.

Virus de la hepatitis C

El virus de la hepatitis C (VHC) es una causa importante de hepatopatía a escala mundial y afecta aproximadamente a unos 170 millones de personas. Se estima que unos 3,6 millones de estadounidenses, o el 1,3% de la población, tienen anticuerpos frente al VHC, que indican una infección previa o actual. De ellos, 2,7 millones tienen una infección crónica por VHC, que se diagnostica por la presencia de ARN del VHC. Es importante destacar que se ha reducido la incidencia anual de la infección desde el máximo alcanzado a mediados de la década de los ochenta, en que se producían más de 230.000 nuevas infecciones anuales, hasta las actuales 17.000, algo que se debe

principalmente a la notable reducción de los casos secundarios a transfusiones por la detección selectiva de la sangre de donante. A pesar de todo, el número de pacientes con infección crónica seguirá aumentando como consecuencia de la posible persistencia durante toda la vida de la infección por el VHC.

Según los datos de los Centers for Disease Control de EE. UU., los factores de riesgo más frecuentes para la infección por el VHC son:

- Uso de drogas intravenosas (54%).
- Múltiples parejas sexuales (36%).
- Cirugía en los 6 meses previos (16%).
- Lesiones por pinchazo con aguja (10%).
- Contactos múltiples con una persona infectada por VHC (10%).
- Trabajo dentro del ámbito de la medicina o la odontología (1,5%).
- Desconocido (32%).

En este momento, la transmisión de VHC por transfusiones de sangre es prácticamente nula en EE. UU.; el riesgo de infectarse por VHC mediante un pinchazo con aguja es unas seis veces superior al de infectarse por VIH (1,8 frente a 0,3%). En los niños, la principal vía de infección es la perinatal, aunque esta forma de infección es mucho menos frecuente que para el VHB (6 frente a 20%). Recuérdese que los pacientes pueden tener múltiples factores de riesgo (la suma de los riesgos descritos en la lista previa supera el 100%), pero *un tercio de los pacientes no tienen factores de riesgo identificables,* lo cual constituye uno de los misterios de la hepatología.

El VHC, descrito en 1989, es miembro de la familia *Flaviviridae.* Se trata de un virus de ARN monocatenario pequeño y con envoltura, con un genoma de 9,6 kilobases (kb), que codifica una poliproteína única con una pauta de lectura abierta, que posteriormente se procesa para generar proteínas funcionales. Dada la baja fidelidad de la ARN polimerasa del VHC, el virus es inherentemente inestable y genera múltiples genotipos y subtipos. De hecho, *en cada individuo, el VHC existe como variantes genéticas estrechamente relacionadas, denominadas cuasiespecies*.

Con el tiempo, se pueden detectar en cada individuo docenas de cuasiespecies, todas derivadas de la cepa de VHC original que infectó al paciente. La proteína E2 de la envoltura es la diana de muchos anticuerpos frente al VHC, pero también es la región más variable de todo el genoma vírico y permite a las cepas emergentes del virus escaparse de los anticuerpos neutralizantes. Esta inestabilidad genómica y la variabilidad antigénica han dificultado en gran medida los esfuerzos por generar una vacuna frente al virus. En concreto, *los títulos elevados de IgG frente al VHC que se producen tras una infección activa no confieren una inmunidad eficaz.* Un rasgo característico de la infección por el VHC son brotes repetidos de lesión hepática, que se deben a la reactivación de una infección previa o a la aparición de una cepa endógena con mutaciones nuevas.

El período de incubación de la hepatitis por VHC oscila entre 4 y 26 semanas, con una media de 9 semanas. Aproximadamente en el 85% de los pacientes, la infección aguda es asintomática y es típico que no se diagnostique. El ARN del VHC se detecta en la sangre durante 1-3 semanas, en coincidencia con el aumento de las transaminasas séricas. En la infección aguda sintomática por VHC, se detectan anticuerpos frente al VHC solo en el 50-70% de los casos; en los demás, dichos anticuerpos aparecen a las 3-6 semanas. La evolución clínica de la hepatitis aguda por VHC es más leve que en el VHB; algunos casos poco frecuentes pueden ser graves y no distinguibles de las hepatitis por VHA o VHB. No se sabe por qué solo una pequeña parte de los pacientes pueden eliminar la infección por el VHC.

La infección persistente y la hepatitis crónica son las características de la infección por el VHC, a pesar de la naturaleza en general asintomática de la enfermedad aguda. A diferencia de lo que sucede en la infección por el VHB, la enfermedad crónica afecta a la mayor parte de los pacientes infectados por el VHC (80-90%), y, finalmente, hasta el 20% de los pacientes con infección crónica por el VHC desarrollan una cirrosis. Los mecanismos que conducen a la cronicidad en la infección por el VHC no se comprenden bien, aunque está claro que el virus ha generado estrategias múltiples para evadir la inmunidad antivírica del anfitrión. El VHC puede inhibir de forma activa la respuesta antivírica celular mediada por IFN en múltiples pasos, como la transmisión de señales mediante receptores de tipo señuelo en respuesta al reconocimiento del ARN vírico y también la transmisión de señales en sentido distal desde los receptores del IFN, que podría tener efectos antivíricos.

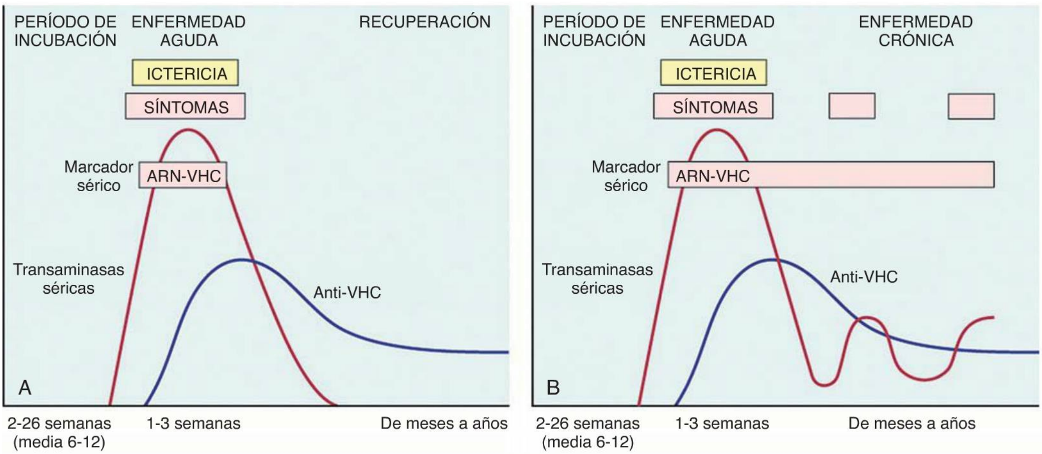


Figura 18-13 Cambios temporales en los marcadores serológicos en la infección crónica por el virus de la hepatitis C. **A.** Infección aguda con resolución. **B.** Progresión a la infección crónica.

En más del 90% de los pacientes infectados de forma crónica por VHC, el ARN circulante del VHC persiste a pesar de que existan anticuerpos (fig. 18-13). Por eso, en los pacientes con una hepatitis crónica, se deben realizar pruebas de determinación del ARN del VHC para valorar la replicación vírica y confirmar el diagnóstico de infección por el VHC. Un rasgo clínico bastante característico de la infección crónica por el VHC es el aumento persistente de las aminotransferasas séricas. Las concentraciones oscilan, pero casi nunca se normalizan. En raras ocasiones, incluso algunos pacientes con transaminasas normales tienen riesgo de sufrir una lesión hepática permanente. Por tanto, todos los pacientes con concentraciones detectables de ARN del VHC en el suero deben ser sometidos a un seguimiento clínico estrecho. *Un rasgo propio de la infección de hepatitis C es su asociación con el síndrome metabólico,* sobre todo con el genotipo 3 del VHC. Parece que este virus puede ser origen de una resistencia a la insulina y de una esteatosis hepática no alcohólica.

La infección por el VHC se puede curar. Hasta hace poco tiempo, el tratamiento se ha basado en una combinación de IFN-α pegilado y ribavirina, y la frecuencia de curaciones dependía del genotipo del virus, de forma que los pacientes con una infección por genotipos 2 o 3 suelen tener las mejores respuestas. Resulta interesante que el genotipo del anfitrión también condicione la respuesta. Algunos polimorfismos del gen IL-28B se asocian a una mejor respuesta frente al interferón α y la ribavirina. IL-28B codifica el interferón λ, que está implicado en la resistencia frente al VHC. Actualmente se han aprobado o se están desarrollando nuevos fármacos frente a la proteasa y la polimerasa del virus. Los fármacos disponibles en la actualidad permiten obtener una respuesta virológica mantenida (definida como ARN del VHC indetectable en la sangre del paciente a las 24 semanas del final del tratamiento) en el 50-80% de los casos. Por eso, existen motivos para considerar que los nuevos regímenes basados en principios parecidos a los empleados en el tratamiento antirretrovírico de gran actividad (TARGA) para la infección por el VIH conseguirán modificar la evolución de la hepatitis C crónica en la próxima década.

Virus de la hepatitis D

Denominado también «agente δ», el virus de la hepatitis D (VHD) es un virus de ARN único que depende para su ciclo vital del VHB. La infección por el VHD se produce en los siguientes contextos:

- Se produce una *coinfección* tras la exposición a un suero que contiene tanto VHD como VHB. EL VHB se debe establecer previamente para aportar el HBsAg necesario para que se desarrollen los viriones de VHD completos. La coinfección por el VHB y el VHD provoca una hepatitis aguda, que no se puede diferenciar de una hepatitis aguda B. Se trata de un cuadro autolimitado, normalmente seguido por la eliminación de ambos virus. Sin embargo, la frecuencia de insuficiencia hepática aguda es elevada en los usuarios de drogas por vía intravenosa.
- Se produce una *sobreinfección* cuando un portador crónico del VHB se expone a un inóculo nuevo del VHD. Esto se traduce en una enfermedad que aparece a los 30-50 días y que se caracteriza por una hepatitis aguda grave en un portador de VHB desconocido previamente o por una exacerbación de una hepatitis crónica preexistente. En casi todos estos pacientes se produce una infección crónica por VHD. La sobreinfección puede tener dos fases: una fase aguda con replicación activa del VHD y supresión del VHB con concentraciones de transaminasas elevadas, y una fase crónica en la que disminuye la replicación del VHD, aumenta la replicación del VHB, las concentraciones de transferasas fluctúan y la enfermedad progresa a cirrosis y, en ocasiones, a carcinoma hepatocelular.

A escala mundial, se estima que 15 millones de personas están infectadas por el VHD (aproximadamente el 5% de los 30 millones de personas infectadas por el VHB). La prevalencia es variable, siendo alta en la cuenca amazónica y en África central, Oriente Medio y la cuenca mediterránea, donde el 20-40% de los portadores de HBsAg pueden tener anticuerpos frente al VHD; la frecuencia se ha reducido en los últimos años. Resulta sorprendente que la infección por el VHD sea infrecuente en la importante población de portadores de HBsAg del sureste asiático y China. En los países occidentales, esta enfermedad se limita sobre todo a usuarios de drogas intravenosas y pacientes sometidos a múltiples transfusiones de sangre.

El VHD, descubierto en 1977, es una partícula de 35 nm con doble cubierta. El antígeno de la cubierta externa del HBsAg rodea a un conjunto de polipéptidos interno, que se denomina antígeno δ (HDAg), la única proteína elaborada por el virus. Asociado al HDAg, se encuentra una pequeña molécula circular de ARN monocatenario, cuya longitud es menor que la del genoma de ningún virus animal conocido. La replicación del virus se realiza mediante la síntesis de ARN dirigida por ARN gracias a la ARN polimerasa.

El ARN del VHD se detecta en la sangre y el hígado justo antes y durante los primeros días de la infección aguda sintomática. Los anticuerpos IgM frente al VHD son el indicador más fiable de exposición reciente al VHD, aunque su aparición es tardía y con frecuencia dura poco tiempo. A pesar de todo, la coinfección aguda por VHD y VHB se debe sospechar ante todo por la detección de IgM frente a HDAg y HBcAg (que indica una nueva infección por el virus de la hepatitis B). Cuando la hepatitis δ crónica se origina por una sobreinfección por el VHD, se reconoce HBsAg en el suero, y los anticuerpos frente al VHD (IgM e IgG) persisten durante meses o más. La vacunación frente al VHB previene también la infección por el VHD.

Virus de la hepatitis E

El virus de la hepatitis E (VHE) es una infección transmitida por vía enteral, a través del agua, que afecta sobre todo a adultos jóvenes o de mediana edad. El VHE es una zoonosis con reservorios animales, como monos, gatos, cerdos y perros. Se han descrito epidemias en Asia y el subcontinente indio, el África subsahariana, Oriente medio, China y México, aunque se describen casos esporádicos en países industrializados, sobre todo en regiones con granjas de cerdos. Pueden aparecer infecciones esporádicas en viajeros a estas regiones, pero es importante recordar que la infección por el VHE es responsable de más del 30-60% de los casos de hepatitis aguda esporádica en la India, con una frecuencia superior a la del VHA. *Un rasgo característico de la infección por el VHE es la elevada mortalidad entre las mujeres embarazadas, que se aproxima al 20%*. En la mayor parte de los casos, la enfermedad es autolimitada; el VHE no se asocia a hepatopatía crónica o viremia persistente en pacientes inmunocompetentes. Se producen casos de infección crónica por VHE en los pacientes con sida y en trasplantados inmunodeprimidos. El período medio de incubación tras la exposición es 4-5 semanas.

Descubierto en 1983, el VHE es un virus de ARN sin cubierta con cadenas positivas del género *Hepevirus*. El diámetro de las partículas víricas oscila entre 32 y 34 nm, y el genoma del ARN tiene unos 7,3 kb de tamaño. Los viriones se expulsan en las heces durante la enfermedad aguda.

Antes de la aparición de la enfermedad clínica es posible detectar ARN del VHE y viriones del virus mediante PCR en

Tabla 18-3 Virus de la hepatitis

Virus	Hepatitis A	Hepatitis B	Hepatitis C	Hepatitis D	Hepatitis E
Tipo de virus	ARNmn	Parcialmente ADNbc	ARNmn	ARNmn circular defectivo	ARNmn
Familia vírica	Hepatovirus; relacionados con los picornavirus	Hepadnavirus	*Flaviviridae*	Partícula subvírica en la familia *Deltaviridae*	Hepevirus
Vía de transmisión	Fecal-oral (agua o alimentos contaminados)	Parenteral, contacto sexual, perinatal	Parenteral; el consumo de cocaína intranasal es un factor de riesgo	Parenteral	Fecal-oral
Período medio de incubación	2-6 semanas	2-26 semanas (media 8 semanas)	4-26 semanas (media 9 semanas)	Igual que VHB	4-5 semanas
Frecuencia de hepatopatía crónica	Nunca	5-10%	> 80%	10% (coinfección); 90-100% para la sobreinfección	Exclusivamente en anfitriones inmunodeprimidos
Diagnóstico	Detección de anticuerpos IgM séricos	Detección de HBsAg o anticuerpos frente a HBcAg; PCR para el ADN del VHB	ELISA de tercera generación para la detección de anticuerpos; PCR para el ARN del VHC	Detección de anticuerpos IgM e IgG; ARN del VHD en suero; HDAg en el hígado	Detección de anticuerpos IgM e IgG séricos; PCR para el ARN del VHE

ADNbc, ADN bicatenario o de doble cadena; ARNmn, ARN monocatenario; ELISA, ensayo de inmunoadsorción ligado a enzimas; HBcAg, antígeno del *core* de la hepatitis B; HBsAg, antígeno de superficie de la hepatitis B; HDAg, antígeno de la hepatitis D; PCR, reacción en cadena de la polimerasa; VHB, virus de la hepatitis B; VHC, virus de la hepatitis C; VHD, virus de la hepatitis D; VHE, virus de la hepatitis E.
Tomado de Washington K: Inflammatory and infectious diseases of the liver. En Iacobuzio-Donahue CA, Montgomery EA (eds): Gastrointestinal and Liver Pathology. Philadelphia, Churchill Livingstone; 2005.

suero y heces. La elevación de las aminotransferasas séricas, la enfermedad clínica y el aumento de los títulos de IgM frente al VHE se producen de forma prácticamente simultánea. Los síntomas se resuelven en 2-4 semanas, durante las cuales la IgM se sustituye por anticuerpos IgG frente al VHE persistentes.

Síndromes clínico-patológicos de hepatitis vírica

Tras la exposición a los virus de las hepatitis se pueden desarrollar varios síndromes clínicos: 1) infección asintomática aguda con recuperación (solo evidencia serológica); 2) hepatitis sintomática aguda con recuperación, anictérica o ictérica; 3) hepatitis crónica con o sin progresión a cirrosis, y 4) insuficiencia hepática aguda con necrosis hepática masiva o submasiva. En la tabla 18-3 se resumen las principales características de la infección por los distintos virus de la hepatitis. Todos los virus hepatótropos pueden ocasionar una infección aguda asintomática o sintomática. El VHA y el VHE (en anfitriones inmunocompetentes) no producen hepatitis crónica, y solo un pequeño número de los adultos infectados por el VHB desarrollan una hepatitis crónica. Por el contrario, el VHC se caracteriza por una infección crónica. La hepatitis fulminante (insuficiencia hepática aguda) es infrecuente y se describe sobre todo en las infecciones por el VHA, el VHB y el VHD, según la región. El VHE puede producir una hepatitis fulminante en las embarazadas. Aunque los VHB y VHC son responsables de la mayoría de casos de hepatitis crónica, existen otras muchas causas de presentación clínico-patológica similar, sobre todo la autoinmunidad y la hepatitis inducida por fármacos/toxinas, que se comenta más adelante. Por tanto, *las pruebas serológicas y moleculares resultan esenciales para diagnosticar una hepatitis vírica y diferenciar entre los distintos tipos.*

Infección asintomática aguda con recuperación. Los pacientes de este grupo son identificados de forma incidental por el incremento mínimo de las transaminasas séricas o por la presencia posterior de anticuerpos antivíricos. A escala mundial, las infecciones por el VHA y el VHB son con frecuencia subclínicas en la infancia y solo se confirman en los adultos por la existencia de anticuerpos frente al VHA o VHB.

Infección aguda sintomática con recuperación. Independientemente del virus, la enfermedad es más o menos la misma y se puede dividir en cuatro fases: 1) período de incubación; 2) fase sintomática preictérica; 3) fase sintomática ictérica, y 4) convalecencia. En la tabla 18-3 se resume el período de incubación de los distintos virus. La máxima infectividad se produce durante los últimos días asintomáticos del período de incubación y los primeros días con síntomas agudos.

Insuficiencia hepática aguda. La hepatitis vírica es responsable de aproximadamente el 10% de los casos de insuficiencia hepática aguda. El virus responsable es distinto según la región geográfica. A nivel global, las causas más frecuentes son las hepatitis A y E; el VHB es más frecuente en los países asiáticos y mediterráneos. Los detalles morfológicos de una necrosis masiva en estas circunstancias se han descrito previamente en el epígrafe «Insuficiencia hepática aguda». No existen hallazgos histológicos específicos sugestivos de que la causa sea un virus hepatótropo.

La supervivencia durante más de 1 semana puede permitir la replicación de los hepatocitos residuales. La activación de las células madre/progenitoras en los conductos de Hering produce unas reacciones ductulillares muy prominentes, aunque en general resultan insuficientes para conseguir la recuperación completa; la recuperación depende de los hepatocitos supervivientes, que sufren divisiones celulares para recuperar el parénquima perdido. El tratamiento de una insuficiencia hepática aguda tras una hepatitis vírica aguda es de soporte. El trasplante hepático es la única opción en aquellos pacientes cuya enfermedad no se resuelve antes de que desarrollen infecciones secundarias o una insuficiencia de otros órganos.

Hepatitis crónica. **La hepatitis crónica se define como la evidencia sintomática, bioquímica o serológica de una hepatopatía mantenida o recidivante durante más de 6 meses.** La etiología en lugar del patrón histológico es el principal determinante del riesgo de desarrollar una hepatitis crónica progresiva. Las características clínicas de la hepatitis crónica son extremadamente variables y no predicen el pronóstico. En algunos pacientes, los únicos signos de enfermedad crónica son las elevaciones persistentes de las transaminasas séricas. Las pruebas analíticas pueden mostrar prolongación del tiempo de protrombina y, en algunos casos, hiperglobulinemia, hiperbilirrubinemia y ligeras elevaciones de las concentraciones de fosfatasa alcalina. En los pacientes sintomáticos, el dato más habitual es la fatiga, pero también pueden presentar con menos frecuencia malestar, anorexia y brotes ocasionales de ictericia leve. En la hepatitis crónica precirrótica, los hallazgos

físicos son escasos y destacan la hepatomegalia leve, hipersensibilidad hepática y esplenomegalia leve. En algunos casos con infección por el VHB y el VHC puede desarrollarse una enfermedad por inmunocomplejos secundaria a la existencia de complejos antígeno-anticuerpo circulantes, que puede adoptar la forma de vasculitis (v. capítulo 11) y glomerulonefritis (v. capítulo 20). Se produce una crioglobulinemia en aproximadamente el 35% de los pacientes con una hepatitis C crónica.

Estado de portador. Un «portador» es un individuo que porta y puede transmitir un germen, pero no sufre síntomas. En el caso de los virus hepatótropos, esta definición resulta algo confusa, dado que se puede interpretar como: 1) pacientes que portan uno de los virus, pero no tienen hepatopatía, y 2) pacientes que albergan uno de los virus y tienen una hepatopatía no progresiva, básicamente sin síntomas ni discapacidad. En los dos casos, aunque sobre todo en el segundo, los pacientes son reservorios de la infección. En el caso de la infección por el VHB, existe un término antiguo, que se sigue usando con frecuencia, y que es «portador sano». Estos se corresponden con individuos con HBsAg, que no tienen HBeAg, pero que sí tienen anticuerpos frente a HBe; las concentraciones de aminotransferasas en estos casos son normales, el ADN del VHB es bajo o indetectable en el suero y en la biopsia hepática no se reconocen inflamación ni necrosis significativas (v. fig. 18-11). En las regiones no endémicas, como EE. UU., entre el 5 y el 10% de los adultos que se infectan por VHB desarrollan infecciones crónicas, y un número muy pequeño de ellos se convierten en «portadores sanos»; los demás tendrán una enfermedad activa con signos y síntomas constantes o intermitentes de una hepatitis activa, de los que el 20% evolucionarán a una cirrosis. Por el contrario, la infección por el VHB adquirida durante las fases precoces de la vida en áreas endémicas (como el sureste asiático, China y África subsahariana) evoluciona a un estado de portador de los dos tipos descritos anteriormente en más del 90% de los casos. Se debe recordar que la situación de «portador sano» posiblemente no sea estable y que se puede producir una reactivación de la hepatitis en respuesta a una coinfección o a alteraciones de la función inmune en relación con la edad o con patologías simultáneas. Dada la confusión que genera el término «portador sano», muchos autores prefieren emplear el término «portador inactivo».

La infección por el VHC en EE. UU. es bastante distinta. No se reconocen situaciones equivalentes a la de «portador sano» de la infección por el VHB. La infección aguda por VHC evoluciona a una hepatitis crónica en el 80% o más de los infectados, y un tercio de ellos pueden progresar a una cirrosis.

Hepatitis vírica crónica y VIH. Dado que el modo de transmisión y la población de pacientes de alto riesgo son parecidos, la coinfección por el VIH y virus de las hepatitis se ha convertido en un problema clínico frecuente. Por ejemplo, en EE. UU. el 10% de los pacientes infectados por VIH también están coinfectados por VHB, y el 25%, por VHC. De hecho, la infección crónica por VHB y VHC es actualmente una causa importante de morbimortalidad en los pacientes infectados por VIH, incluso en aquellos que reciben tratamiento efectivo frente al VIH. En los pacientes no tratados o resistentes al tratamiento y que progresan en consecuencia al síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida), la hepatopatía es la segunda causa de muerte más frecuente. Está claro que la infección por el VIH no tratada exacerba la gravedad de la hepatopatía ocasionada por el VHB o el VHC. En los individuos inmunocompetentes infectados por VIH puede que no existan diferencias en la gravedad y progresión de la infección por el VHB o el VHC en comparación con los pacientes que no están infectados por el VIH.

MORFOLOGÍA

La figura 18-14 muestra las características morfológicas generales de la hepatitis vírica. **Los cambios morfológicos de la hepatitis vírica aguda y crónica son iguales para todos los virus hepatótropos, y pueden parecerse en algunas reacciones farmacológicas y en las hepatitis autoinmunitarias.**

Hepatitis vírica aguda. El estudio macroscópico de los hígados afectados por una hepatitis aguda leve muestra una estructura normal o ligeramente moteada. En el extremo opuesto del espectro, que corresponde a la necrosis hepática masiva, el hígado puede reducirse mucho de tamaño, como se ha comentado previamente en el epígrafe «Insuficiencia hepática aguda» (v. fig. 18-6).

Microscópicamente, tanto la hepatitis aguda como la crónica presentan un infiltrado linfoplasmocítico (mononuclear). La inflamación portal puede ser mínima o faltar por completo en la hepatitis aguda. La mayor parte de las lesiones parenquimatosas aparecen dispersas por todo el lobulillo hepático en forma de «necrosis parcheada» o **hepatitis lobulillar.** Como se comentó anteriormente, las lesiones hepatocíticas pueden corresponder a necrosis o apoptosis. En la primera, el citoplasma aparece vacío, con persistencia exclusivamente de restos de citoplasma dispersos. Al final se rompen las membranas celulares y esto provoca la «desaparición» de los hepatocitos, que dejan una trama de reticulina y colágeno sinusoidal colapsada conservada; los macrófagos limpiadores *(scavenger)* marcan la localización de la pérdida (v. fig. 18-2). Cuando se produce la apoptosis, los hepatocitos se retraen, volviéndose intensamente eosinófilos, y los núcleos se vuelven picnóticos y se fragmentan; en la vecindad pueden encontrarse linfocitos T efectores (v. figs. 18-3 y 18-14).

En la hepatitis aguda grave se observa necrosis confluente de hepatocitos alrededor de las venas centrales (v. fig. 18-6*B*). En estas áreas pueden identificarse restos de células, fibras de reticulina colapsadas, congestión/hemorragia e inflamación de intensidad variable. Cuando el cuadro se agrava, se produce una necrosis en puentes porto-central, seguida, lo que es aún peor, de un colapso parenquimatoso (v. fig. 18-4*B*). En algunos casos se observa una necrosis hepática masiva con insuficiencia hepática aguda, como ya se ha comentado. En algunos casos aislados, la lesión no es lo bastante grave para producir la muerte (u obligar al trasplante) y el hígado sobrevive, aunque con importantes cicatrices, que en general sustituyen a las zonas de necrosis confluente. En estos casos, algunos pacientes pueden desarrollar con rapidez una cirrosis posthepática.

Se produce un notable solapamiento morfológico en las hepatitis agudas causadas por los distintos virus hepatótropos. Sin embargo, se pueden reconocer sutiles diferencias; por ejemplo, el infiltrado mononuclear de la hepatitis A puede ser especialmente rico en células plasmáticas.

Hepatitis vírica crónica. La característica histológica que define la hepatitis vírica crónica es la infiltración portal por células mononucleares. Esta puede ser de leve a intensa y variar de un espacio porta al siguiente (v. fig. 18-14). A menudo se identifica también una **hepatitis de interfase,** además de la hepatitis lobulillar, que se distingue porque se localiza en la superficie de contacto entre el parénquima hepatocelular y el estroma de los espacios porta. La característica de la hepatopatía crónica progresiva es la cicatrización. Al principio solo se reconoce fibrosis en los espacios porta, pero en algunos pacientes, con el tiempo, los tabiques fibrosos se extienden entre los espacios porta como bandas de cicatriz densa. En paralelo al aumento de la cicatrización se observa también cada vez una mayor reacción ductulillar, que refleja la activación de las células madre. En los casos más graves, la cicatrización y la formación de nódulos mantenidas conduce a la aparición de una cirrosis, según se ha descrito anteriormente (v. fig. 18-8).

Para la valoración clínica de una hepatitis crónica a menudo se necesita una biopsia hepática, además de los datos clínicos y serológicos.

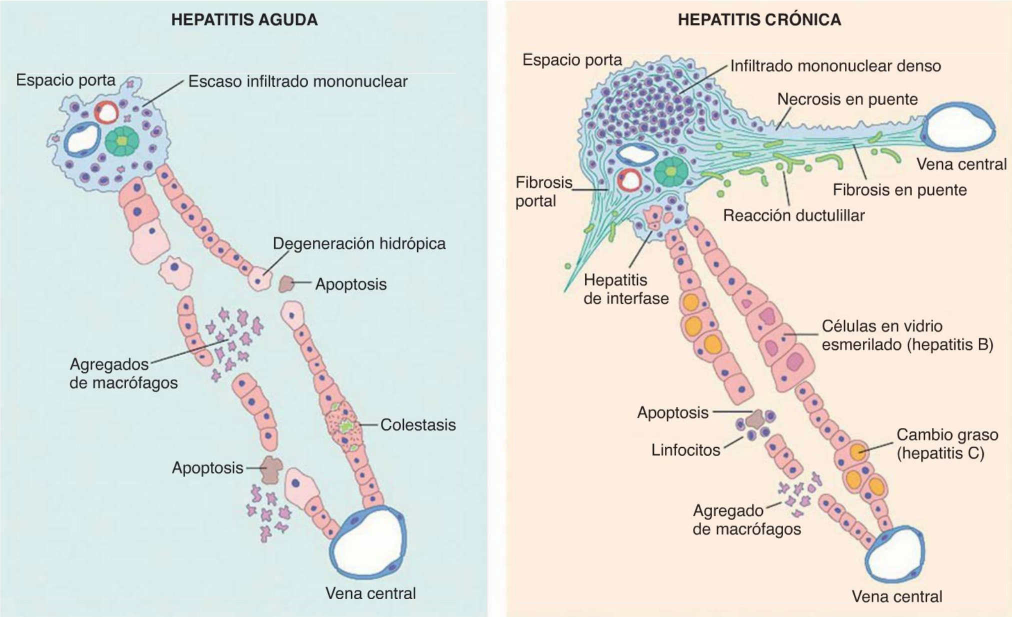


Figura 18-14 Representación en diagrama de las características morfológicas de la hepatitis aguda y crónica. Obsérvese que el infiltrado mononuclear portal es muy escaso en la hepatitis aguda (en ocasiones incluso falta por completo), mientras que en la hepatitis crónica los infiltrados portales son densos y prominentes –el cambio que define a la hepatitis crónica–. La necrosis en puentes y la fibrosis solo se muestran para la hepatitis crónica, pero la necrosis en puentes puede aparecer también en la hepatitis aguda más grave. Las reacciones ductulillares son mínimas en los estadios precoces de la cicatrización en la hepatitis crónica, pero se hacen extensas en las fases avanzadas de la enfermedad.

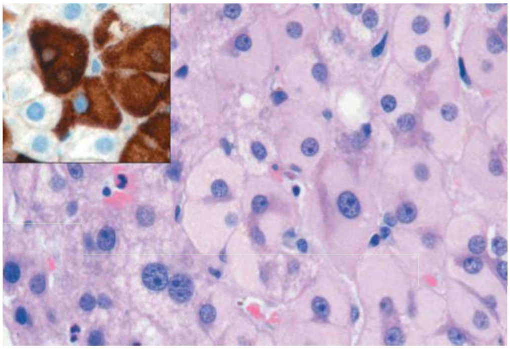


Figura 18-15 Hepatocitos en vidrio esmerilado en una infección crónica por el virus de la hepatitis B causados por la acumulación de antígeno de superficie de la hepatitis B. Obsérvense las grandes inclusiones citoplásmicas pálidas y finamente granulares en la tinción con hematoxilina-eosina; la inmunotinción *(recuadro pequeño)* confirma la presencia de antígeno de superficie (marrón).

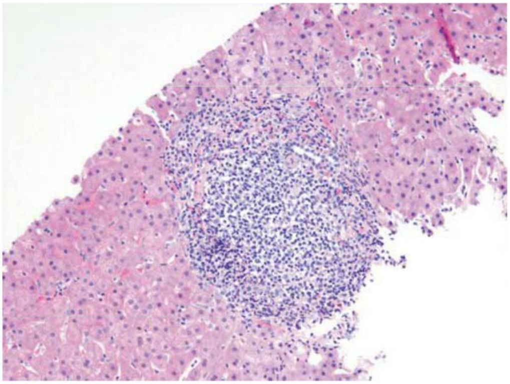


Figura 18-16 Hepatitis crónica por VHC que muestra la típica expansión de los espacios porta por un folículo linfoide.

La biopsia hepática resulta útil para confirmar el diagnóstico clínico, descartar los trastornos concomitantes frecuentes (p. ej., esteatosis hepática, hemocromatosis), valorar los rasgos histológicos asociados a un aumento del riesgo de malignidad (p. ej., cambio de célula pequeña y grande, que se ha descrito anteriormente), gradar la extensión de la lesión hepatocítica y la inflamación, y estadificar la progresión de las cicatrices. La gradación histológica y la estadificación de la hepatitis crónica en las muestras de biopsia hepática resultan, en general, claves para determinar si es preciso tratar la enfermedad de base.

Un mayor número de rasgos histológicos permite diferenciar una infección vírica de otra en las hepatitis crónicas. En la hepatitis B crónica, un rasgo diagnóstico es la presencia de **hepatocitos «en vidrio esmerilado»** –células con retículo endoplásmico tumefacto por el HBsAg–. La inmunotinción permite confirmar la presencia de

antígeno vírico (fig. 18-15). Con mucha frecuencia, la hepatitis C crónica presenta agregados linfoides o folículos linfoides totalmente formados (fig. 18-16). En la hepatitis C, sobre todo por el genotipo 3, es frecuente encontrar cambio graso en hepatocitos aislados, aunque la infección también puede provocar las alteraciones sistémicas que conducen a un síndrome metabólico y causar una esteatosis hepática no alcohólica (v. más adelante). En algunos individuos con infección por hepatitis C también existe una llamativa lesión de los conductos biliares, que puede recordar a una cirrosis biliar primaria (v. más adelante); sin embargo, los parámetros clínicos permiten diferenciar estos dos procesos con facilidad.

CONCEPTOS CLAVE

Hepatitis vírica

- Cuando hablamos de virus hepatótropos pueden resultar útiles algunas reglas mnemotécnicas:
  - Las vocales (hepatitis A y E) nunca producen una hepatitis crónica, solo una hepatitis aguda, salvo el VHE en los anfitriones inmunodeprimidos y las gestantes.
  - Solo las consonantes (hepatitis B, C y D) tienen capacidad de producir enfermedades crónicas (C para consonante y para crónica).
  - La hepatitis B se puede transmitir por la sangre *(blood)*, en el parto *(birthing)* y a través del sexo *(bonking).*
  - El virus de la hepatitis C es el único que suele ser más crónico que agudo (casi nunca se detecta de forma aguda; el 80% o más de los pacientes desarrollan una hepatitis crónica y, de ellos, el 20% sufren cirrosis).
  - El virus de la hepatitis D, el agente δ, es un virus defectuoso, que tiene que coinfectarse por el virus de la hepatitis B para conseguir su propia capacidad de infectar y replicarse.
  - La hepatitis E es endémica en las regiones ecuatoriales y, con frecuencia, epidémica.
- Las células inflamatorias de las hepatitis víricas agudas y crónicas son principalmente linfocitos T; la diferencia entre las dos evoluciones temporales es el patrón de la lesión, no la naturaleza del infiltrado.
- La evaluación de la biopsia en la hepatitis vírica crónica tiene una gran importancia para la gradación y estadificación de la enfermedad, útiles para determinar si un paciente necesita tratamientos antivíricos con frecuencia difíciles.
- Los pacientes con una cirrosis secundaria al VHB o VHC de larga evolución tienen mayor riesgo de desarrollar un hepatocarcinoma.

Infecciones bacterianas, parasitarias o helmínticas

Multitud de gérmenes pueden infectar el hígado y el árbol biliar, incluidos bacterias, hongos, helmintos y otros parásitos y protozoos. Varias bacterias pueden infectar el hígado de forma directa, incluidos *Staphylococcus aureus* en el síndrome del shock tóxico, *Salmonella typhi* en la fiebre tifoidea y *Treponema pallidum* en la sífilis secundaria o terciaria. Las bacterias también pueden proliferar en el árbol biliar, sobre todo cuando el flujo de salida se ve comprometido por una obstrucción parcial o completa. La composición bacteriana intrabiliar refleja la flora intestinal, y la respuesta inflamatoria aguda en el árbol biliar intrahepático se denomina *colangitis ascendente.*

Las bacterias pueden provocar abscesos mediante la diseminación desde lechos extrahepáticos, a través del aporte vascular, o desde los tejidos adyacentes infectados. Los abscesos hepáticos se asocian a fiebre y, en muchos casos, dolor en el cuadrante superior derecho y hepatomegalia dolorosa. Puede aparecer ictericia por una obstrucción biliar extrahepática. Aunque el tratamiento antibiótico puede controlar las lesiones de menor tamaño, a menudo es preciso el drenaje quirúrgico para las lesiones de mayor tamaño. En el pasado, casi el 90% de los pacientes fallecían por la enfermedad, pero ahora el diagnóstico y tratamiento precoces permiten que hasta el 90% de los pacientes sobrevivan. Las infecciones bacterianas extrahepáticas, sobre todo la sepsis, pueden causar una inflamación hepática leve con grados variables de colestasis hepatocelular (v. más adelante).

Los hongos (p. ej., histoplasmosis) y las micobacterias también pueden infectar el hígado en la enfermedad diseminada, y la histología muestra los granulomas clásicos. En general, no es posible reconocer los gérmenes histológicamente, ni siquiera con tinciones especiales, aunque los estudios serológicos y los cultivos de tejido y los hemocultivos permiten con frecuencia identificar el agente responsable.

Las infecciones parasitarias y helmínticas son causas importantes de morbilidad a escala mundial, y el hígado se ve afectado con frecuencia (v. capítulo 8). Estas enfermedades incluyen el paludismo, la esquistosomiasis, la estrongiloidosis, la criptosporidiosis, la leishmaniosis, la equinococosis, la amebiasis y las infecciones por duelas hepáticas, como *Fasciola hepatica,* especies de *Opisthorchis* y *Clonorchis sinensis.* La *esquistosomiasis,* que aparece sobre todo en Asia, África y Sudamérica, especialmente en las regiones en las que el agua contiene numerosos caracoles de agua dulce como vectores, se asocia principalmente a las secuelas insidiosas de una hepatopatía crónica. Las duelas hepáticas, que son más frecuentes en el sureste asiático, son importantes porque causan una frecuencia muy elevada de colangiocarcinoma. Los *quistes hidatídicos* se suelen deber a las infecciones por equinococos (v. capítulo 8). Con frecuencia existen calcificaciones en las paredes de los quistes, lo que facilita el diagnóstico radiológico. En los países desarrollados, los quistes hidatídicos son infrecuentes. La degeneración quística del hígado y los abscesos pueden ser provocados por amebas y otros protozoos o helmintos. La incidencia de infecciones por amebas es baja en los países desarrollados y suelen afectar a inmigrantes de regiones endémicas.

Hepatitis autoinmunitaria

La hepatitis autoinmunitaria es una hepatitis crónica progresiva con todas las características de las enfermedades autoinmunitarias en general: la predisposición genética, la asociación a otras enfermedades autoinmunitarias, la presencia de autoanticuerpos y la respuesta terapéutica a la inmunodepresión. Las potentes asociaciones entre la hepatitis autoinmunitaria y el HLA apoyan una predisposición genética. En los pacientes caucasianos se describe una frecuente asociación a los alelos DRB1*. Igual que sucede con la mayor parte de las demás enfermedades autoinmunitarias, no están claras las bases mecánicas de la asociación HLA. Los estímulos para la reacción inmunitaria pueden incluir infecciones víricas o la exposición a fármacos o toxinas.

Características clínico-patológicas. La incidencia anual es máxima entre los pacientes blancos del norte de Europa, en los que es de 1,9 casos por 100.000, pero todos los grupos étnicos son susceptibles. *Predomina en mujeres* (78%). La tabla 18-4 resume los rasgos diagnósticos. Como se puede apreciar, se emplea un sistema de puntos para el diagnóstico definitivo y probable de la hepatitis autoinmunitaria. *La hepatitis autoinmunitaria se clasifica en tipos 1 y 2 en función de los patrones de anticuerpos circulantes.* El tipo 1, que es más fre-

Tabla 18-4 Criterios de diagnóstico simplificados (2008) del International Autoimmune Hepatitis Group

		Puntos*
Autoanticuerpos	ANA o ASMA o LKM > 1:80	2
	ANA o ASMA o LKM > 1:40	1
	SLA/LP positivo (> 20 unidades)	0
IgG (o γ-globulinas)	> 1,10 veces el límite normal	2
	Límite superior de la normalidad	1
Histología hepática†	Típica de la hepatitis autoinmunitaria	2
	Compatible con hepatitis autoinmunitaria	1
	Atípica para autoinmunitaria	0
Ausencia de hepatitis vírica	Sí	2
	No	0

*Hepatitis autoinmunitaria (HAI) segura: P7; HAI probable: P6.
†Típica: 1) Hepatitis de interfase, infiltrados linfocíticos/linfoplasmocíticos en los espacios porta y que se extienden hacia el lobulillo; 2) emperipolesis (penetración activa por una célula dentro y a través de la célula más grande), y 3) formación de rosetas hepatocíticas.
Compatible: hepatitis crónica con infiltración linfocítica sin las características consideradas típicas.
Atípica: con signos que sugieren otro diagnóstico, como EHNA.
ANA, anticuerpo antinuclear; ASMA, anticuerpo frente a la actina de músculo liso; IgG, inmunoglobulina G; LKM, anticuerpos microsómicos frente al hígado y el riñón; LP, antígeno soluble del hígado-páncreas; SLA, antígeno hepático soluble.
Adaptado de Hennes EM, et al. Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis. Hepatology 48:169-176; 2008.

cuente en los individuos de mediana edad o ancianos, se caracteriza por la presencia de anticuerpos antinucleares (ANA), frente a la actina de músculo liso (SMA), frente a los antígenos solubles del hígado/hígado-páncreas (anti-SLA/LP) y, con menos frecuencia, los antimitocondriales (AMA). En la enfermedad de tipo 2, que suele afectar a niños y adolescentes, los principales marcadores serológicos son los anticuerpos antimicrosómicos del hígado y el riñón de tipo 1 (anti-LKM-1), que actúan principalmente frente a CYP2D6, y los anticuerpos frente al citosol del hígado de tipo 1(ACL-1).

MORFOLOGÍA

Aunque la hepatitis autoinmunitaria comparte patrones de lesión con las hepatitis víricas agudas o crónicas, la evolución temporal de la progresión histológica es distinta. En la hepatitis vírica, la fibrosis típicamente aparece después de muchos años de lesiones parenquimatosas que se acumulan lentamente, mientras que en la hepatitis autoinmunitaria se produce una fase inicial de destrucción parenquimatosa importante, seguida de una cicatrización rápida. Los rasgos que se consideran típicos de la hepatitis autoinmunitaria son:

- Actividad necroinflamatoria grave indicada por una hepatitis de interfase extensa o focos de colapso parenquimatoso o confluente (necrosis perivenular o en puentes).
- Predominio de células plasmáticas en el infiltrado inflamatorio mononuclear (fig. 18-17).
- «Rosetas» de hepatocitos en zonas de actividad marcada.

La enfermedad puede progresar con rapidez o ser de curso lento, aunque ambas situaciones pueden culminar en una insuficiencia hepática. La evolución clínica se correlaciona con un número limitado de patrones histológicos, cualquiera de los cuales puede producirse en el momento del diagnóstico inicial:

- Lesión hepatocítica muy grave con necrosis confluente externa, pero poca cicatrización; este patrón se suele asociar a una hepatitis aguda sintomática y es el primer signo de la enfermedad.
- Una combinación de marcada inflamación y cierto grado de cicatrización, que aparece en la enfermedad en estadio precoz o tardío.
- Cirrosis «quemada», con escasa actividad necroinflamatoria, que presumiblemente viene precedida por años de enfermedad subclínica.

Es frecuente que la enfermedad clínica debute de forma aguda (40%), y también puede producirse un cuadro fulminante con una encefalopatía hepática en las 8 semanas siguientes al comienzo de la enfermedad. La mortalidad de los pacientes con una hepatitis autoinmunitaria grave sin tratamiento es aproximadamente del 40% a los 6 meses del diagnóstico y se desarrolla una cirrosis en al menos el 40% de los supervivientes. En general, el pronóstico es mejor en adultos que en niños, posiblemente por el retraso del diagnóstico en la población pediátrica. Por tanto, el diagnóstico y la intervención son obligados. El tratamiento inmunodepresor suele dar buenos resultados y consigue remisiones en un 80% de los pacientes, lo que permite una supervivencia prolongada. En la enfermedad terminal está indicado el trasplante hepático. La supervivencia a los 10 años tras el trasplante es del 75%, pero la recaída en el órgano trasplantado puede afectar al 20% de los pacientes trasplantados.

En un pequeño subgrupo de pacientes puede existir solapamiento con otras hepatopatías autoinmunitarias, sobre todo con la cirrosis biliar primaria o, con menos frecuencia, con la colangitis esclerosante primaria. *Para establecer el diagnóstico de síndromes de «solapamiento» es precisa la existencia de rasgos clínicos e histológicos de hepatitis autoinmunitaria y de la otra enfermedad concomitante.*

CONCEPTOS CLAVE

Hepatitis autoinmunitaria

- Existen dos tipos fundamentales de hepatitis autoinmunitaria:
  - La hepatitis autoinmunitaria de tipo 1 es más frecuente en mujeres de mediana edad y se asocia de forma característica a la presencia de anticuerpos antinucleares y frente al músculo liso (ANA y ASMA).
  - La hepatitis autoinmunitaria de tipo 2 es más habitual en niños o adolescentes y se asocia a anticuerpos antimicrosómicos del hígado y el riñón (anti-LKM1).
- La hepatitis autoinmunitaria puede aparecer como una enfermedad aguda rápidamente progresiva o seguir un curso más lento; sin tratamiento, ambas formas pueden culminar en una insuficiencia hepática.
- Las células plasmáticas son un elemento prominente y característico del infiltrado inflamatorio en las muestras de biopsia con una hepatitis autoinmunitaria.

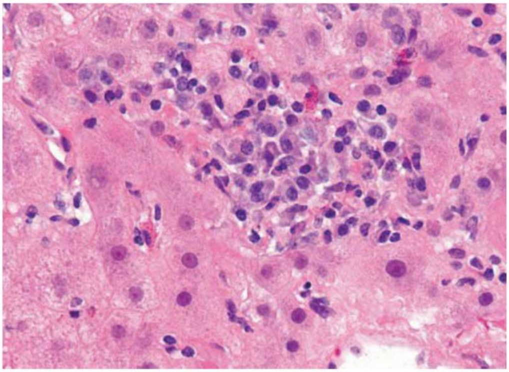


Figura 18-17 Hepatitis autoinmunitaria. Foco de hepatitis lobulillar con las células plasmáticas típicas de esta enfermedad.

Tabla 18-5 Patrones de las lesiones hepáticas inducidas por fármacos y toxinas

Patrón de la lesión	Hallazgos morfológicos	Ejemplos de agentes asociados
Colestásico	Colestasis hepatocelular inocente, sin inflamación	Anticonceptivos y esteroides anabolizantes, antibióticos, TARGA
Hepatitis colestásica	Colestasis con actividad necroinflamatoria lobulillar; puede mostrar destrucción del conducto biliar	Antibióticos, fenotiacinas, estatinas
Necrosis hepatocelular	Necrosis parcheada de hepatocitos	Metildopa, difenilhidantoína
	Necrosis masiva	Paracetamol, halotano
	Hepatitis crónica	Isoniacida
Esteatosis	Grasa en gotas grandes y pequeñas	Etanol, corticoesteroides, metotrexato, nutrición parenteral total
	«Esteatosis microvesicular» (grasa en gotículas pequeñas difusa)	Valproato, tetraciclinas, ácido acetilsalicílico (síndrome de Reye), TARGA
	Esteatohepatitis con cuerpos de Mallory-Denk	Etanol, amiodarona
Fibrosis y cirrosis	Fibrosis periportal y pericelular	Alcohol, metotrexato, enalapril, vitamina A y otros retinoides
Granulomas	Granulomas epitelioides no caseificantes	Sulfonamidas, amiodarona, isoniacida
	Granulomas en anillo de fibrina	Alopurinol
Lesiones vasculares	Síndrome de obstrucción sinusoidal (enfermedad venooclusiva): obliteración de las venas centrales	Quimioterapia en dosis altas, tés silvestres
	Síndrome de Budd-Chiari	Anticonceptivos orales
	Peliosis hepática; cavidades rellenas de sangre, no revestidas por células endoteliales	Esteroides anabolizantes, tamoxifeno
Neoplasias	Adenoma hepatocelular	Anticonceptivos orales, esteroides anabolizantes
	Carcinoma hepatocelular	Alcohol, Thorotrast
	Colangiocarcinoma	Thorotrast
	Angiosarcoma	Thorotrast, cloruro de vinilo

TARGA, tratamiento antirretrovírico de gran actividad. Adaptado de Washington K: Metabolic and toxic conditions of the liver. In Iacobuzio-Donahue CA, Montgomery EA (eds): Gastrointestinal and Liver Pathology. Philadelphia, Churchill Livingstone; 2005.

Lesiones hepáticas inducidas por fármacos y toxinas

Dado que es el principal órgano responsable del metabolismo y de la detoxificación de fármacos en el organismo, el hígado puede sufrir lesiones en relación con una enorme cantidad de agentes terapéuticos y ambientales. Las lesiones pueden ser secundarias a una toxicidad directa, deberse a la conversión hepática de un xenobiótico en una toxina activa o relacionarse con mecanismos inmunes, por ejemplo, que el fármaco o uno de sus metabolitos se comporten como un hapteno para convertir una proteína celular en un inmunógeno. El diagnóstico de hepatopatía secundaria a fármacos o toxinas se puede establecer ante la asociación temporal entre la lesión hepática y la exposición a los fármacos o toxinas, la recuperación (en general) tras la retirada del agente responsable y la exclusión de otras causas posibles. *Siempre se debería incluir la exposición a una toxina o un agente terapéutico en el diagnóstico diferencial de cualquier tipo de hepatopatía.*

La incidencia global de lesiones hepáticas de origen farmacológico es de 1-14 por 100.000. Las reacciones pueden ser desde leves a muy graves, incluyendo la insuficiencia hepática aguda o las hepatopatías crónicas. Un gran número de fármacos y sustancias químicas pueden ocasionar lesiones hepáticas (tabla 18-5). El alcohol provoca más daño hepático que ningún otro agente y se analiza por separado en este mismo capítulo. También es importante recordar que no solo aparecen implicados los compuestos que normalmente se clasifican como fármacos o medicinas, y que es precisa una anamnesis detallada y detenida para identificar otras posibles toxinas, como remedios de herbolario, suplementos dietéticos, sustancias tópicas (p. ej., ungüentos, perfumes, champús), y también exposiciones ambientales (p. ej., disolventes de limpieza, pesticidas, fertilizantes).

En el capítulo 9 se comentan los principios de la lesión por fármacos y tóxicos. Las reacciones tóxicas por fármacos pueden clasificarse en *predecibles* (intrínsecas) o *impredecibles* (idiosincrásicas). Las reacciones predecibles afectan a todas las personas y siguen una relación dependiente de la dosis. Las reacciones impredecibles dependen de la idiosincrasia del anfitrión, sobre todo de su tendencia a organizar una respuesta inmune frente a un estímulo antigénico o la velocidad a la cual metaboliza el agente. Ambos tipos de lesiones pueden ser inmediatas o tardar semanas o meses en desarrollarse.

Una hepatotoxina predecible clásica es el paracetamol, que actualmente es la causa más frecuente de insuficiencia hepática aguda que obliga a un trasplante en EE. UU. El agente tóxico no es el paracetamol, sino un metabolito tóxico producido por el sistema del citocromo P-450 en los hepatocitos de la zona 3 del ácino (v. fig. 18-1). Cuando estos hepatocitos mueren, los de la zona 2 asumen esta función metabólica, pero a su vez sufren lesiones. En las sobredosis graves, la zona de lesión se extiende hacia los hepatocitos periportales, provocando una insuficiencia hepática aguda (v. fig. 18-6). Aunque los intentos de suicidio con paracetamol son frecuentes, también lo son las sobredosis accidentales. Esto se debe a que la citotoxicidad depende del sistema del citocromo P-450, que puede regularse al alza por otros agentes que se toman combinados con el paracetamol, como el alcohol (cuidado con usar el paracetamol como profilaxis frente a la abstinencia) o la codeína en los comprimidos que llevan paracetamol.

Entre los fármacos que pueden producir reacciones idiosincrásicas están la *clorpromacina,* que provoca colestasis en los pacientes que tardan en metabolizarlo a un derivado inocuo, y el *halotano,* que puede causar una hepatitis mortal de mecanismo inmune en algunos pacientes que se exponen a este anestésico en múltiples ocasiones. A menudo las reacciones farmacológicas idiosincrásicas implican una combinación variable de citotoxicidad directa y destrucción de mecanismo inmune de los hepatocitos o los conductos biliares. La tabla 18-5 enumera los fármacos y toxinas más frecuentes que pueden producir lesiones hepáticas en función del tipo de cambios morfológicos que ocasionan. Como resulta evidente en la tabla, un agente concreto puede provocar más de un patrón de lesión.

CONCEPTOS CLAVE

Lesiones hepáticas inducidas por fármacos o toxinas

- La mayoría de los fármacos o toxinas que afectan al hígado pueden clasificarse como:

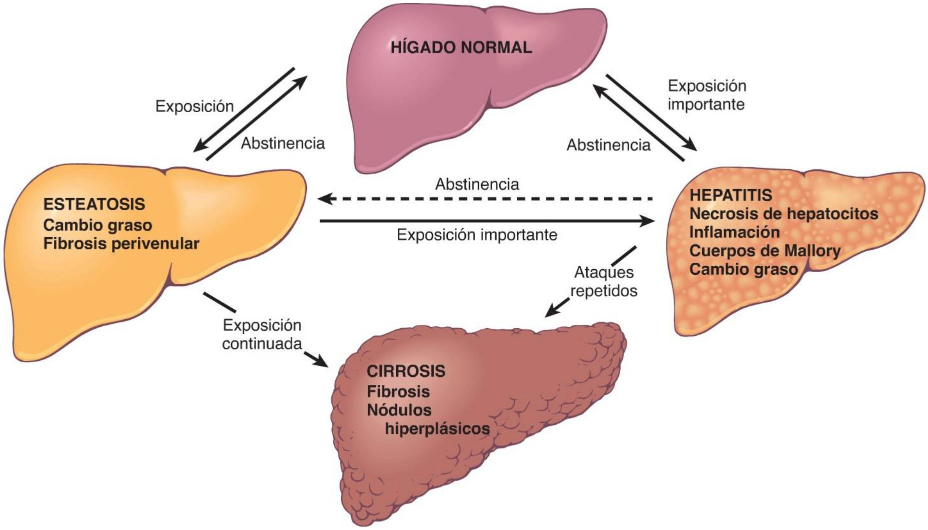


Figura 18-18 Hepatopatía alcohólica. Se muestran las interrelaciones entre la esteatosis hepática, la hepatitis alcohólica y la cirrosis alcohólica, junto con la descripción de las características morfológicas clave. Se debería recordar que la esteatosis, la hepatitis alcohólica y la esteatofibrosis pueden aparecer también de forma independiente. En concreto, algunos pacientes debutan inicialmente con una cirrosis sin ninguna otra de las formas de hepatopatía alcohólica.

- Hepatotoxinas predecibles, que actúan por un mecanismo dependiente de dosis y afectan a la mayor parte de los individuos.
- Hepatotoxinas impredecibles o idiosincrásicas, que aparecen en escasos individuos y que suelen ser independientes de la dosis.

- Las hepatotoxinas pueden producir lesiones por una toxicidad celular directa, mediante la conversión hepática de un xenobiótico en una toxina activa, o por mecanismos inmunes, como que un fármaco o metabolito se comporte como un hapteno para convertir una proteína celular en un inmunógeno.
- La hepatotoxina que con más frecuencia produce una insuficiencia hepática aguda es el paracetamol.
- La hepatotoxina que con más frecuencia produce una hepatopatía crónica es el alcohol.

Hepatopatía alcohólica

Un consumo excesivo de alcohol (etanol) es la principal causa de hepatopatía en la mayor parte de los países occidentales. El alcohol es responsable del 3,8% de las muertes en términos absolutos y es el octavo factor de riesgo de muerte más importante (el quinto en los países de nivel económico intermedio y el noveno en los de nivel elevado). Existen tres formas de lesión hepática de origen alcohólico distintas aunque solapadas: 1) esteatosis o cambio graso hepatocelular; 2) hepatitis (o esteatohepatitis) alcohólica, y 3) esteatofibrosis (patrones de cicatrización típicos de todas las hepatopatías grasas, incluidas las asociadas al alcohol) hasta llegar a la cirrosis en los estadios tardíos de la enfermedad (fig. 18-18). Por motivos que se desconocen, solo un pequeño porcentaje de los alcohólicos crónicos desarrollan cirrosis. En primer lugar se presenta la morfología de las tres formas de hepatopatía alcohólica interrelacionadas, para facilitar la posterior discusión acerca de su patogenia.

MORFOLOGÍA

Todos los cambios en la hepatopatía alcohólica se inician en la zona 3 del ácino y se extienden hacia los espacios porta cuando la lesión se agrava.

Esteatosis hepática (hígado graso). Incluso tras una ingesta moderada de alcohol, se produce la acumulación de gotículas de lípidos en los hepatocitos, que aumenta al hacerlo la cantidad y cronicidad de la ingesta de alcohol. Los lípidos aparecen inicialmente como pequeñas gotículas, que confluyen en gotas más grandes que distienden el hepatocito y empujan el núcleo hacia un lado (fig. 18-19). Macroscópicamente, el hígado graso de los alcohólicos crónicos es un órgano blando y grande (puede alcanzar 4-6 kg de peso), de

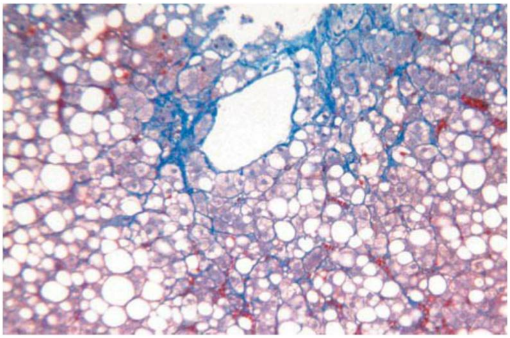


Figura 18-19 Esteatosis y esteatofibrosis alcohólica. La mezcla de gotículas de grasa grandes y pequeñas (que se reconocen como vacuolas claras) es más llamativa alrededor de la vena central y se extiende hacia fuera en dirección a los espacios porta. Existe algo de fibrosis (teñida de azul) con un patrón característico «en alambre de gallinero» perisinusoidal (tinción tricrómica de Masson). (Por cortesía de la Dra. Elizabeth Brunt, Washington University, St. Louis, Mo.)

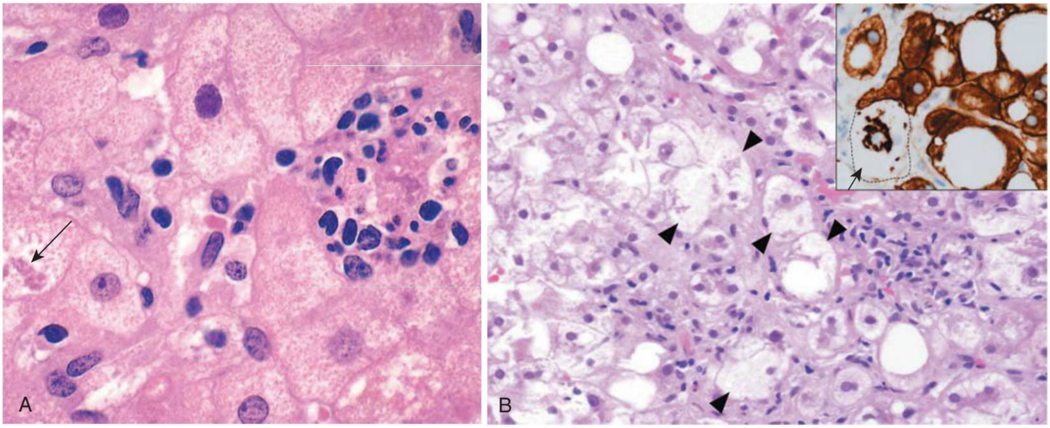


Figura 18-20 **A.** Hepatitis alcohólica con cúmulos de células inflamatorias que marcan la localización de un hepatocito necrótico. Se reconoce un cuerpo de Mallory-Denk en otro hepatocito *(flecha).* **B.** Esteatohepatitis alcohólica con muchos hepatocitos balonizados *(puntas de flecha);* se observan también cúmulos de células inflamatorias. En el recuadro pequeño se muestra la tinción inmunohistoquímica para queratinas 8 y 18 (marrón), en la cual la mayoría de los hepatocitos, incluidos los que contienen vacuolas de grasa, conservan una tinción citoplásmica normal, mientras que en la célula balonizada *(flecha)* las queratinas ubicuitinadas se colapsan para formar el cuerpo de Mallory-Denk y dejar el citoplasma «vacío». (Por cortesía de la Dra. Elizabeth Brunt, Washington University, St. Louis, Mo.)

aspecto amarillento y graso. **El cambio graso es totalmente reversible si el paciente se abstiene de consumir más alcohol.**

(Esteato)hepatitis alcohólica. La hepatitis alcohólica se caracteriza por:

1. Tumefacción y necrosis de los hepatocitos: Algunos focos de células dispersos o células aisladas sufren tumefacción (balonamiento) y necrosis (fig. 18-20). La tumefacción se debe a la acumulación de grasa y agua, y también de proteínas que serían exportadas en condiciones normales.

2. Cuerpos de Mallory-Denk: Estos suelen aparecer como un material agregado, amorfo y eosinófilo dentro de los hepatocitos balonizados. Están constituidos por marañas de fibras de filamentos intermedios, como las queratinas 8 y 18, que forman complejos con otras proteínas, como la ubicuitina (v. fig. 18-20*A*). Estas inclusiones son un rasgo característico, pero inespecífico, de la hepatopatía alcohólica, dado que también pueden aparecer en la esteatosis hepática no alcohólica y en una distribución periportal en la enfermedad de Wilson y las enfermedades crónicas de la vía biliar.

3. Reacción neutrófila: Los neutrófilos permean el lobulillo hepático y se acumulan alrededor de los hepatocitos en degeneración, sobre todo de los que contienen cuerpos de Mallory-Denk. Pueden estar mezclados en mayor o menor medida con células mononucleares (v. fig. 18-20*B*).

Esteatofibrosis alcohólica. La hepatitis alcohólica se suele asociar a una activación importante de las células estrelladas sinusoidales y los fibroblastos portales, lo que produce fibrosis. La fibrosis se inicia con una esclerosis de las venas centrales. Posteriormente, en el espacio de Disse de la región centrolobulillar se forma una cicatriz perisinusoidal que se extiende hacia fuera y rodea a hepatocitos individuales o en pequeños cúmulos, con un **patrón «en alambre de gallinero»** (v. fig. 18-19). Estas redes de cicatrices acaban uniendo los espacios porta y se empiezan a condensar para formar tabiques fibrosos centro-portales. Cuando se desarrollan nódulos, se establece la cirrosis. Cuando el consumo de alcohol sigue sin interrupción a largo plazo, la subdivisión continua de los nódulos establecidos por nuevas redes de cicatrización perisinusoidal conduce a la aparición de una **cirrosis de Laennec** o micronodular clásica, que se describió por vez primera en la hepatopatía alcohólica en fase terminal (fig. 18-21). Los estadios precoces de la cicatrización pueden experimentar regresión cuando se interrumpe el consumo de alcohol, pero cuanto más cerca de la cirrosis se encuentra el hígado, en mayor medida las lesiones vasculares impiden la recuperación completa de la normalidad. La regresión completa de la cirrosis alcohólica es poco frecuente, aunque está descrita (v. fig. 18-8).

Patogenia. La ingesta a corto plazo de hasta 80 g de alcohol (seis cervezas o 250 ml de licor de alta graduación) durante uno o varios días provoca una esteatosis hepática leve reversible. La ingesta diaria de 80 g de etanol o más genera un riesgo significativo de lesión hepática grave, y la ingesta diaria de 160 g o más durante 10-20 años se asocia de forma más constante a lesiones graves. *Sin embargo, solo el 10-15% de los alcohólicos desarrollan cirrosis.* Por tanto, otros factores deben condicionar la aparición y la gravedad de la hepatopatía alcohólica, entre los que están los siguientes:

- *Sexo.* Parece que las mujeres son más susceptibles a las lesiones hepáticas que los hombres, aunque la mayor parte de los pacientes son hombres. La diferencia puede relacionarse con la farmacocinética y el metabolismo del alcohol y la respuesta dependiente de los estrógenos frente a la endotoxina derivada del intestino (LPS) en el hígado. Aunque se desconocen los mecanismos exactos, parece que los estrógenos incrementan la permeabilidad intestinal a las endotoxinas, lo que a su vez aumenta la expresión del receptor LPS CD14 en las células de Kupffer. Esto predispone a un aumento de la producción de las citocinas y las quimiocinas proinflamatorias.
- *Diferencias étnicas y genéticas.* En EE. UU. la frecuencia de cirrosis es mayor entre los alcohólicos de origen afroamericano que en los norteamericanos de raza blanca. Esta diferencia no se puede explicar por la cantidad de alcohol consumido, dado que no existen diferencias significativas a este respecto entre los grupos étnicos. Los estudios con gemelos indican que existe un componente genético en la hepatopatía inducida por el alcohol, aunque sigue siendo difícil distinguir las influencias genéticas de las ambientales. Puede que los polimorfismos genéticos en las enzimas detoxificantes y algunos promotores de citocinas jueguen

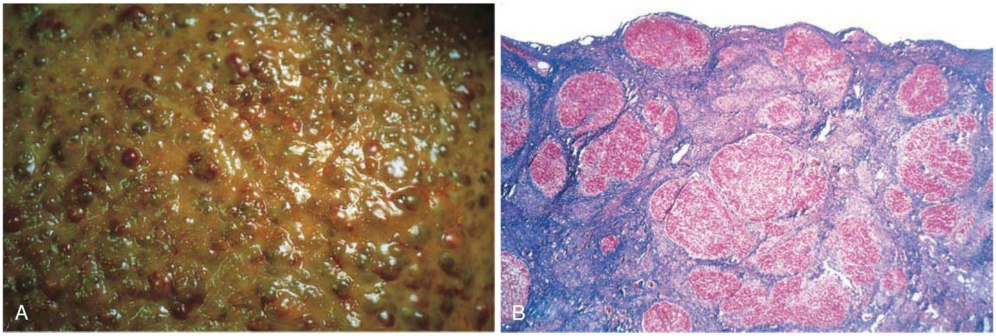


Figura 18-21 Cirrosis alcohólica. **A.** La característica nodularidad difusa de la superficie está inducida por la presencia de cicatrices fibrosas de base. El tamaño medio de los nódulos es 3 mm en esta imagen en primer plano, típico de la cirrosis «micronodular» de la hepatopatía alcohólica. El tinte verdoso se debe a la colestasis. **B.** Microscópicamente, la cirrosis se caracteriza por pequeños nódulos atrapados por un tejido fibroso teñido de azul; en este estadio «quemado» ya no se reconoce acumulación de grasa. (Tinción tricrómica de Masson.)

un papel importante y contribuyan a las diferencias étnicas. ALDH*2, una variante de la aldehído deshidrogenasa (ALDH) presente en el 50% de los asiáticos, tiene una actividad muy baja. Los individuos homocigóticos para ALDH*2 no pueden oxidar el acetaldehído y no toleran el alcohol, por lo que sufren una intolerancia al mismo caracterizada por enrojecimiento de la parte superior del cuerpo y, de forma variable, náuseas u obnubilación.
- *Trastornos comórbidos.* La sobrecarga de hierro y las infecciones por el VHC y el VHB establecen sinergias con el alcohol, agravando la hepatopatía.

En el capítulo 9 se describen la farmacocinética y el metabolismo del alcohol. Aquí es es pertinente recordar los efectos perniciosos del alcohol y sus metabolitos sobre la función hepatocelular. *La exposición al alcohol produce esteatosis, disfunción de las membranas mitocondriales y celulares, hipoxia y estrés oxidativo.* A concentraciones del orden de milimolar, el alcohol afecta de forma directa a la función de los microtúbulos y las mitocondrias y a la fluidez de la membrana.

La esteatosis hepatocelular se debe a: 1) el desviamiento de los sustratos normales del catabolismo hacia la biosíntesis de lípidos, como consecuencia de un aumento de la generación de nicotinamida adenina dinucleótido (NADH) por acción de las dos principales enzimas del metabolismo del alcohol, la alcohol deshidrogenasa y la acetaldehído deshidrogenasa; 2) un trastorno en el ensamblaje y la secreción de las lipoproteínas, y 3) un aumento del catabolismo periférico de las grasas, con liberación de ácidos grasos libres hacia la circulación.

Las causas de la hepatitis alcohólica no están claras, pero a continuación se analizan algunos de los factores que pueden tener un papel importante. El *acetaldehído* (principal metabolito intermedio del alcohol) induce la peroxidación de los lípidos y la formación de aductos entre acetaldehído y proteína, lo que contribuye a alterar todavía más la función del citoesqueleto y la membrana. El metabolismo del citocromo P-450 produce *especies reactivas del oxígeno* (ERO), que reaccionan con las proteínas celulares, lesionan las membranas y alteran la función hepatocelular. Además, el alcohol altera el metabolismo hepático de la metionina, lo que *reduce las concentraciones de glutatión* y sensibiliza de este modo al hígado a las lesiones oxidativas. La inducción de las enzimas del citocromo P-450 hepáticas por el alcohol aumenta su catabolismo en el retículo endoplásmico y fomenta la conversión de otros fármacos (p. ej., paracetamol) a metabolitos tóxicos. El alcohol determina la *liberación de endotoxinas bacterianas* del intestino hacia la circulación portal, con inducción de respuestas inflamatorias en el hígado por la activación de NF-κB y liberación de TNF, IL-6 y TGF-α. Además, el alcohol estimula la liberación de endotelinas por las células endoteliales sinusoidales y provoca vasoconstricción y *contracción de las células estrelladas miofibroblásticas activadas,* con reducción de la perfusión en los sinusoides hepáticos (como se ha comentado en el epígrafe «Hipertensión portal»).

La hepatopatía alcohólica es, por tanto, una enfermedad crónica caracterizada por esteatosis, hepatitis, fibrosis progresiva y marcada alteración de la perfusión vascular. En esencia, la hepatopatía alcohólica puede considerarse una situación maladaptativa en la cual las células hepáticas responden de una forma cada vez más patológica ante un estímulo (alcohol), que inicialmente solo le causaba daño de forma marginal.

Características clínicas. La esteatosis hepática puede producir hepatomegalia, con ligero incremento de las concentraciones de bilirrubina y fosfatasa alcalina séricas. La disfunción hepática grave es poco frecuente. La retirada del alcohol y el seguimiento de una dieta adecuada son tratamiento suficiente. Por el contrario, la hepatitis alcohólica suele aparecer de forma aguda, en general tras un brote de consumo intenso de alcohol. Los síntomas y las manifestaciones analíticas pueden oscilar desde alteraciones mínimas hasta las que recuerdan a una insuficiencia hepática aguda. Entre estos dos extremos destacan síntomas inespecíficos, como malestar, anorexia, pérdida de peso, molestias abdominales altas y hepatomegalia dolorosa, y alteraciones analíticas, como hiperbilirrubinemia, incremento de las concentraciones de aminotransferasas y fosfatasa alcalina séricas, y a menudo una leucocitosis neutrófila. A diferencia de lo que sucede en otras hepatopatías crónicas, en las que la ALT sérica es más alta que la AST, en la hepatopatía alcohólica las concentraciones de AST sérica suelen ser más elevadas que las de ALT en una relación 2:1 o superior. Este dato puede resultar útil en el diagnóstico diferencial de las hepatopatías crónicas cuando no se dispone de una anamnesis adecuada. Puede aparecer un síndrome de colestasis aguda, que recuerda a la obstrucción de los conductos de gran calibre.

El pronóstico es impredecible; cada brote de hepatitis se asocia a un riesgo de muerte que oscila entre el 10 y el 20%. Los brotes repetidos conducen al desarrollo de cirrosis aproximadamente en un tercio de los pacientes en pocos años. La hepatitis alcohólica puede sobreañadirse a una cirrosis esta-

blecida. Cuando se mantiene una nutrición adecuada y se abandona por completo el consumo de alcohol, la hepatitis alcohólica puede desaparecer lentamente. Sin embargo, en algunos pacientes la hepatitis persiste a pesar de la abstinencia y evoluciona a cirrosis.

Las manifestaciones de la cirrosis alcohólica se parecen a las de otros tipos de cirrosis. Los datos analíticos indican una disfunción hepática con aumento de las aminotransferasas séricas, hiperbilirrubinemia, incremento variable de la fosfatasa alcalina sérica, hipoproteinemia (globulinas, albúmina y factores de la coagulación) y anemia. En algunos casos puede estar indicada la biopsia hepática, dado que en aproximadamente el 10-20% de los casos con sospecha de cirrosis alcohólica se encuentra otro proceso patológico. Por último, la cirrosis puede no provocar clínica y descubrirse exclusivamente en la autopsia o cuando una situación de estrés, como una infección o un traumatismo, inclina la balanza hacia la insuficiencia hepática.

El pronóstico a largo plazo de los alcohólicos con una hepatopatía es variable. La supervivencia a los 5 años se aproxima al 90% en los pacientes que no consumen alcohol y no presentan ictericia, ascitis o hematemesis; esta supervivencia se reduce al 50-60% en los que siguen bebiendo. En el alcohólico terminal, las causas inmediatas de muerte son: 1) coma hepático; 2) hemorragia digestiva masiva; 3) infección intercurrente (hacia la que estos pacientes muestran predisposición); 4) síndrome hepatorrenal tras un brote de hepatitis alcohólica, y 5) hepatocarcinoma (el riesgo de desarrollar este tumor en la cirrosis alcohólica oscila entre el 1 y el 6% de los casos por año).

CONCEPTOS CLAVE

Hepatopatía alcohólica

- La hepatopatía alcohólica es un trastorno crónico que puede cursar con esteatosis, hepatitis alcohólica, esteatofibrosis progresiva y marcada alteración de la perfusión vascular, con evolución en ocasiones a cirrosis.
- Se considera que el consumo de 80 g diarios de alcohol es el umbral para el desarrollo de una hepatopatía alcohólica.
- Pueden ser necesarios 10-15 años de consumo de alcohol para que se desarrolle una cirrosis, aunque esta solo afecta a un pequeño porcentaje de los alcohólicos crónicos.
- Los múltiples efectos patológicos del alcohol incluyen alteraciones en el metabolismo de los lípidos, reducción de la exportación de lipoproteínas y lesiones celulares causadas por las especies reactivas del oxígeno y las citocinas.

Hepatopatías de origen metabólico

Un grupo definido de hepatopatías se debe a trastornos del metabolismo, que pueden ser adquiridos o hereditarios. El trastorno metabólico adquirido más frecuente es la esteatosis hepática no alcohólica. Entre los trastornos metabólicos hereditarios, los más importantes son la hemocromatosis, la enfermedad de Wilson y la deficiencia de α_1-antitripsina. También se incluye dentro de las hepatopatías metabólicas la hepatitis neonatal, una amplia categoría de enfermedades que incluye algunas enfermedades hereditarias poco frecuentes y las infecciones neonatales.

Esteatosis hepática no alcohólica (ENA)

La ENA engloba un espectro de trastornos que comparten la aparición de esteatosis hepática (hígado graso) en pacientes que no consumen alcohol o lo hacen en cantidad muy pequeña (menos de 20 g de etanol/semana). La ENA se ha convertido en la causa más frecuente de hepatopatía crónica en EE. UU., y en sus distintas formas posiblemente afecte al 3-5% de la población. Sin embargo, estas estimaciones son aproximadas, dado que la esteatosis hepática sin otras complicaciones puede no detectarse a nivel clínico. Se suele emplear el término «esteatohepatitis no alcohólica» (o su frecuente acrónimo *EHNA*) para aludir a la presencia de valores clínicos claramente indicativos de lesión hepática, como un aumento de las transaminasas séricas, pero es preferible usar *ENA* y reservar *esteatohepatitis* para las características histológicas de la lesión hepática ya descritas bajo el epígrafe «Hepatopatía alcohólica».

Tabla 18-6 Criterios de la Organización Mundial de la Salud para el síndrome metabólico

Uno de	Diabetes mellitus *o* alteraciones de la tolerancia a la glucosa *o* glucemia en ayuno alterada *o* resistencia a la insulina
y dos de:	Presión arterial: $\geq$ 140/90 mmHg Dislipidemia: triglicéridos (TG): $\geq$ 1,695 mmol/l y colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad (HDL-C) $\leq$ 0,9 mmol/l (hombre); $\leq$ 1 mmol/l (mujer) Obesidad central: cociente cintura-cadera $>$ 0,90 (hombre); $>$ 0,85 (mujer), o índice de masa corporal $>$ 30 kg/m^2 Microalbuminuria: excreción urinaria de albúmina $\geq$ 20 μg/min o cociente albúmina-creatinina $\geq$ 30 mg/g

Las características histológicas de la ENA se asocian de forma constante al *síndrome metabólico* (tabla 18-6). La epidemia de obesidad en EE. UU. y su espectacular aumento a nivel global se ha traducido en un incremento de la frecuencia de ENA. La prevalencia en niños también ha aumentado de forma mantenida. La ENA contribuye a la progresión de otras hepatopatías, como la infección por el VHC y el VHB. Cada vez se acepta más que la ENA aumenta el riesgo de hepatocarcinoma y que, a diferencia de lo que sucede en la hepatitis vírica crónica o la hepatopatía alcohólica, a menudo lo hace en pacientes sin cicatrices importantes.

La prevalencia de ENA es variable entre los distintos grupos étnicos y esto se debe, al menos en parte, a diferencias genéticas. Por ejemplo, en EE. UU., la máxima prevalencia de ENA/EHNA se describe en los hispanos, seguidos de los afroamericanos y los caucásicos.

Patogenia. Los datos disponibles en este momento sugieren un modelo «de dos golpes» *(two hit)* para la ENA.

- La resistencia a la insulina produce esteatosis hepática.
- La lesión oxidativa hepatocelular provoca la necrosis de los hepatocitos y una reacción inflamatoria frente a ella.

La interacción de estos dos factores se comenta a continuación.

La esteatosis hepática, como la obesidad en general, se debe a una ingesta excesiva de alimentos ricos en calorías, falta de ejercicio y mecanismos genéticos/epigenéticos. Los datos indican que los individuos con ENA consumen más comida rápida y realizan menos ejercicio. El jarabe de maíz, rico en fructosa, que es un edulcorante barato y casi ubicuo en los alimentos procesados industrialmente, también parece inducir la resistencia a la insulina.

En los pacientes con una resistencia a la insulina establecida y síndrome metabólico, el tejido adiposo visceral no solo aumenta, sino que también se vuelve disfuncional, con una

menor producción de la hormona lipídica, adiponectina, y aumento de la producción de las citocinas inflamatorias, como TNF-α e IL-6. Estos cambios inducen a su vez la apoptosis de los hepatocitos. Las células cargadas de lípidos son muy sensibles a los productos de la peroxidación de los lípidos generada por estrés oxidativo, que puede provocar lesiones en las membranas mitocondriales y plasmáticas y ocasionar la apoptosis.

La reducción de la autofagia contribuye también a la lesión mitocondrial y la formación de cuerpos de Mallory-Denk. La producción de TNF-α y TGF-β por las células de Kupffer activa las células estrelladas de forma directa y conduce al depósito de tejido cicatricial (v. fig. 18-5). Las células estrelladas también se activan a través de la vía de transmisión de señales Hedgehog, en parte por la activación de los linfocitos T de tipo citolítico natural. De hecho, el nivel de actividad de la vía Hedgehog se correlaciona con el estadio de la fibrosis en la ENA.

MORFOLOGÍA

La esteatosis patológica se define como aquella que afecta a más del 5% de los hepatocitos. Se acumulan gotas de grasa, principalmente triglicéridos, de tamaño pequeño, mediano y grande dentro de los hepatocitos, igual que sucede en la esteatosis hepática. En el extremo más benigno de este espectro desde un punto de vista clínico, no hay inflamación hepática apreciable ni tampoco se encuentran hepatocitos muertos o cicatrices, a pesar del aumento persistente de las enzimas hepáticas en suero. **La ENA muestra unas características histológicas casi totalmente coincidentes con la hepatitis alcohólica** (fig. 18-22). Si se compara la ENA con la hepatitis alcohólica, las células mononucleares pueden ser más prominentes que los neutrófilos, y a menudo los cuerpos de Mallory-Denk resultan menos llamativos. La esteatofibrosis en la ENA tiene las mismas características exactamente y evoluciona igual que en la hepatopatía alcohólica, aunque la fibrosis portal puede ser más marcada. Puede aparecer una cirrosis que con frecuencia es subclínica durante años; cuando está establecida, la esteatosis o la esteatohepatitis pueden disminuir o faltar por completo. **Más del 90% de las cirrosis que antes se describían como «criptogénicas» (cirrosis de causa desconocida) actualmente son consideradas ENA «quemadas».**

La ENA pediátrica se distingue significativamente de la forma adulta. Es típico que los niños muestren una esteatosis más difusa, con fibrosis más portal que central y con infiltración mononuclear portal y parenquimatosa, en lugar de neutrófilos parenquimatosos.

Características clínicas. La figura 18-23 resume la evolución clínica de los pacientes con ENA/EHNA. Los pacientes con una esteatosis simple suelen estar asintomáticos. La presentación clínica suele relacionarse con otros signos y síntomas del síndrome metabólico, en concreto con la resistencia a la insulina o la diabetes mellitus. Los estudios de imagen pueden mostrar acumulación de grasa en el hígado. Sin embargo, la biopsia hepática es la herramienta diagnóstica más fiable para la ENA y la EHNA, y también para valorar la presencia de cicatrices. Se deben descartar las hepatopatías víricas, autoinmunitarias y metabólicas de otro tipo antes de establecer el diagnóstico. Se describe un incremento de AST y ALT sérica aproximadamente en el 90% de los pacientes con ENA. A pesar del aumento de las enzimas, los pacientes pueden estar asintomáticos, pero otros tienen síntomas generales, como fatiga o molestias abdominales del lado derecho debidas a la hepatomegalia. Dada la asociación entre la ENA y el síndrome metabólico, la enfermedad cardiovascular es una causa frecuente de muerte en los pacientes con ENA. El objetivo del tratamiento de los pacientes con una ENA es revertir la esteatosis y prevenir la cirrosis mediante la corrección de los factores de riesgo, como la obesidad y la hiperlipidemia, y tratar la resistencia a la insulina. La ENA también aumenta el riesgo de hepatocarcinoma, igual que lo hacen otras enfermedades metabólicas (se comentan más adelante).

CONCEPTOS CLAVE

Esteatosis hepática no alcohólica

- El trastorno metabólico más frecuente es la esteatosis hepática no alcohólica, que se asocia al síndrome metabólico, la obesidad, la diabetes mellitus de tipo 2 y otros trastornos de la capacidad de respuesta a la insulina, dislipidemia e hipertensión.
- En la esteatosis hepática no alcohólica pueden encontrarse todos los cambios asociados a la hepatopatía alcohólica: esteatosis, esteatohepatitis y esteatofibrosis, aunque las características de la esteatohepatitis (p. ej., balonamiento de los hepatocitos, cuerpos de Mallory-Denk e infiltración por neutrófilos) suelen ser menos llamativas que en las lesiones secundarias al alcohol.

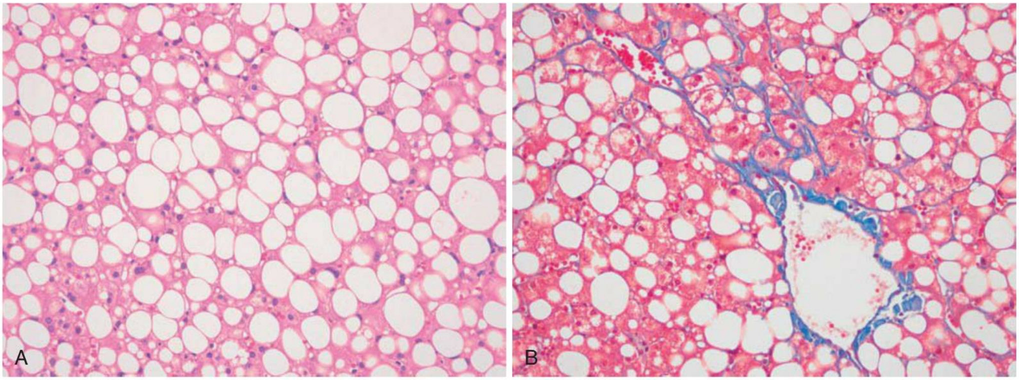


Figura 18-22 Esteatosis no alcohólica. **A.** Hígado con mezcla de gotículas de grasa de pequeño y gran tamaño. **B.** Esteatosis y esteatofibrosis que se extienden a lo largo de los sinusoides con un patrón en alambre de gallinero, en el que los hepatocitos individuales y acumulados están rodeados de cicatrices delgadas (fibras azules). Obsérvese la similitud con la esteatohepatitis alcohólica, que se muestra en la figura 18-19. (Tinción tricrómica de Masson.)

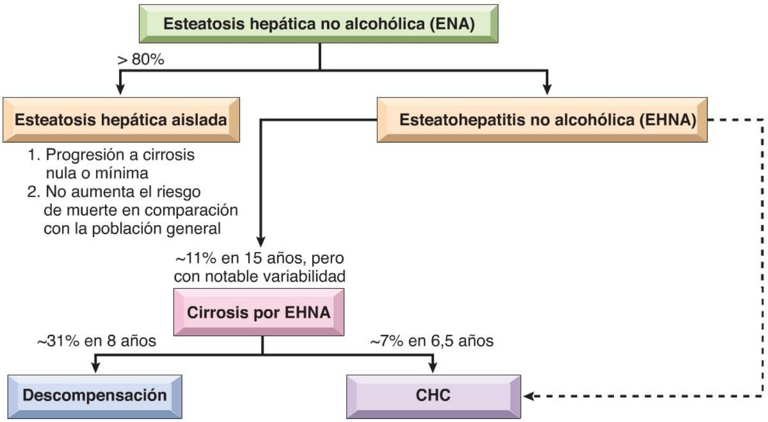


Figura 18-23 Evolución natural de los fenotipos de la ENA. El hígado graso por sí solo tiene un riesgo mínimo de progresión a cirrosis o aumento de la mortalidad, mientras que la esteatohepatitis muestra un incremento de la mortalidad global y también del riesgo de cirrosis y carcinoma hepatocelular (CHC). DM, diabetes mellitus.

- La ENA pediátrica se reconoce cada vez más porque la epidemia de obesidad se está extendiendo a los grupos de edad pediátrica, aunque puede que sus rasgos histológicos sean algo diferentes de los encontrados en adultos.

Hemocromatosis

La hemocromatosis es causada por una absorción excesiva de hierro, que se deposita en su mayoría en los órganos parenquimatosos, como el hígado y el páncreas, seguidos del corazón, las articulaciones y los órganos endocrinos. Cuando la hemocromatosis se debe a un trastorno hereditario, se denomina *hemocromatosis hereditaria,* de la que existen muchas formas, algunas de las cuales tienen un riesgo mayor de producir una sobrecarga masiva de hierro. Cuando la acumulación es consecuencia de la administración parenteral de hierro, en general en relación con transfusiones, u otras causas (tabla 18-7), se llama *hemocromatosis secundaria*.

Como se comenta en el capítulo 14, la carga de hierro corporal total oscila entre 2 y 6 g en los adultos normales; aproximadamente 0,5 g se depositan en el hígado, el 98% de los cuales se encuentran en los hepatocitos. En las formas más graves de la hemocromatosis, se pueden acumular más de 50 g, más de la tercera parte de los cuales se localizan en el hígado. Las siguientes características son típicas de la sobrecarga grave de hierro en el cuerpo:

- Los casos totalmente desarrollados muestran: 1) cirrosis micronodular en todos los pacientes; 2) diabetes mellitus en el 75-80% de los pacientes, y 3) alteraciones de la pigmentación cutánea en el 75-80% de los casos.
- La acumulación de hierro en las variantes hereditarias dura toda la vida, pero las lesiones causadas por exceso de hierro son lentas y progresivas; por eso, *los síntomas suelen debutar entre la cuarta y la quinta décadas de la vida en los hombres y más tarde en las mujeres, dado que la hemorragia menstrual contrarresta la acumulación hasta la menopausia.*
- Dado que muchas mujeres no acumulan cantidades clínicamente relevantes de hierro a lo largo de la vida, la hemocromatosis hereditaria afecta más a los hombres que a las mujeres (relación 5-7:1).

Patogenia. Dado que no se produce una excreción regulada de hierro en el organismo, el contenido total de hierro corporal está estrechamente regulado mediante la absorción intestinal. *En la hemocromatosis hereditaria, la regulación de la absorción intestinal del hierro de la dieta es anómala y permite la acumulación neta de hierro de 0,5-1 g anual.* La enfermedad se manifiesta típicamente cuando se han acumulado 20 g de hierro. Parece que el exceso de hierro es tóxico de forma directa para

Tabla 18-7 Clasificación de la sobrecarga de hierro

I. Hemocromatosis hereditaria
Mutaciones de los genes que codifican HFE, el receptor 2 de transferrina (TfR2) o hepcidina
Mutaciones de los genes que codifican HJV (hemojuvelina: hemocromatosis juvenil) (hemocromatosis neonatal)*
II. Hemosiderosis (hemocromatosis secundaria)
A. Sobrecarga de hierro parenteral
Transfusiones
Hemodiálisis prolongada
Anemia aplásica
Drepanocitosis
Síndromes mielodisplásicos
Leucemias
Inyecciones de hierro-dextrano
B. Eritropoyesis ineficaz con aumento de la actividad eritroide
β-talasemia
Anemia sideroblástica
Deficiencia de piruvato cinasa
C. Aumento de la ingesta oral de hierro
Sobrecarga de hierro africana (siderosis de los bantúes)
D. Atransferrinemia congénita
E. Hepatopatía crónica
Hepatopatía alcohólica
Porfiria cutánea tarda
F. Hemocromatosis neonatal

*La hemocromatosis neonatal se desarrolla dentro del útero y no parece un proceso hereditario.

los tejidos. Entre los mecanismos de la lesión hepática se encuentran: 1) peroxidación lipídica a través de las reacciones de los radicales libres catalizadas por el hierro; 2) estimulación de la formación de colágeno mediante la activación de las células estrelladas hepáticas, y 3) interacción de las especies reactivas del oxígeno y el propio hierro con el ADN, lo que provoca lesiones mortales en las células y predispone al desarrollo de un CHC. Las acciones del hierro son reversibles en las células que no presentan lesiones mortales, y la eliminación del exceso de hierro con el tratamiento fomenta la recuperación de la función tisular.

El principal regulador de la absorción del hierro es la proteína hepcidina, codificada por el gen *HAMP* y secretada por el hígado (fig. 18-24). La hepcidina se denomina así porque inicialmente se demostraron sus propiedades como una proteína *hep*atocelular con actividades bactericidas. La transcripción de la hepcidina aumenta por acción de las citocinas inflamatorias y el hierro, y disminuye por la deficiencia de hierro, la hipoxia y la eritropoyesis ineficaz. La hepcidina se liga al canal de salida del hierro celular ferroportina, condicionando su internalización y proteólisis, lo que inhibe la liberación de hierro de las células intestinales y los macrófagos. *Por tanto, la hepcidina reduce la concentración de hierro plasmático y, por el contrario, su deficiencia provoca una sobrecarga de hierro.*

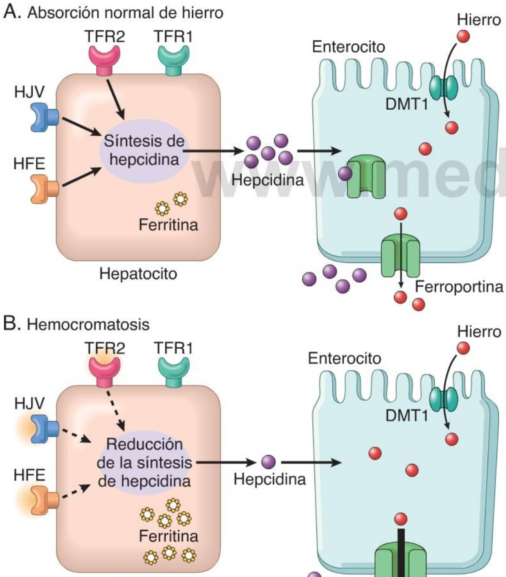


Figura 18-24 A. En condiciones normales HFE, HJV y TFR2 regulan la síntesis de hepcidina por los hepatocitos manteniendo concentraciones circulantes normales de hepcidina. La hepcidina se liga a la ferroportina en los enterocitos y permite la internalización del complejo y la degradación de la ferroportina. Esto reduce a su vez la salida de hierro de los enterocitos. Estas interacciones reguladoras permiten mantener la absorción normal de hierro. **B.** En la hemocromatosis hereditaria, las mutaciones de los genes de HFE, HJV o TFR2 reducen la síntesis de hepcidina, disminuyendo de este modo la hepcidina circulante. La consiguiente reducción de la interacción hepcidina-ferroportina aumenta la actividad de la ferroportina, incrementando la salida de hierro de los enterocitos y ocasionando la sobrecarga sistémica de hierro en la hemocromatosis hereditaria. DMT1, transportador de metales divalente 1; HFE, proteína HFE; HJV, hemojuvelina; TFR1, receptor de transferrina 1; TFR2, receptor de transferrina 2.

Otras proteínas implicadas en el metabolismo del hierro lo están porque regulan las concentraciones de hepcidina. Entre ellas están: 1) la hemojuvelina (HJV), que se expresa en el hígado, el corazón y el músculo esquelético; 2) el receptor de la transferrina 2 (TFR2), que se expresa en gran medida en los hepatocitos, en los que media la captación del hierro ligado a la transferrina, y 3) el HFE, el producto del gen de la hemocromatosis. *La menor síntesis de hepcidina producida por mutaciones en la hepcidina, la HJV, el TFR2 y el HFE desempeña un papel central en la patogenia de la hemocromatosis.*

La forma adulta de esta enfermedad se debe casi siempre a mutaciones de HFE; la mutación de *TFR2* es bastante menos frecuente. El gen *HFE* se localiza en el brazo corto del cromosoma 6 en 6p21.3, cerca del *locus* del gen *HLA;* codifica una molécula parecida al HLA de clase I, que controla la absorción intestinal del hierro de la dieta mediante la regulación de la síntesis de hepcidina. *La mutación más frecuente de HFE es un cambio de una cisteína por una tirosina en el aminoácido 282 (denominado C282Y).* Esta mutación, que inactiva la proteína, aparece en el 70-100% de los pacientes diagnosticados de hemocromatosis hereditaria. *La otra mutación frecuente es H63D (histidina en la posición 63 por aspartato).* El estado homocigótico para H63D y las mutaciones heterocigóticas compuestas C282Y/H63D con frecuencia solo conducen a una leve acumulación de hierro.

La mutación C282Y del gen *HFE* se limita sobre todo a poblaciones blancas de origen europeo, mientras que H63D tiene una distribución mundial. La frecuencia de homocigosidad para C282Y es del 0,45% (1 de cada 220 personas), y la frecuencia de heterocigosidad es del 11%, lo que convierte a la hemocromatosis hereditaria en uno de los trastornos genéticos más frecuentes en el ser humano. Sin embargo, la penetrancia de este trastorno es baja en los pacientes con la mutación homocigótica C282Y, de forma que el cambio genético no provoca la enfermedad clínica en todos los individuos.

La hemocromatosis adulta suele ser una enfermedad más leve que la forma juvenil. Las mutaciones de HAMP y HJV producen una hemocromatosis juvenil grave.

MORFOLOGÍA

La hemocromatosis (hereditaria o secundaria) se caracteriza principalmente por: 1) **depósito de hemosiderina** en los siguientes órganos (por orden de gravedad decreciente): hígado, páncreas, miocardio, hipófisis, suprarrenal, tiroides y paratiroides, articulaciones y piel; 2) cirrosis, y 3) fibrosis pancreática. En el **hígado,** el hierro se manifiesta inicialmente en forma de gránulos de hemosiderina de color pardo amarillento en el citoplasma de los hepatocitos periportales, que se tiñen con azul de Prusia (fig. 18-25). Al aumentar la carga de hierro, se produce una afectación progresiva del resto del lobulillo, junto con pigmentación del epitelio del conducto biliar y de las células de Kupffer. El hierro es una hepatotoxina directa, y es característica la ausencia de inflamación. En los estadios precoces de la acumulación, el hígado es ligeramente más grande de lo normal, denso y de un color pardo achocolatado. Se desarrollan lentamente tabiques fibrosos, que al final conducen a un hígado pequeño y retraído con una cirrosis de patrón micronodular. En los estadios tardíos, el parénquima hepático suele ser pardo oscuro o casi negro por la masiva acumulación de hierro.

La determinación bioquímica de la concentración de hierro en el tejido hepático ha sido la prueba de referencia para la cuantificación del contenido de hierro hepático. En individuos normales, el contenido de hierro en el tejido hepático es menor de 1.000 µg por gramo de peso seco del hígado. Los adultos con una hemocromatosis

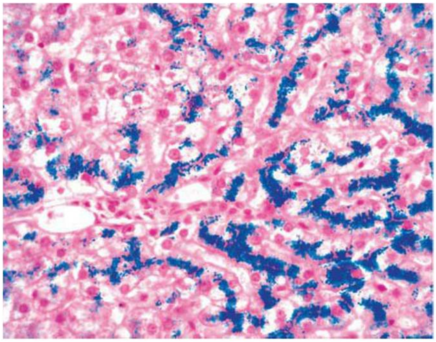


Figura 18-25 Hemocromatosis hereditaria. En este corte teñido con azul de Prusia, el hierro hepatocelular se tiñe de azul. La arquitectura del parénquima es normal.

hereditaria contienen más de 10.000 µg por gramo de peso seco; las concentraciones de hierro hepático por encima de 22.000 µg por gramo de peso seco se asocian al desarrollo de fibrosis y cirrosis. Sin embargo, **la introducción de nuevas pruebas genéticas para estas enfermedades ha hecho que la determinación cuantitativa del contenido de hierro tisular no sea ya precisa para confirmar el diagnóstico de sospecha.**

El **páncreas** se pigmenta de forma intensa, muestra una fibrosis intersticial difusa y puede tener cierta atrofia del parénquima. La hemosiderina se deposita en las células acinares y de los islotes y en ocasiones también en el estroma fibroso intersticial. El **corazón,** con frecuencia, está aumentado de tamaño y se identifican gránulos de hemosiderina en el interior de las fibras miocárdicas, que justifican el llamativo color pardo del miocardio. Puede aparecer una leve fibrosis intersticial.

Aunque la pigmentación cutánea se explica en parte por el depósito de hemosiderina en los macrófagos y fibroblastos de la dermis, en su mayor parte se debe a un aumento de la producción de melanina epidérmica, cuyo mecanismo se desconoce. La combinación de estos pigmentos provoca el característico color gris metálico de la piel. Cuando se deposita hemosiderina en las articulaciones sinoviales, puede aparecer una **sinovitis aguda.** El depósito excesivo de pirofosfato de calcio lesiona el cartílago articular y produce una poliartritis incapacitante, que se denomina **seudogota. Los testículos pueden ser pequeños y atróficos** en relación con un trastorno del eje hipotalámico-hipofisario, que reduce las concentraciones de gonadotropina y testosterona.

Características clínicas. **Las principales manifestaciones de la hemocromatosis clásica incluyen hepatomegalia, dolor abdominal, alteraciones de la pigmentación cutánea (sobre todo en áreas expuestas al sol), trastornos de la homeostasia de la glucosa o diabetes mellitus secundaria a la destrucción de los islotes pancreáticos, disfunción cardíaca (arritmias, miocardiopatía) y artritis atípica.** En algunos pacientes, el síntoma de presentación es el hipogonadismo (p. ej., amenorrea en las mujeres e impotencia y pérdida de la libido en los hombres). Este trastorno es más frecuente en los hombres, por los motivos que se han comentado anteriormente, y es raro que sea evidente antes de los 40 años. La tétrada clásica de cirrosis con hepatomegalia, alteración de la pigmentación de la piel, diabetes mellitus y disfunción cardíaca puede no desarrollarse hasta las fases tardías de la evolución del cuadro. La muerte puede deberse a cirrosis o cardiopatía. *Una causa importante de muerte es el carcinoma hepatocelular, cuyo riesgo es 200 veces superior al de la población general.* El tratamiento de la sobrecarga de hierro no elimina por completo el riesgo de cáncer, posiblemente por las alteraciones en el ADN que se producen antes del momento del diagnóstico y del inicio del tratamiento.

Por suerte, es posible diagnosticar la hemocromatosis mucho antes de que se produzcan lesiones tisulares irreversibles. La detección selectiva implica la demostración de concentraciones muy altas de hierro y ferritina sérica, la eliminación de las causas secundarias de sobrecarga de hierro y la biopsia hepática, en caso de estar indicado. *La detección selectiva de los familiares de los probandos es importante.* Los heterocigóticos también acumulan un exceso de hierro, pero no en concentraciones que provoquen una lesión significativa del tejido. En este momento, la mayor parte de los pacientes con hemocromatosis se diagnostican en un estadio subclínico precirrótico gracias a la determinación habitual del hierro sérico (como parte de otras pruebas diagnósticas). El tratamiento mediante flebotomías periódicas reduce de forma constante los depósitos de hierro tisular. Con tratamiento, la esperanza de vida es normal.

La hemocromatosis neonatal (llamada también hemocromatosis congénita) es una enfermedad de origen desconocido manifestada como una hepatopatía grave con depósitos de hemosiderina extrahepáticos. La hemocromatosis neonatal no se hereda; la lesión hepática, que conduce a la acumulación de hemosiderina, se produce dentro del útero y puede guardar relación con una lesión aloinmune del hígado fetal por parte de la madre. Se debe demostrar el depósito de hemosiderina extrahepático, que se detecta en una biopsia oral, para establecer el diagnóstico correcto. No se dispone de tratamiento específico, salvo el de soporte y el trasplante hepático en los casos graves.

Las causas más frecuentes de hemocromatosis secundaria (o adquirida) son los trastornos asociados a la eritropoyesis ineficaz, como las formas graves de talasemia (v. capítulo 14) y los síndromes mielodisplásicos (v. capítulo 13). En estos trastornos, el exceso de hierro no se debe solo a las transfusiones, sino también a un aumento de la absorción. Las transfusiones por sí solas, si se administran de forma repetida durante años (p. ej., en pacientes con anemias hemolíticas crónicas), también pueden producir una hemosiderosis sistémica y lesiones de órganos parenquimatosos.

La cirrosis causada por hepatopatías crónicas en las que la hepatitis es el tipo de lesión predominante (p. ej., hepatitis vírica crónica, hepatitis autoinmunitaria) puede asociarse a una reducción de la producción de hepcidina por pérdida de la masa de hepatocitos y, por tanto, a un aumento de la captación de hierro intestinal en relación con la cirrosis. Sin embargo, el aumento de hierro tingible en la cirrosis alcohólica no se puede explicar exclusivamente por una menor producción de hepcidina. Se sospecha la implicación de otros mecanismos, todavía no descubiertos.

Enfermedad de Wilson

La enfermedad de Wilson es un trastorno autosómico recesivo causado por una mutación del gen *ATP7B*, que provoca una alteración en la excreción de cobre hacia la bilis y la incapacidad para incorporar el cobre a la ceruloplasmina. Este cuadro se caracteriza por la acumulación de concentraciones tóxicas de cobre en muchos tejidos y órganos, sobre todo en el hígado, el encéfalo y el ojo. Normalmente, el 40-60% del cobre ingerido (2-5 mg/día) se absorbe en el duodeno y el intestino delgado proximal y se transporta a la circulación

portal formando complejos con la albúmina y la histidina. El cobre libre se disocia y es captado por los hepatocitos. En el hígado, el cobre se liga a una α_2-globulina (apoceruloplasmina) para formar la *ceruloplasmina,* que se secreta hacia la sangre. El exceso de cobre se transporta hacia la bilis. La ceruloplasmina contiene un 90-95% de cobre plasmático. La ceruloplasmina circulante acaba perdiendo los grupos sialil, que sufren endocitosis por el hígado y se degradan dentro de los lisosomas, tras lo cual el cobre liberado se excreta hacia la bilis. Esta vía de degradación/excreción es la principal vía de eliminación del cobre. Se estima que el contenido total de cobre corporal es solo de 50-150 mg.

Patogenia. La enfermedad de Wilson se debe a mutaciones en el gen *ATP7B*. Localizado en el cromosoma 13, el gen *ATP7B* codifica una ATPasa transmembrana transportadora de cobre, expresada en la membrana del canalículo del hepatocito. Se han identificado más de 300 mutaciones del gen *ATP7B,* aunque no todas producen la enfermedad. *La inmensa mayoría de los pacientes son heterocigóticos compuestos, que tienen mutaciones distintas en cada uno de los alelos de ATP7B.* La frecuencia global de alelos mutados es de 1:100, y la prevalencia de la enfermedad es aproximadamente de 1:30.000 a 1:50.000 (aproximadamente unos 9.000 pacientes en EE. UU.). La deficiencia de la proteína ATP7B determina una reducción del transporte de cobre hacia la bilis, altera su incorporación a la ceruloplasmina e inhibe la secreción de esta hacia la sangre. Estos cambios conducen a la acumulación hepática de cobre y la reducción de la ceruloplasmina circulante. El cobre acumulado produce lesiones hepáticas tóxicas por tres mecanismos: 1) fomenta la formación de radicales libres por la reacción de Fenton (v. capítulo 2); 2) se une a los grupos sulfhidrilo de las proteínas celulares, y 3) desplaza otros metales de las metaloenzimas hepáticas. Aunque existe un período de latencia de duración variable, puede aparecer de forma súbita una enfermedad sistémica grave. Esta se activa por la salida del cobre no ligado a la ceruloplasmina desde el hígado a la circulación, lo que produce hemólisis y cambios patológicos en otras localizaciones, como el encéfalo, las córneas, los riñones, los huesos, las articulaciones y las paratiroides. De forma concomitante, también aumenta en gran medida la excreción urinaria de cobre respecto de los niveles normales, que suelen ser mínimos.

MORFOLOGÍA

El hígado suele soportar gran parte de la lesión, pero la enfermedad puede debutar también como un trastorno neurológico. Los cambios hepáticos son variables, oscilando desde una lesión relativamente menor hasta un daño masivo, y pueden confundirse con otros muchos procesos patológicos. El **cambio graso (esteatosis)** puede ser de leve a moderado, con necrosis focal de hepatocitos. Una hepatitis aguda fulminante puede recordar a una hepatitis vírica aguda. La hepatitis crónica en la enfermedad de Wilson muestra una inflamación de moderada a grave con necrosis de hepatocitos, junto con cambio graso y las características de una esteatohepatitis (balonamiento de los hepatocitos con prominentes cuerpos de Mallory-Denk). Al final aparece cirrosis.

A menudo se puede demostrar un depósito excesivo de cobre con técnicas de tinción especiales (rodamina para el cobre y orceína para la proteína asociada al cobre). Como el cobre se acumula también en la colestasis obstructiva crónica y la histología no permite distinguir de forma fiable entre la enfermedad de Wilson y las hepatitis inducidas por virus y fármacos, la demostración de un contenido de cobre superior a 250 µg por gramo de peso seco es el dato más útil para establecer el diagnóstico. A diferencia de lo que sucede en la hemocromatosis hereditaria, en la que las pruebas genéticas han reducido la necesidad de medir de forma cuantitativa el metal, la amplia variedad de alteraciones genéticas en la enfermedad de Wilson hace que las pruebas genéticas no sean todavía una opción diagnóstica preferente; la introducción de las pruebas de secuenciación de nueva generación podrá cambiar esta situación en un futuro próximo.

Las lesiones tóxicas cerebrales afectan principalmente a los ganglios basales, sobre todo al putamen, que muestra atrofia e incluso se cavita. Casi todos los pacientes con afectación neurológica presentan lesiones oculares, llamadas **anillos de Kayser-Fleischer,** consistentes en depósitos de cobre entre verdes y marrones, localizados en la membrana de Descemet del limbo corneal.

Características clínicas. La edad de aparición y la presentación clínica de la enfermedad de Wilson son extremadamente variables (edad media 11,4 años), pero el trastorno se suele manifestar en los individuos afectados entre los 6 y los 40 años de edad. La presentación inicial puede ser una hepatopatía aguda o crónica. La afectación neurológica debuta como trastornos del movimiento (temblor, falta de coordinación, corea o coreoatetosis) o distonía rígida (distonía espástica, «facies en máscara», rigidez y trastornos de la marcha); estos síntomas pueden confundirse con un parkinsonismo. Los pacientes también pueden tener síntomas psiquiátricos, como depresión, fobias, conductas compulsivas y estado de ánimo lábil. Puede aparecer una anemia hemolítica secundaria a la toxicidad del cobre sobre las membranas de los eritrocitos. *El diagnóstico bioquímico de la enfermedad de Wilson se basa en una reducción de la ceruloplasmina sérica, un aumento del contenido de cobre hepático (la prueba más sensible y exacta) y un aumento de la excreción urinaria de cobre (la prueba más específica para la detección selectiva).* Las concentraciones séricas de cobre no tienen utilidad diagnóstica, dado que pueden ser normales, bajas o altas, según el estadio evolutivo de la enfermedad. La demostración de anillos de Kayser-Fleischer favorece todavía más el diagnóstico. El reconocimiento precoz y el tratamiento a largo plazo con quelantes del cobre (D-penicilamina o trientina) o con tratamientos basados en el cinc (que bloquea la captación intestinal de cobre) han modificado de forma muy importante el habitual curso hacia el deterioro. Los pacientes con una hepatitis o una cirrosis no susceptible de tratamiento necesitan un trasplante hepático, que puede ser curativo.

Deficiencia de α_1-antitripsina

La deficiencia de α_1-antitripsina es un trastorno autosómico recesivo del plegamiento de las proteínas que se caracteriza por unas concentraciones muy bajas de α_1-antitripsina (α_1AT) circulante. La principal función de esta proteína es la inhibición de las proteasas, sobre todo de las elastasas de neutrófilos, catepsina G y proteinasa 3, que normalmente son liberadas por los neutrófilos en los focos de inflamación. La deficiencia de α_1AT produce un enfisema pulmonar, dado que la actividad de las proteasas destructivas no se inhibe (v. capítulo 15). También provoca una hepatopatía por acumulación hepatocelular de la proteína plegada de forma errónea. Se describe también una paniculitis aguda necrosante en un subgrupo menor de pacientes.

La α_1AT es una glucoproteína pequeña con 394 aminoácidos que es sintetizada principalmente por los hepatocitos. Se trata de un miembro de la familia de inhibidores de la serina proteasa (serpina). El gen, localizado en el cromosoma 14, es muy polimorfo y se han identificado al menos 75 formas de α_1AT, que se designan por orden alfabético en función de su

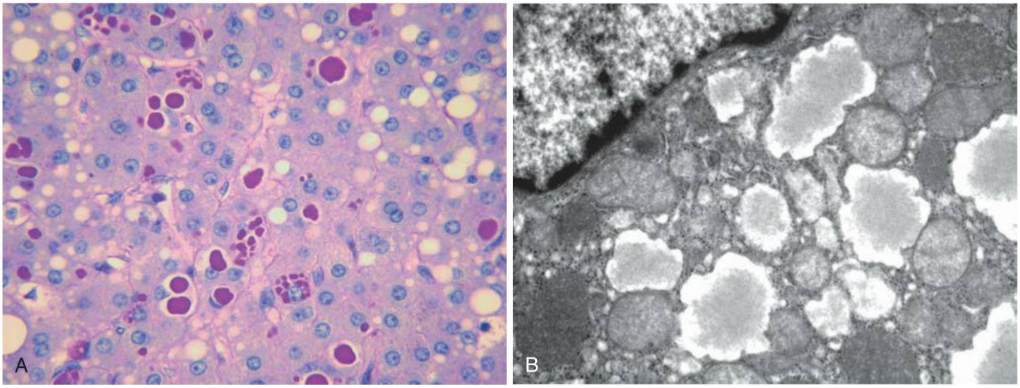


Figura 18-26 Deficiencia de α_1-antitripsina. **A.** Tinción con ácido peryódico de Schiff (PAS) tras la digestión con diastasa del hígado que pone de manifiesto los gránulos citoplásmicos de color magenta característicos. **B.** Microfotografía electrónica que muestra un retículo endoplásmico dilatado por agregados de proteínas mal plegadas.

migración relativa en un gel isoeléctrico. La notación general es «Pi», que significa «inhibidor de proteasas», y luego una letra del alfabeto en función de la posición en el gel. Dos letras indican el genotipo de los dos alelos de un individuo. El genotipo más frecuente es PiMM, que se describe en el 90% de los individuos (el «tipo salvaje»). La mayor parte de las variantes alélicas muestran sustituciones en la cadena de polipéptidos, pero producen cantidades normales de α_1AT funcional. Algunas variantes deficientes, incluida la variante PiS, provocan una reducción moderada de las concentraciones séricas de α_1AT sin manifestaciones clínicas. Algunas variantes poco frecuentes que se llaman *Pi-nulas* no tienen α_1AT detectable en el suero.

La mutación con más importancia clínica es PiZ; los homocigóticos para la proteína PiZZ tienen unas concentraciones de α_1AT circulantes, que solo corresponden al 10% de las normales. Estos individuos tienen un riesgo mayor de desarrollar enfermedad clínica. La expresión de los alelos es codominante autosómica y, en consecuencia, los heterocigotos PiMZ tienen unas concentraciones plasmáticas de α_1AT intermedias. La frecuencia de PiS en los pacientes procedentes del norte de Europa es del 6%, y la de PiZ, del 4%; se describe un estado PiZZ en 1 de cada 1.800 nacidos vivos. Dado que se presenta de forma precoz con una hepatopatía, la deficiencia de α_1AT es el trastorno hepático diagnosticado con más frecuencia en lactantes y niños.

Patogenia. En la mayor parte de las variantes alélicas, la proteína se sintetiza y secreta normalmente. Las variantes deficientes muestran un defecto selectivo en la migración de la proteína desde el retículo endoplásmico al aparato de Golgi; esto resulta especialmente característico para el polipéptido PiZ, que se debe a una sustitución de un aminoácido único de Glu342 por Lys342. *El polipéptido mutante (α_1AT-Z) se pliega y polimeriza de forma anómala, ocasionando estrés sobre el retículo endoplásmico y fomentando una respuesta frente a la proteína no plegada, una cascada de transmisión de señales que puede conducir a la apoptosis* (v. capítulo 2). *Todos los individuos con un genotipo PiZZ acumulan α_1AT-Z en el retículo endoplásmico de los hepatocitos, pero solo el 10-15% de los individuos PiZZ desarrollan una hepatopatía franca.* Otros factores genéticos o ambientales deben, por tanto, jugar un papel en el desarrollo de la hepatopatía.

MORFOLOGÍA

La deficiencia de α_1AT se caracteriza por la presencia de **inclusiones globulares citoplásmicas** redondeadas u ovaladas **en los hepatocitos,** que en los cortes convencionales teñidos con hematoxilina-eosina aparecen acidófilos, pero que con la tinción de ácido peryódico de Schiff (PAS) son intensamente positivos y también resistentes a la diastasa (fig. 18-26). También se reconocen glóbulos, pero de menor tamaño y menos abundantes, en los genotipos PiMZ o PiSZ. Los hepatocitos periportales contienen las proteínas mutantes en las formas precoces y leves de la enfermedad, y la acumulación afecta de forma progresiva a los hepatocitos más centrales al aumentar la duración y la gravedad de las variantes clínicas, como sucede en la variante PiZZ. Sin embargo, el número de hepatocitos que contienen glóbulos en el hígado de un paciente no se correlaciona con la gravedad de los hallazgos patológicos.

Los cambios anatomopatológicos hepáticos asociados a la homocigosidad para PiZZ son extremadamente variables y van desde una hepatitis neonatal asociada o no a colestasis y fibrosis (se comenta más adelante) hasta una cirrosis infantil, pasando por una hepatitis crónica de curso lento o una cirrosis que solo debuta clínicamente en las fases tardías de la vida. Los glóbulos de α_1AT diagnósticos pueden faltar en los lactantes pequeños, aunque la esteatosis que puede encontrarse en estos casos plantea la posibilidad de una deficiencia de α_1AT.

Características clínicas. Las hepatitis neonatales con ictericia por colestasis se describen en el 10-20% de los recién nacidos con la deficiencia. En la adolescencia, los síntomas de presentación pueden relacionarse con hepatitis, cirrosis o enfermedad pulmonar. Las crisis de hepatitis pueden ceder con una recuperación en apariencia completa o cronificarse y conducir de forma progresiva a la cirrosis. Otra alternativa es que la enfermedad permanezca silente hasta que debute la cirrosis en fases intermedias o tardías de la vida. Se desarrolla un carcinoma hepatocelular en el 2-3% de los adultos PiZZ, en general en presencia de cirrosis, aunque no siempre. El tratamiento, y en realidad la curación, de las hepatopatías graves es el trasplante hepático ortotópico. En los pacientes con enfermedad pulmonar, la medida preventiva más importante es evitar el tabaco, dado que su consumo acelera de forma importante el enfisema y la enfermedad pulmonar destructiva asociada a la deficiencia de α_1AT.

CONCEPTOS CLAVE

Hepatopatías metabólicas hereditarias

- Las enfermedades metabólicas hereditarias incluyen la hemocromatosis, la enfermedad de Wilson y la deficiencia de α_1-antitripsina.
- La **hemocromatosis hereditaria** se debe a una mutación del gen *HFE,* cuyo producto participa en la captación intestinal de hierro gracias a su efecto sobre las concentraciones de hepcidina. Se caracteriza por la acumulación de hierro en el hígado y el páncreas.
- La **enfermedad de Wilson** es causada por una mutación en el transportador de iones metálicos *ATP7B,* que determina la acumulación de cobre en el hígado, el encéfalo (sobre todo los ganglios basales) y el ojo («anillos de Kayser-Fleischer»).
  - Los efectos de la enfermedad de Wilson sobre el hígado son diversos y pueden ocasionar una necrosis hepática aguda masiva, una esteatosis hepática o una hepatitis crónica y cirrosis.
- La **deficiencia de α_1-antitripsina** es una enfermedad caracterizada por el mal plegamiento de las proteínas que se traduce en una alteración de la secreción de α_1-antitripsina hacia el suero.
  - La variante Z de la α_1-antitripsina es la que más probabilidades tiene de alterar la secreción por los hepatocitos y ocasionar enfermedad, sobre todo en pacientes homocigóticos, es decir, con un genotipo *PiZZ;* las principales consecuencias son enfisema pulmonar causado por un incremento de la actividad de las elastasas y lesiones hepáticas secundarias a la acumulación de α_1-antitripsina anómala.

Enfermedades colestásicas

La bilis hepática realiza dos funciones clave: 1) emulsificación de las grasas de la dieta en la luz intestinal gracias a la acción detergente de las sales biliares, y 2) eliminación de la bilirrubina, el exceso de colesterol, los xenobióticos y otros productos de desecho que no son lo suficientemente hidrosolubles como para ser excretados a través de la orina. El depósito tisular de bilis se traduce en la clínica por una decoloración amarillenta de la piel y las escleróticas *(ictericia),* que se debe a la retención de bilirrubina, y también *colestasis,* en la que se produce retención sistémica de bilirrubina, pero también de otros solutos eliminados por la bilis.

La ictericia aparece cuando existe una hiperproducción de bilirrubina, una hepatitis o la obstrucción del flujo de bilis, dado que cualquiera de estos trastornos alteran el equilibrio entre la producción y la eliminación de la bilirrubina. Para comprender la fisiopatología de la ictericia, es importante familiarizarse en primer lugar con los principales aspectos vinculados con la formación y el metabolismo de la bilis. El metabolismo hepático de la bilirrubina comprende cuatro acontecimientos separados, aunque interrelacionados: captación de la circulación, depósito intracelular, conjugación con ácido glucurónico y excreción biliar, según se describe a continuación.

Bilirrubina y formación de bilis

La bilirrubina es el producto final de la degradación del hemo (fig. 18-27). La mayor parte de la producción diaria (0,2-0,3 g, 85%) deriva de la degradación de los eritrocitos senescentes por el sistema mononuclear fagocítico, especialmente a nivel del bazo, el hígado y la médula ósea. La mayor parte del resto de la bilirrubina (15%) procede del recambio del hemo o de las hemoproteínas a nivel hepático (p. ej., citocromos P-450) y de la destrucción prematura de los precursores de los eritrocitos en la médula ósea (v. capítulo 13). Independientemente del

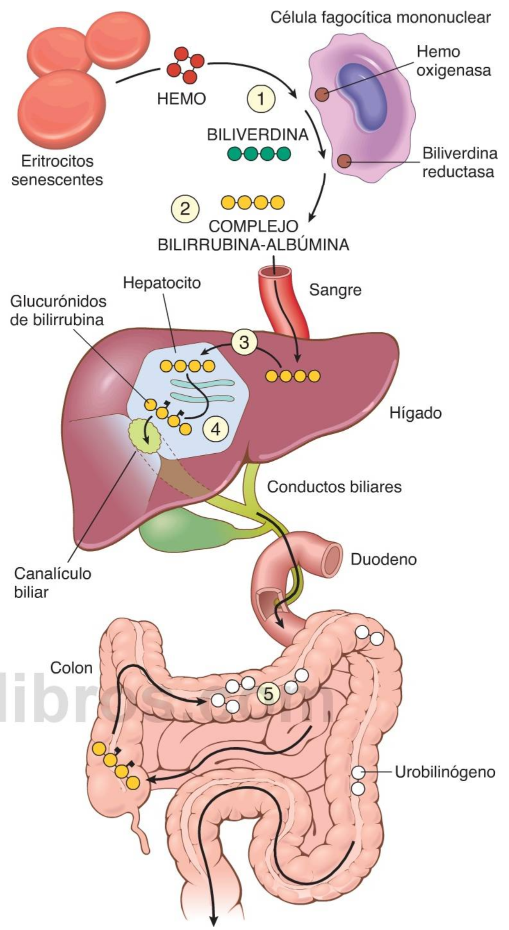


Figura 18-27 Metabolismo y eliminación de la bilirrubina. (1) La producción de bilirrubina normal a partir del hemo (0,2-0,3 mg/día) deriva principalmente de la degradación de los eritrocitos senescentes circulantes. (2) La bilirrubina extrahepática se liga a la albúmina sérica y es transportada hacia el hígado. (3) Captación hepatocelular y (4) glucuronidación en el retículo endoplásmico que genera monoglucurónidos y diglucurónidos de bilirrubina, que son hidrosolubles y se excretan con facilidad hacia la bilis. (5) Las bacterias intestinales desconjugan la bilirrubina y la degradan a urobilinógenos incoloros. Los urobilinógenos y el residuo de los pigmentos intactos se excretan a través de las heces, con cierto grado de reabsorción y excreción en la orina.

origen, la hemo oxigenasa intracelular convierte el hemo en biliverdina (paso 1 en la figura 18-27), que se reduce de forma inmediata a bilirrubina gracias a la biliverdina reductasa. La bilirrubina que se forma así fuera del hígado es liberada y se une a la albúmina sérica (paso 2). La unión a la albúmina es necesaria para transportar la bilirrubina, dado que esta es prácticamente insoluble en soluciones acuosas con un pH fisiológico. El procesamiento hepático de la bilirrubina implica una captación mediada por un transportador en la membrana sinusoidal (paso 3), conjugación con una o dos moléculas de ácido glucurónico gracias a la bilirrubina uridina difosfato (UDP) glucuroniltransferasa (UGT1A1; paso 4) en el retículo

endoplásmico y excreción de los glucurónidos de bilirrubina no tóxicos e hidrosolubles hacia la bilis. La mayor parte de los glucurónidos de bilirrubina son desconjugados en la luz intestinal por las β-glucuronidasas bacterianas y se degradan a urobilinógenos incoloros (paso 5). Los urobilinógenos y el residuo de pigmento intacto se excretan en gran medida a través de las heces. Aproximadamente el 20% de los urobilinógenos que se forman se reabsorben en el íleon y el colon son devueltos al hígado y se excretan de nuevo hacia la bilis. Una pequeña cantidad del urobilinógeno reabsorbido se excreta en la orina.

Dos tercios de los materiales orgánicos de la bilis corresponden a sales biliares, que se forman mediante la conjugación de los ácidos biliares con taurina o glicina. Los ácidos biliares, que son los principales productos catabólicos del colesterol, son una familia de esteroles hidrosolubles con cadenas laterales carboxiladas. Los principales ácidos biliares humanos son los ácidos cólico y quenodesoxicólico. Los ácidos biliares de las sales biliares son detergentes muy eficaces. Su principal función fisiológica es solubilizar los lípidos insolubles en agua secretados hacia la bilis por los hepatocitos y también solubilizar los lípidos de la dieta en la luz intestinal. El 95% de los ácidos biliares secretados, conjugados o no, se reabsorben en la luz intestinal y recirculan hacia el hígado *(circulación enterohepática),* ayudando así a mantener una gran reserva endógena de ácidos biliares para fines digestivos y excretores.

Tabla 18-8 Causas de ictericia

Hiperbilirrubinemia principalmente no conjugada
Producción excesiva de bilirrubina
Anemias hemolíticas
Reabsorción de sangre por una hemorragia interna (p. ej., sangrado digestivo, hematomas)
Eritropoyesis ineficaz (p. ej., anemia perniciosa, talasemia)
Menor captación hepática
Interferencia de los fármacos con los sistemas de transporte de la membrana
Algunos casos de síndrome de Gilbert
Alteraciones de la conjugación de la bilirrubina
Ictericia fisiológica del recién nacido (menor actividad de UGT1A1, reducción de la excreción)
Ictericia por la leche materna (presencia de β-glucuronidasas en la leche)
Deficiencia genética de la actividad de UGT1A1 (síndromes Crigler-Najjar de tipos I y II)
Síndrome de Gilbert
Enfermedad hepatocelular difusa (p. ej., hepatitis vírica o inducida por fármacos, cirrosis)
Hiperbilirrubinemia principalmente conjugada
Deficiencia de los transportadores de la membrana del canalículo (síndrome de Dubin-Johnson, síndrome de Rotor)
Alteraciones del flujo biliar por obstrucción ductal o colangiopatías autoinmunitarias

UGT1A1, familia de la uridina difosfato glucuroniltransferasa, péptido A1.

Fisiopatología de la ictericia

Tanto la bilirrubina no conjugada como la conjugada (glucurónidos de bilirrubina) pueden acumularse a nivel sistémico. Existen dos importantes diferencias fisiopatológicas entre las dos formas de bilirrubina. La bilirrubina no conjugada es prácticamente insoluble en agua a pH fisiológico y existe en forma de complejos estables con la albúmina sérica. Esta forma no se puede excretar por la orina, aunque las concentraciones en sangre sean altas. Normalmente existe una cantidad muy pequeña de bilirrubina no conjugada como un anión libre de albúmina en el plasma. Esta fracción de bilirrubina no ligada puede difundirse hacia los tejidos, sobre todo el encéfalo de los lactantes, y provocar lesiones tóxicas. La fracción plasmática no ligada puede aumentar en la enfermedad hemolítica grave o cuando los fármacos desplazan a la bilirrubina de la albúmina. Por tanto, la enfermedad hemolítica del recién nacido (eritroblastosis fetal) puede provocar una acumulación de bilirrubina no conjugada en el encéfalo, que puede ser origen de lesiones neurológicas graves, un proceso llamado *quernícteros* (v. capítulo 10). Por el contrario, la bilirrubina conjugada es hidrosoluble, no tóxica y se liga a la albúmina de forma laxa. Dada su solubilidad y asociación débil con la albúmina, el exceso de bilirrubina conjugada en el plasma puede excretarse por la orina.

Las concentraciones de bilirrubina sérica en adultos normales oscilan entre 0,3 y 1,2 mg/dl, y la velocidad de producción de bilirrubina sistémica equivale a la velocidad de captación hepática, conjugación y excreción biliar. La ictericia se hace evidente cuando las concentraciones de bilirrubina sérica superan los 2-2,5 mg/dl; en las formas graves de la enfermedad pueden alcanzarse concentraciones de hasta 30-40 mg/dl. La tabla 18-8 resume los mecanismos responsables de la ictericia. Aunque puede operar más de un mecanismo, suele predominar uno, por lo que conocer la principal forma de bilirrubina plasmática es útil para evaluar las causas de la hiperbilirrubinemia.

Los dos trastornos siguientes se deben a defectos específicos en el metabolismo hepatocelular de la bilirrubina.

Ictericia neonatal. Dado que la «maquinaria» hepática para la conjugación y excreción de la bilirrubina no madura por completo hasta las 2 semanas de vida aproximadamente, casi todos los recién nacidos desarrollan una hiperbilirrubinemia no conjugada leve y transitoria, denominada ictericia neonatal o *ictericia fisiológica del recién nacido.* Este cuadro puede exacerbarse por la lactancia, dado que existen enzimas capaces de desconjugar la bilirrubina en la leche materna. A pesar de todo, la ictericia mantenida en el recién nacido es considerada anómala (como se comenta más adelante).

Hiperbilirrubinemias hereditarias. Múltiples mutaciones genéticas pueden producir una hiperbilirrubinemia hereditaria (tabla 18-9). Por ejemplo, la enzima responsable de la conjugación hepática UGT1A1 es producto del gen *UGT1A1,* localizado en el cromosoma 2q37. Es un miembro de una familia de enzimas que catalizan la glucuronidación de una serie de sustratos, como las hormonas esteroideas, los carcinógenos y los fármacos. En los seres humanos, UGT1A1, generada a partir del gen *UGT1A1,* es la única isoforma responsable de la glucuronidación de la bilirrubina. Las mutaciones de *UGT1A1* provocan las hiperbilirrubinemias no conjugadas hereditarias: *síndromes de Crigler-Najjar de tipos I y II* y *síndrome de Gilbert.* El síndrome de Crigler-Najjar de tipo I se debe a una deficiencia grave de UGT1A1 y resulta mortal en el momento del parto, mientras que en el síndrome Crigler-Najjar de tipo II y el síndrome de Gilbert existe cierta actividad de UGT1A1 y los fenotipos son mucho más leves. Por el contrario, el *síndrome de Dubin-Johnson* y el *síndrome de Rotor* se deben a otros defectos que culminan en una hiperbilirrubinemia conjugada. Ambos trastornos son autosómicos recesivos e inocuos.

Colestasis

La colestasis se debe a un trastorno de la formación de la bilis y de su flujo, que condicionan la acumulación de pigmento biliar en el parénquima hepático. Puede deberse a una obstrucción intra- o extrahepática de los conductos biliares o a defectos de la secreción de bilis por los hepato-

Tabla 18-9 Hiperbilirrubinemias hereditarias

Trastorno	Herencia	Defectos del metabolismo de la bilirrubina	Anatomía patológica del hígado	Evolución clínica
Hiperbilirrubinemia no conjugada				
Síndrome de Crigler-Najjar de tipo I	Autosómica recesiva	Ausencia de actividad de UGT1A1	Ninguna	Mortal en el período neonatal
Síndrome de Crigler-Najjar de tipo II	Autosómica dominante con penetrancia variable	Reducción de la actividad de UGT1A1	Ninguna	En general leve, en ocasiones querníctero
Síndrome de Gilbert	Autosómica recesiva	Reducción de la actividad de UGT1A1	Ninguna	Inocuo
Hiperbilirrubinemia conjugada				
Síndrome de Dubin-Johnson	Autosómica recesiva	Trastornos de la excreción biliar de los glucurónidos de bilirrubina por mutación en la proteína 2 de resistencia a múltiples fármacos canalicular (MRP2)	Glóbulos citoplásmicos pigmentados	Inocuo
Síndrome de Rotor	Autosómica recesiva	¿Reducción de la captación y el almacenamiento hepáticos? ¿Reducción de la excreción biliar?	Ninguna	Inocuo

UGT1A1, familia de la uridina difosfato glucuroniltransferasa, péptido A1.

citos. Los pacientes pueden presentar ictericia, prurito, xantomas cutáneos (acumulación focal de colesterol) o síntomas relacionados con la malabsorción intestinal, como deficiencias nutricionales de las vitaminas liposolubles A, D o K. Un dato analítico característico es el incremento de la fosfatasa alcalina y de la γ-glutamil transpeptidasa (GGT) séricas, que son enzimas localizadas en las membranas apicales (canaliculares) de los hepatocitos y las células epiteliales del conducto biliar.

MORFOLOGÍA

Las características morfológicas de la colestasis dependen de su gravedad, duración y de la causa subyacente. Tanto la colestasis obstructiva como la no obstructiva se caracterizan por la acumulación de pigmento biliar dentro del parénquima hepático (fig. 18-28*A*, *B*). Se reconocen tapones de bilis pardo-verdosos elongados en los canalículos biliares dilatados (fig. 18-28*C*). La rotura de los canalículos provoca la extravasación de la bilis, que es fagocitada con rapidez por las células de Kupffer. También se acumulan gotículas de pigmento biliar dentro de los hepatocitos, que pueden adoptar una forma delicadamente espumosa, que se denomina «degeneración plumosa».

Obstrucción de los conductos biliares de gran calibre

La causa más frecuente de obstrucción de los conductos biliares en los adultos es la colelitiasis extrahepática (cálculos biliares), seguida de los tumores malignos del árbol biliar o la cabeza del páncreas y las estenosis secundarias a intervenciones quirúrgicas previas. Los procesos obstructivos en los niños incluyen la atresia biliar, la fibrosis quística, los quistes de colédoco y los síndromes en los que existe una cantidad insuficiente de conductos biliares intrahepáticos. Las características morfológicas iniciales de la colestasis (descritas a continuación) son totalmente reversibles si se corrige la obstrucción. La obstrucción prolongada puede producir una cirrosis biliar, que se describe más adelante.

La obstrucción subtotal o intermitente puede inducir una *colangitis ascendente,* que es una infección bacteriana secundaria del árbol biliar que agrava la lesión inflamatoria. Los gérmenes entéricos, como los coliformes y los enterococos, son con frecuencia los responsables. La colangitis suele cursar con fiebre, escalofríos, dolor abdominal e ictericia. *La forma más grave de colangitis es la colangitis supurativa, en la que la bilis purulenta rellena y distiende los conductos biliares.* Dado que es la sepsis más que la colestasis el cuadro que predomina en este proceso potencialmente grave, es necesario un diagnóstico e intervención rápidos.

MORFOLOGÍA

La obstrucción biliar aguda, intra- o extrahepática, conduce a la distensión de los conductos biliares proximales, que con frecuencia se dilatan. Además, los conductillos biliares proliferan en la superficie de contacto portoparenquimatosa, asociada a edema del estroma e infiltración por neutrófilos (fig. 18-29; v. fig. 18-28*B*). Estos conductillos laberínticos reabsorben las sales biliares secretadas y sirven para proteger los conductos biliares distales a la obstrucción de la acción detergente tóxica de estas. De hecho, **la característica histológica de la colangitis ascendente es la infiltración de estos neutrófilos periductulillares de forma directa hacia el epitelio y la luz del conducto biliar** (fig. 18-30).

Si no se corrige, la inflamación secundaria provocada por la **obstrucción biliar crónica** y las reacciones ductulillares inician una fibrosis periportal, que al final culmina en la aparición de cicatrices hepáticas y la formación de nódulos, que caracterizan una **cirrosis biliar secundaria u obstructiva** (fig. 18-31). Los rasgos de colestasis pueden ser graves a nivel del parénquima, con una **degeneración plumosa extensa de los hepatocitos periportales,** edema citoplásmico, a menudo con **cuerpos de Mallory-Denk** (que se distinguen de los descritos en la hepatopatía secundaria al alcohol y la esteatosis hepática no alcohólica porque predominan a nivel periportal), y la formación de **infartos biliares** debido a los efectos detergentes de la bilis extravasada. Sin embargo, cuando se han formado ya nódulos regenerativos, la estasis biliar puede resultar menos llamativa. **La colangitis ascendente puede sobreañadirse a este proceso crónico, provocando en ocasiones una insuficiencia hepática aguda sobre crónica.**

Dado que la obstrucción biliar extrahepática se puede aliviar a menudo mediante cirugía, es indispensable realizar un diagnóstico correcto y rápido. Por el contrario, la colestasis secundaria a enfermedades del árbol biliar intrahepático o a insuficiencia secretora hepatocelular (llamada de forma conjunta colestasis intrahepática) no se beneficia de la cirugía (salvo el trasplante), y de hecho una operación puede agravar el cuadro. *Por tanto, es urgente establecer el diagnóstico correcto de la causa de la ictericia y la colestasis.*

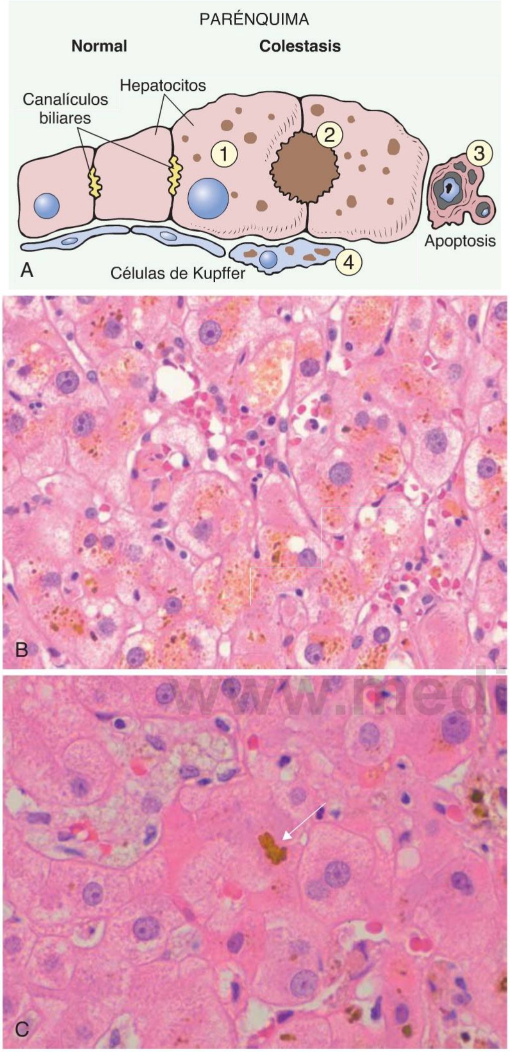


Figura 18-28 Colestasis. **A.** Características morfológicas de la colestasis *(derecha)* y comparación con el hígado normal *(izquierda).* Los hepatocitos colestásicos (1) están aumentados de tamaño con espacios canaliculares dilatados (2). Pueden identificarse células apoptósicas, y las células de Kupffer (4) contienen con frecuencia pigmentos biliares regurgitados. **B.** Colestasis intracelular que muestra pigmentos biliares en el citoplasma. **C.** Tapón biliar *(flecha)* que muestra expansión del canalículo biliar por bilis.

Colestasis en la sepsis

La sepsis puede afectar al hígado mediante diversos mecanismos: 1) efectos directos sobre las infecciones bacterianas intrahepáticas (p. ej., formación de abscesos o colangitis bacteriana); 2) isquemia en relación con una hipotensión causada por la sepsis (sobre todo cuando el hígado es cirrótico), o 3) en respuesta a los productos microbianos circulantes. Este último factor posiblemente provoque la colestasis de la sepsis,

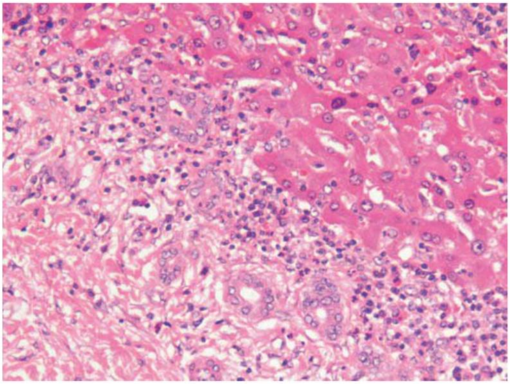


Figura 18-29 Obstrucción aguda de los conductos grandes. Se reconocen un marcado edema del estroma del espacio porta (espacios blancos) y una reacción ductulillar con mezcla de neutrófilos en la superficie de contacto entre el espacio porta y el parénquima hepatocelular.

sobre todo cuando la infección sistémica se debe a microorganismos gramnegativos. La forma más frecuente es la *colestasis canalicular,* con presencia de tapones biliares, principalmente en los canalículos biliares. Esta entidad puede asociarse a activación de las células de Kupffer y una inflamación portal leve, pero la necrosis de hepatocitos es escasa o falta por completo. La *colestasis ductulillar* es más ominosa; se caracteriza por conductos de Hering y conductillos biliares dilatados en la superficie de contacto entre los espacios porta y el parénquima, con tapones biliares evidentes (fig. 18-32). Este cambio, que no es típico de una obstrucción biliar, a pesar de la presencia de bilis en los conductillos biliares grandes y dilatados, a menudo acompaña o incluso precede al desarrollo de un shock séptico.

Hepatolitiasis primaria

La hepatolitiasis es un trastorno que cursa con formación de cálculos intrahepáticos y que provoca brotes repetidos de colangitis ascendente, destrucción inflamatoria progresiva del parénquima hepático y predisposición a la neoplasia

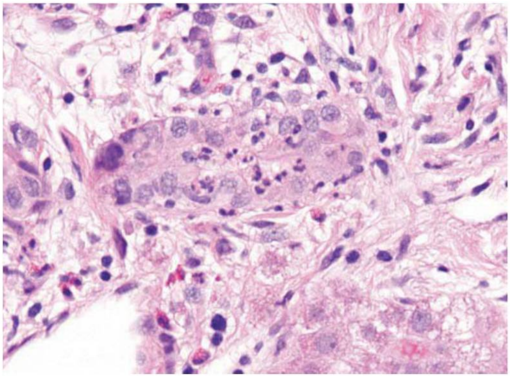


Figura 18-30 Colangitis ascendente. Los individuos con obstrucción de los conductos biliares de gran calibre tienen riesgo de infecciones bacterianas de la bilis que está ectásica en el seno del árbol biliar. Se reconocen neutrófilos dentro del revestimiento epitelial del conducto biliar y en su luz.

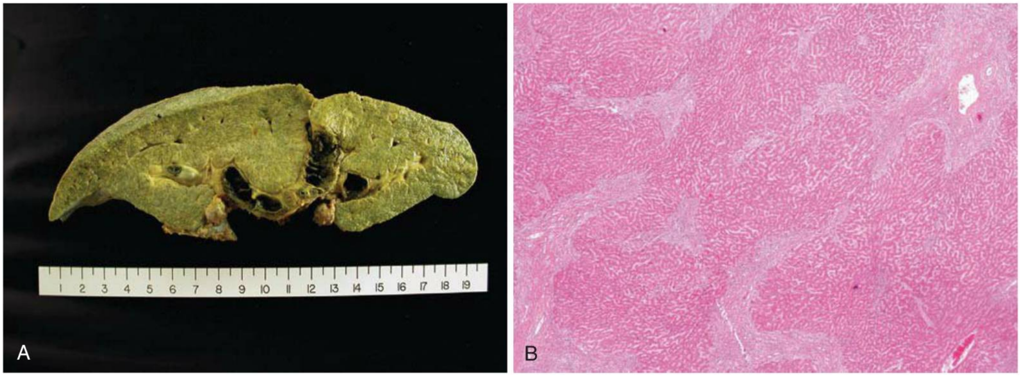


Figura 18-31 Cirrosis biliar. **A.** Corte sagital a través del hígado que muestra la nodularidad (más llamativa en el lado derecho) y la tinción biliar de una cirrosis biliar en estadio terminal. **B.** A diferencia de otras formas de cirrosis, los nódulos de hepatocitos en la cirrosis biliar no suelen ser redondeados sino irregulares, con formas parecidas a las piezas de un puzle.

biliar. La prevalencia de la enfermedad es alta en el este de Asia, pero en otros lugares es infrecuente. Esta enfermedad solía conocerse como *colangitis piógena recidivante,* en alusión a los hallazgos clínicos más frecuentes, o *colangitis oriental,* por su predilección étnica, pero la enfermedad de base es la formación de cálculos, por lo que el nombre actualmente aceptado es *hepatolitiasis.* Existen diferencias regionales en la composición de los cálculos, pero las consecuencias son básicamente las mismas.

MORFOLOGÍA

La hepatolitiasis se caracteriza por **cálculos de bilirrubinato cálcico pigmentado** en el interior de unos conductos biliares intrahepáticos distendidos (fig. 18-33). Los conductos presentan inflamación crónica, fibrosis mural e hiperplasia de las glándulas peribiliares, todo ello sin obstrucción del conducto extrahepático. Puede existir displasia biliar, que puede evolucionar a un colangiocarcinoma infiltrante.

Características clínicas. Los pacientes pueden debutar con episodios repetidos de colangitis, provocada por infecciones secundarias de los conductos implicados y caracterizada por fiebre y dolor abdominal. Dados los brotes repetidos de inflamación, colapso del parénquima y formación de cicatrices, la enfermedad puede debutar con una lesión de tipo masa que se confunde con un tumor maligno; en tal caso la enfermedad se diagnostica en el momento de extirpar dicha masa. Parece que la enfermedad aumenta el riesgo de colangiocarcinoma por mecanismos desconocidos.

Colestasis neonatal

La hiperbilirrubinemia conjugada prolongada en el neonato, llamada colestasis neonatal, afecta aproximadamente a 1 de cada 2.500 nacidos vivos. Dado que la ictericia fisiológica del recién nacido desaparece a los 15 días de vida, los lactantes que siguen ictéricos pasados 14-21 días del parto deberían ser evaluados para descartar una colestasis neonatal. Las principales causas son: 1) colangiopatías, *atresia biliar* primaria (se comenta más adelante), y 2) diversos trastornos que producen una hiperbilirrubinemia conjugada en el neonato, denominados en conjunto *hepatitis neonatal.*

La hepatitis neonatal no es una entidad específica y los trastornos no son necesariamente inflamatorios. De hecho, la identificación de una colestasis neonatal obliga a realizar un

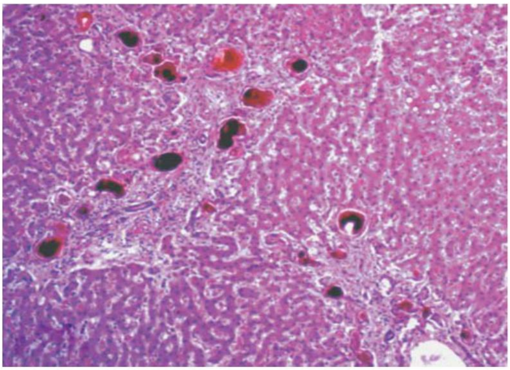


Figura 18-32 Colestasis ductulillar de la sepsis. Grandes concreciones oscuras de bilis con marcada dilatación de los conductos de Hering y los conductillos en la superficie de contacto portoparenquimatosa. (Por cortesía del Dr. Jay Lefkowitch, Columbia University College of Physicians and Surgeons, New York.)



Figura 18-33 Hepatolitiasis. Lóbulo hepático derecho atrófico resecado que muestra hallazgos característicos, como unos conductos biliares marcadamente distorsionados y dilatados que contienen grandes cálculos pigmentarios y extensas áreas de parénquima hepático colapsado. (Por cortesía del Dr. Wilson M.S. Tsui, Caritas Medical Centre, Hong Kong.)

Tabla 18-10 Principales causas de colestasis neonatal

Obstrucción de los conductos biliares
Atresia biliar extrahepática
Infección neonatal
Citomegalovirus Sepsis bacteriana Infección de la vía urinaria Sífilis
Tóxicos
Fármacos Nutrición parenteral
Trastornos genéticos
Tirosinemia Enfermedad de Niemann-Pick Galactosemia Defectos en las vías de síntesis de los ácidos biliares Deficiencia de α_1-antitripsina Fibrosis quística Síndrome de Alagille (escasez de conductos biliares)
Otras
Shock/hipoperfusión Cirrosis infantil de la India Hepatitis neonatal idiopática

estudio detallado para descartar enfermedades metabólicas, tóxicas o infecciosas hepáticas (tabla 18-10). Al mejorar los conocimientos sobre la etiología y perfeccionarse las herramientas diagnósticas, la *hepatitis neonatal idiopática* ha pasado a representar solo el 10-15% de los casos de hepatitis neonatal.

La distinción entre la atresia biliar y la colestasis neonatal no obstructiva es muy importante, dado que el tratamiento definitivo de la atresia biliar necesita una intervención quirúrgica (técnica de Kasai), mientras que la cirugía puede influir de forma negativa en la evolución clínica de los niños con otros trastornos. Por suerte, los datos clínicos permiten establecer la diferencia en aproximadamente el 90% de los casos, sin necesidad de biopsia hepática. En el 10% de los casos, la biopsia hepática puede ser clave para diferenciar la hepatitis neonatal de una colangiopatía identificable. Los lactantes afectados tienen ictericia, orina oscura, heces claras o acólicas y hepatomegalia. Pueden existir grados variables de disfunción sintética hepática, como la hipoprotrombinemia.

MORFOLOGÍA

Las características morfológicas de la hepatitis neonatal (fig. 18-34) incluyen una desorganización del lobulillo con apoptosis y necrosis focal de los hepatocitos. Se observan una **transformación de células gigantes** panlobulillar de los hepatocitos; llamativa colestasis hepatocelular y canalicular; leve infiltración mononuclear de los espacios porta; cambios reactivos en las células de Kupffer, y hematopoyesis extramedular. Este patrón de lesión principalmente parenquimatosa puede entremezclarse de forma imperceptible con un patrón de lesión ductal, con una reacción ductulillar y fibrosis de los espacios porta. En estos casos puede resultar difícil distinguir este cuadro de la atresia obstructiva biliar.

Atresia biliar

La atresia biliar se define como una obstrucción completa o parcial de la luz de la vía biliar extrahepática durante los primeros 3 meses de vida. Este proceso contribuye de forma muy notable a la incidencia de colestasis neonatal, ya que explica un tercio de los casos. Aunque la definición de la enfermedad se basa en la obstrucción biliar extrahepática, la inflamación y la fibrosis progresiva no se limitan siempre a estas áreas, y en algunos pacientes se produce también una pérdida progresiva de los conductos intrahepáticos. La atresia biliar es la causa más frecuente de muerte por hepatopatía en la primera infancia y es la responsable del 50-60% de los trasplantes hepáticos en niños.

Patogenia. Se reconocen dos formas principales de atresia biliar en función del momento en que se cree que sucede la obliteración de la luz. La *forma fetal* explica hasta el 20% de los casos y se suele asociar a otras malformaciones secundarias a un establecimiento ineficaz de la lateralidad en los órganos torácicos y abdominales durante el desarrollo. Entre ellas se incluyen el *situs inversus,* la malrotación de las vísceras abdominales, la interrupción de la vena cava inferior, la poliesplenia y la cardiopatía congénita. La causa posible es un desarrollo intrauterino aberrante de la vía biliar extrahepática.

La *forma perinatal* de atresia biliar es mucho más frecuente, y un árbol biliar desarrollado de forma supuestamente normal se destruye tras el nacimiento. La etiología de la atresia biliar perinatal se desconoce, pero los principales sospechosos son la infección vírica y las reacciones autoinmunitarias. En algunos casos se han implicado los reovirus, los rotavirus y el citomegalovirus. La atresia biliar con malformaciones orgánicas tiene una base genética.

MORFOLOGÍA

Las principales características de la atresia biliar incluyen la **inflamación con estenosis fibrótica de los conductos hepáticos y colédoco;** en algunos individuos, la inflamación periductulillar progresa también hacia los conductos biliares intrahepáticos y produce una destrucción progresiva de la vía biliar intrahepática. En la biopsia hepática se reconocen las características floridas de la obstrucción biliar extrahepática descritas con anterioridad, aproximadamente en dos tercios de los casos. En los demás, la destrucción inflamatoria de los conductos intrahepáticos hace que existan pocos (escasez de conductos), a menudo sin asociación a las reacciones ductulillares, el edema y los neutrófilos típicos de la obstrucción. Cuando la atresia biliar no se reconoce o corrige, aparece una cirrosis a los 3-6 meses del parto.

Existe una notable variabilidad en la anatomía de la atresia biliar. Cuando la enfermedad se limita al colédoco (tipo I) y a los conductos hepáticos derecho y/o izquierdo (tipo II), es susceptible de corrección

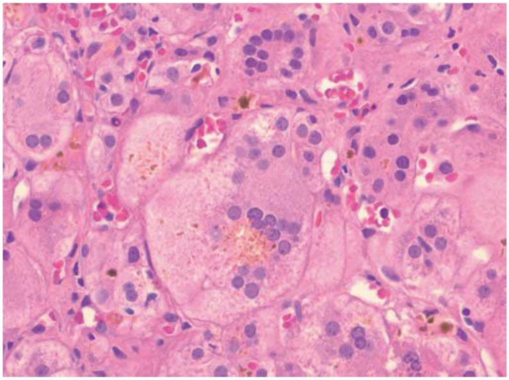


Figura 18-34 Hepatitis neonatal. Obsérvense los hepatocitos gigantes multinucleados.

quirúrgica (técnica de Kasai). Lamentablemente, el 90% de los pacientes tienen una atresia biliar de tipo III, en la que se obstruyen los conductos biliares a nivel de la porta hepática o por encima de esta. Estos casos no se pueden corregir, dado que no existen conductos biliares permeables que puedan ser empleados para las anastomosis quirúrgicas. Además, en la mayor parte de los pacientes inicialmente existen conductos biliares intrahepáticos permeables, que posteriormente se destruyen de forma progresiva.

Características clínicas. Los lactantes con una atresia biliar debutan con una colestasis neonatal, pero tienen un peso normal al nacer y ganan peso con normalidad. Se describe un ligero predominio en mujeres. Inicialmente, las heces normales se convierten en heces acólicas cuando la enfermedad evoluciona. En el momento de la presentación, las concentraciones de bilirrubina sérica oscilan entre 6 y 12 mg/dl, con un incremento solo moderado de las aminotransferasas y la fosfatasa alcalina. El éxito de la resección quirúrgica y de la derivación del árbol biliar está limitado por la colangitis ascendente y/o la progresión intrahepática de la enfermedad. El trasplante hepático sigue siendo la principal opción para salvar a estos jóvenes pacientes. Sin intervención quirúrgica, los pacientes suelen fallecer en los primeros 2 años de vida.

Colangiopatías autoinmunitarias

En esta sección se comentan los dos principales trastornos autoinmunitarios de los conductos biliares intrahepáticos: cirrosis biliar primaria (CBP) y colangitis esclerosante primaria (CEP). La tabla 18-11 compara las características de estos dos trastornos. Hay que recordar que los conductos biliares intrahepáticos se lesionan con frecuencia en el seno de otras hepatopatías, como la hepatitis vírica, las lesiones tóxicas inducidas por fármacos o toxinas y la enfermedad de injerto contra anfitrión tras el trasplante de células madre hematopoyéticas.

Tabla 18-11 Principales características de la cirrosis biliar primaria y la colangitis esclerosante primaria

Parámetro	Cirrosis biliar primaria	Colangitis esclerosante primaria
Edad	Mediana de edad: 50 años (30-70)	Mediana de edad: 30 años
Sexo	90% mujeres	70% hombres
Evolución clínica	Progresiva	Impredecible, pero progresiva
Trastornos asociados	Síndrome de Sjögren (70%) Esclerodermia (5%) Enfermedad tiroidea (20%)	Enfermedad inflamatoria intestinal (70%) Pancreatitis (≤ 25%) Enfermedades fibrosantes idiopáticas (fibrosis retroperitoneal)
Serología	95% AMA positivos 50% ANA positivos 40% ANCA positivos	0-5% AMA positivos (títulos bajos) 6% ANA positivos 65% ANCA positivos
Radiología	Normal	Estenosis y formación de cuentas de rosario en los conductos biliares de gran calibre; amputación de los conductos pequeños
Lesión ductal	Lesiones ductales floridas y pérdida exclusivamente de los conductos pequeños	Destrucción inflamatoria de los conductos intrahepáticos grandes y extrahepáticos; obliteración fibrótica de los conductos intrahepáticos de mediano y pequeño calibre

AMA, anticuerpos antimitocondriales; ANA, anticuerpos antinucleares; ANCA, anticuerpos citoplásmicos antineutrófilos.

Cirrosis biliar primaria (CBP)

La CBP es una enfermedad autoinmunitaria caracterizada por la destrucción inflamatoria no supurativa de los conductos biliares intrahepáticos de pequeño y mediano calibre. Los conductos intrahepáticos grandes y el árbol biliar extrahepático no se ven afectados. La mayoría de los pacientes se diagnostican en estadios precoces de la enfermedad, en los que la cirrosis es una posibilidad lejana. Además, no todos los casos de CBP en fase terminal tienen una cirrosis completa. Por tanto, en muchos pacientes este nombre resulta erróneo, porque, como poco, ocasiona confusión y, en el peor de los casos, lleva a los pacientes a pensar que padecen una enfermedad mortal inminente que necesita un trasplante, cuando ello no es en realidad la norma.

La CBP es una enfermedad de predominio femenino, con una relación 9:1. Aunque se puede presentar entre los 30 y los 70 años de edad, la incidencia máxima se describe entre los 40 y los 50 años. La enfermedad tiene una prevalencia máxima en los países del norte de Europa (Inglaterra y Escocia) y el norte de EE. UU. (Minnesota), donde alcanza incluso los 400 casos por millón. El reciente aumento de la incidencia y la prevalencia, junto con la acumulación geográfica de casos, sugiere que los factores genéticos y ambientales tienen importancia en la patogenia. Los familiares de los pacientes con una CBP corren un riesgo aumentado de sufrir la enfermedad.

Patogenia. Se cree que la CBP es un trastorno autoinmunitario, pero, igual que sucede con otras enfermedades de este tipo, se desconocen los factores que la desencadenan. *Los anticuerpos antimitocondriales son el dato analítico más característico de la CBP.* Reconocen el componente E2 del complejo piruvato deshidrogenasa (PDC-E2). En estos pacientes también existen linfocitos T específicos PDC-E2, lo que apoya todavía más la idea de que se trata de un proceso de mecanismo inmunitario. Otros hallazgos sugestivos de alteraciones en la inmunidad incluyen la expresión aberrante de moléculas del CPH de clase II en las células del epitelio del conducto biliar, acumulación de linfocitos T autorreactivos alrededor de los conductos biliares y anticuerpos frente a otros componentes celulares (proteínas del poro nuclear y proteínas centroméricas, entre otros).

MORFOLOGÍA

Se produce una destrucción activa de los conductos biliares interlobulillares por inflamación linfoplasmocítica, asociada o no a la formación de granulomas *(lesión ductal florida)* (fig. 18-35). Sin embargo, en algunas muestras de biopsia solo se observa ausencia de conductos biliares en los espacios porta. La distribución de la enfermedad es bastante parcheada; es frecuente encontrar un conducto biliar sometido al ataque inmunitario en un nivel de una biopsia, mientras que en los cortes más profundos (a menos de 1 mm del anterior) no se observa afectación. Tras la lesión del conducto se producen reacciones de los conductillos, que contribuyen a su vez a la aparición de una fibrosis con tabiques portoportales (fig. 18-36).

En los pacientes que siguen la evolución clásica hasta una enfermedad en fase terminal, se observa una pérdida cada vez más difusa de conductos, que conduce lentamente a una cirrosis y, en fases finales, provoca una colestasis importante (fig. 18-37). La acumulación de bilis en este tipo de colestasis no es centrolobulillar, a diferencia de la inducida por fármacos o la secundaria a la sepsis, sino periportal/

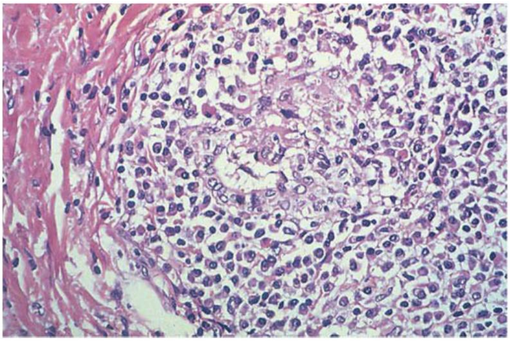


Figura 18-35 Cirrosis biliar primaria. Un espacio porta aparece marcadamente expandido por un infiltrado de linfocitos y células plasmáticas, que rodean a una reacción granulomatosa destructiva centrada en un conducto biliar (la «lesión ductal florida»).

periseptal. Se asocia a una degeneración plumosa con hepatocitos balonizados teñidos de bilis, que a menudo se acompaña de prominentes **cuerpos de Mallory-Denk,** igual que sucede en la obstrucción ductal crónica. Estos hígados terminales tienen una cirrosis establecida y una intensa pigmentación verde, en consonancia con la ictericia del paciente.

Otra alternativa es que los pacientes desarrollen una llamativa hipertensión portal, en lugar de una colestasis grave. En estos casos se observa una nodularidad difusa sin la presencia de tejido cicatricial presente en la cirrosis –una característica llamada hiperplasia nodular regenerativa–. No se comprende bien por qué se produce este fenómeno en una enfermedad que parece principalmente de origen biliar.

En ambos casos, cuando se produce escasa pérdida de hepatocitos e hiperplasia regenerativa, se observa una **notable hepatomegalia,** lo cual distingue este cuadro de los hígados cirróticos retraídos en un estadio terminal de la hepatitis crónica, el alcoholismo y la esteatosis hepática no alcohólica.

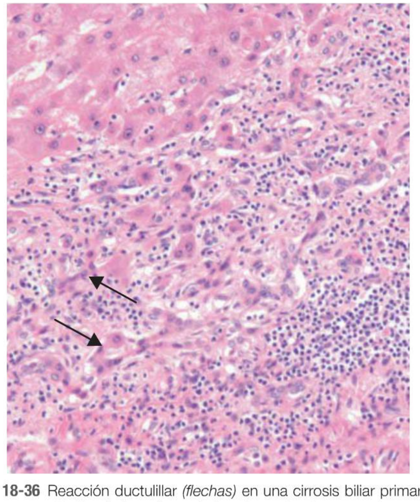


Figura 18-36 Reacción ductulillar *(flechas)* en una cirrosis biliar primaria. En los primeros estadios de la enfermedad, estas estructuras pueden ayudar a mantener el flujo de la bilis más allá de los segmentos destruidos del árbol biliar, pero posteriormente contribuyen a la formación de cicatrices.

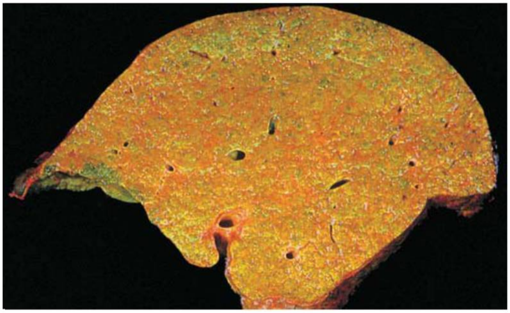


Figura 18-37 Cirrosis biliar primaria. Este corte sagital muestra un aumento de tamaño del hígado, nodularidad indicativa de cirrosis y decoloración verdosa por la colestasis.

Características clínicas. La mayoría de los casos se diagnostican en fase asintomática por un aumento de la fosfatasa alcalina y la γ-glutamiltransferasa sérica. Estos dos parámetros son marcadores de colestasis e indican la necesidad de realizar pruebas hepáticas. Es frecuente la hipercolesterolemia. Los anticuerpos antimitocondriales aparecen en el 90-95% de los pacientes. Son muy característicos de la CBP, aunque en un número pequeño de casos pueden aparecer otros autoanticuerpos. *La enfermedad se confirma con una biopsia hepática, que se considera diagnóstica cuando se identifica una lesión ductal florida.* Cuando aparecen síntomas, lo hacen de forma insidiosa, con fatiga y prurito, y se agravan lentamente con el tiempo.

En un período de dos o más décadas, los pacientes no tratados siguen una de dos evoluciones hacia la enfermedad terminal: una en la que predomina la hiperbilirrubinemia y otra con prominente hipertensión portal. Sin embargo, el tratamiento de la enfermedad en estadios precoces con ácido ursodesoxicólico oral retrasa considerablemente la progresión. El mecanismo de acción es incierto, pero posiblemente se relacione con la capacidad del ursodesoxicolato de entrar en la reserva de ácidos biliares y modificar la composición bioquímica de la bilis.

Al progresar, pueden aparecer características secundarias: hiperpigmentación cutánea, xantelasmas, esteatorrea y osteomalacia y/u osteoporosis en relación con una malabsorción de vitamina D. Los pacientes con una CBP pueden tener también manifestaciones de autoinmunidad a nivel extrahepático, incluidos el complejo de sequedad de boca y ojos (síndrome de Sjögren), esclerosis sistémica, tiroiditis, artritis reumatoide, fenómeno de Raynaud y enfermedad celíaca. El ursodesoxicolato no es eficaz en la enfermedad avanzada, y la mejor forma de tratamiento en estos casos es el trasplante hepático.

Colangitis esclerosante primaria (CEP)

La CEP se caracteriza por inflamación y fibrosis obliterante de los conductos biliares intra- y extrahepáticos con dilatación de los segmentos conservados. El aspecto «arrosariado» característico en las radiografías de la vía biliar intra- y extrahepática se atribuye a estas estenosis y dilataciones irregulares a nivel biliar (fig. 18-38). *Se produce una enfermedad inflamatoria intestinal* (v. capítulo 17), *especialmente colitis ulcerosa, asociada aproximadamente en el 70% de los pacientes con una CEP.* Por el contrario, la prevalencia de CEP en los pacientes con colitis ulcerosa es aproximadamente del 4%. Igual que sucede en la enfermedad inflamatoria intestinal, la CEP suele afectar a pacientes de la tercera a la quinta década de la vida, con predominio en hombres en una proporción 2:1 (v. tabla 18-11).

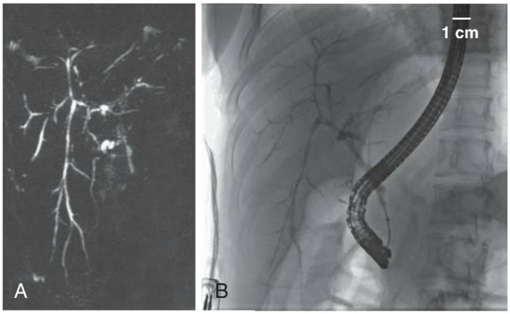


Figura 18-38 Estudios de imagen de un paciente con una colangitis esclerosante primaria. **A.** Colangiografía por resonancia magnética que muestra dilatación focal en algunos conductos biliares (áreas brillantes amplias) con estenosis de otros (adelgazamiento o ausencia). **B.** Colangiografía retrógrada endoscópica del mismo paciente que muestra unas características casi idénticas a las de **A.** Se visualiza el endoscopio, lo que nos orienta sobre la medida. (Por cortesía del Dr. M. Edwyn Harrison, MD, Mayo Clinic, Scottsdale, Ariz.)

Patogenia. Varias características de la CEP sugieren una lesión de mecanismo inmunológicamente mediado en los conductos biliares, aunque es posible que los estímulos ambientales desencadenantes también puedan participar. Los familiares de primer grado de los pacientes con una CEP tienen un riesgo aumentado de desarrollar la enfermedad, lo que sugiere un componente genético. Los linfocitos T en el estroma periductal, la presencia de autoanticuerpos circulantes, la asociación al HLA-B8 y otros antígenos del CPH, y la relación con la colitis ulcerosa sugieren un proceso inmunológico inherente.

Se ha propuesto que los linfocitos T activados en la mucosa lesionada de los pacientes con una colitis ulcerosa migran hacia el hígado, donde reconocen un antígeno que reacciona de forma cruzada con el conducto biliar. Los perfiles de autoanticuerpos en la CEP no son tan característicos como sucede en la CBP, aunque se encuentran anticuerpos citoplásmicos antineutrófilos perinucleares (pANCA) frente a la proteína de la envoltura nuclear aproximadamente en el 65% de los pacientes; sin embargo, se desconoce la relación patógena entre los pANCA y la CEP.

MORFOLOGÍA

Los cambios morfológicos son distintos en los conductos grandes (extrahepáticos e intrahepáticos) y en los conductos intrahepáticos de menor calibre. La **inflamación de los conductos grandes** se parece a la encontrada en la colitis ulcerosa y corresponde a un infiltrado agudo de neutrófilos en el epitelio superpuesto sobre un fondo inflamatorio crónico. En las áreas de inflamación se desarrollan estenosis porque el edema y la inflamación estenosan la luz o por las cicatrices posteriores. Sin embargo, los **conductos más pequeños** suelen tener poca inflamación y presentan una llamativa **fibrosis circunferencial «en capas de cebolla»** alrededor de una luz de los conductos, cada vez más atróficos (fig. 18-39), lo que culmina en su obliteración por una cicatriz en «lápida». Como la posibilidad de obtener muestras de las lesiones de los conductos más pequeños en una biopsia con aguja al azar es mínima, el diagnóstico depende de los estudios radiológicos de los conductos extrahepáticos e intrahepáticos más grandes. Al progresar la enfermedad, el hígado desarrolla una importante colestasis, que culmina en la cirrosis biliar, muy parecida a la que se encuentra en la obstrucción crónica y la cirrosis biliar primaria. Pueden aparecer una neoplasia intraepitelial biliar y un colangiocarcinoma, que en general tiene un pronóstico mortal.

Características clínicas. **Los pacientes asintomáticos pueden ser detectados meramente por una elevación persistente de la fosfatasa alcalina sérica; ello ocurre sobre todo en pacientes con colitis ulcerosa que se someten periódicamente a pruebas de cribado.** En otros casos presentan fatiga progresiva, prurito e ictericia. La aparición de brotes agudos de colangitis ascendente puede indicar también el desarrollo de una CEP. La enfermedad evoluciona lentamente en unos 5 a 17 años, y los pacientes con afectación grave sufren los síntomas habituales de una hepatopatía colestásica crónica, como la esteatorrea. Aproximadamente el 25% de los pacientes presentan colelitiasis en los conductos dilatados. El riesgo anual de desarrollar un colangiocarcinoma oscila entre el 0,6 y el 1,5%, con un riesgo a lo largo de la vida del 20%.

También pueden encontrarse pancreatitis crónica y colecistitis crónica por afectación de los conductos pancreáticos. Recientemente se ha reconocido un tipo definido de colangitis esclerosante, con aumento de las concentraciones de IgG4 asociada a pancreatitis autoinmunitaria. No se dispone de un tratamiento médico específico para la CEP. Se ha empleado colestiramina para el prurito, y se puede realizar una dilatación endoscópica con esfinterotomía o colocación de endoprótesis para aliviar los síntomas. Todavía no se ha demostrado la eficacia del ácido ursodesoxicólico. El trasplante hepático es el tratamiento definitivo para los pacientes con una hepatopatía terminal.

CONCEPTOS CLAVE

Enfermedades colestásicas

- Se produce **colestasis** en los trastornos del flujo biliar, que provoca una acumulación de pigmento biliar en el parénquima hepático. Las causas incluyen la obstrucción mecánica o inflamatoria o la destrucción de los conductos biliares o los defectos metabólicos en la secreción de bilis por los hepatocitos.
- La **obstrucción de los conductos biliares de gran calibre** se suele asociar a cálculos y a tumores malignos con afectación de la cabeza del páncreas. La obstrucción crónica puede provocar una cirrosis. Puede desarrollarse una colangitis ascendente.
- La **colestasis en la sepsis** puede deberse a los efectos directos de la infección bacteriana intrahepática, la isquemia secundaria a la hipotensión provocada por la sepsis o en respuesta a los productos microbianos circulantes.
- La **hepatolitiasis primaria** es un trastorno con formación de cálculos *intrahepáticos*, que suele aparecer en el este de Asia con mayor frecuencia y que cursa con brotes repetidos de colangitis ascendente y destrucción inflamatoria del parénquima. Predispone al colangiocarcinoma.

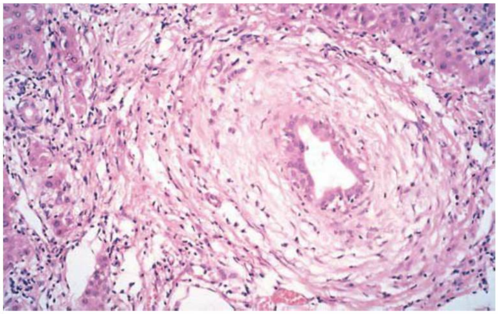


Figura 18-39 Colangitis esclerosante primaria. Un conducto biliar degenerativo está atrapado en una cicatriz concéntrica densa «en capas de cebolla».

- La **colestasis neonatal** no es una entidad específica; se asocia a diversas colangiopatías, como la *atresia biliar* primaria y diversos trastornos hereditarios o adquiridos causados por una hiperbilirrubinemia conjugada en neonatos, que se denomina de forma colectiva *hepatitis neonatal*.
- La **cirrosis biliar primaria** es una enfermedad autoinmunitaria caracterizada por la destrucción inflamatoria progresiva y con frecuencia granulomatosa de los conductos biliares intrahepáticos de tamaño pequeño o mediano.
  - La cirrosis biliar primaria afecta fundamentalmente a mujeres de mediana edad; se asocia a autoanticuerpos (especialmente AMA) y a otros trastornos autoinmunitarios, como el síndrome de Sjögren o la tiroiditis de Hashimoto.
- La **colangitis esclerosante primaria** es una enfermedad autoinmunitaria con destrucción inflamatoria y esclerosante progresiva de los conductos biliares de todos los calibres, intra- y extrahepáticos; el diagnóstico no se establece mediante biopsia, sino con las pruebas radiológicas del árbol biliar. Afecta con mayor frecuencia a hombres jóvenes y se asocia estrechamente a la enfermedad inflamatoria intestinal, sobre todo a la colitis ulcerosa.

Anomalías estructurales del árbol biliar

Quiste de colédoco

Los quistes de colédoco son dilataciones congénitas del colédoco. Aparecen con mayor frecuencia en los niños menores de 10 años y se manifiestan en forma de ictericia y/o dolor abdominal de repetición, síntomas típicos de un cólico biliar. Aproximadamente el 20% de los casos solo desarrollan síntomas en la edad adulta. En algunos casos, los quistes del colédoco se asocian a una dilatación quística del árbol biliar intrahepático (enfermedad de Caroli, comentada más adelante). La relación mujer:hombre está entre 3:1 y 4:1. Estos quistes poco frecuentes pueden adoptar la forma de dilataciones segmentarias o cilíndricas del conducto colédoco, divertículos de los conductos extrahepáticos o coledococeles, que son lesiones quísticas que protruyen hacia la luz duodenal. Los quistes del colédoco predisponen a la formación de cálculos, la estenosis, la pancreatitis y las complicaciones obstructivas biliares en el hígado. En los pacientes mayores está aumentado el riesgo de carcinoma de los conductos biliares.

Enfermedad fibropoliquística

La enfermedad fibropoliquística del hígado es un grupo heterogéneo de lesiones, cuya principal alteración es una malformación congénita del árbol biliar. Las lesiones pueden encontrarse de forma incidental durante los estudios radiológicos, la cirugía o la autopsia. Las formas más graves de enfermedad fibropoliquística pueden manifestarse como hepatoesplenomegalia o hipertensión portal en ausencia de disfunción hepática a finales de la infancia o en la adolescencia. Pueden encontrarse tres tipos de hallazgos patológicos, en ocasiones solapados:

- Los *complejos de von Meyenburg* son hamartomas pequeños de los conductos biliares (fig. 18-40). Es frecuente encontrar algunos complejos de von Meyenburg en individuos por lo demás normales. Cuando son difusos, indican una enfermedad fibropoliquística de base, que reviste mayor importancia clínica.

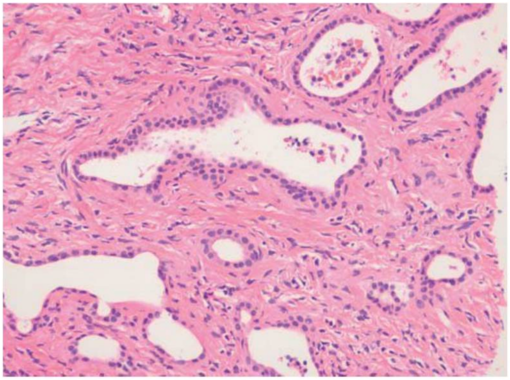


Figura 18-40 Complejo de von Meyenburg. Este hamartoma de conductos biliares siempre se asocia a los espacios porta. Obsérvense la forma irregular y la dilatación de los conductos biliares.

- *Quistes biliares intra- o extrahepáticos solitarios o múltiples.* Cuando aparecen aislados, pueden provocar síntomas debido a una colangitis ascendente y se llaman *enfermedad de Caroli.* Cuando aparecen quistes biliares además de una fibrosis hepática congénita, se emplea el término *síndrome de Caroli* (fig. 18-41). Los conductos pueden mostrar una dilatación quística, pero también existen quistes auténticos, que pueden corresponder a quistes intrahepáticos o del colédoco, según se ha descrito anteriormente.
- En la *fibrosis hepática congénita* los espacios porta aparecen ensanchados por la presencia de bandas anchas e irregulares de tejido colágeno, que forman tabiques que dividen el hígado en islotes irregulares. Aparecen un número variable de conductos biliares de forma anómala en el seno del tejido fibroso, aunque están en continuidad con el árbol biliar (fig. 18-42). Los individuos con una fibrosis hepática congénita no son verdaderos cirróticos, a pesar de las cicatrices serpiginosas que separan el parénquima hepático, pero tienen que afrontar las complicaciones derivadas de la hipertensión portal, sobre todo las varices sangrantes.



Figura 18-41 Fibrosis hepática congénita con múltiples quistes biliares.

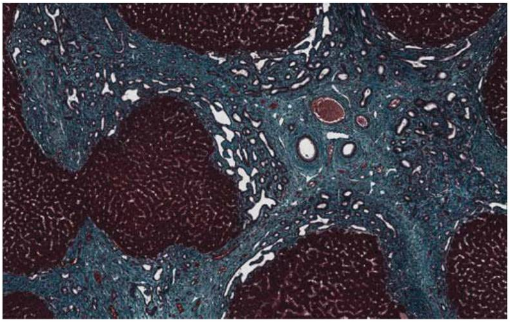


Figura 18-42 Fibrosis hepática congénita. Se reconocen amplias bandas de estroma que atraviesan este hígado, afectado por una variante de enfermedad fibropoliquística. Obsérvense los restos dilatados de las láminas ductales siguiendo los márgenes del estroma. El parénquima interpuesto está constituido por un parénquima relativamente normal. (Tinción tricrómica de Masson.)

Todas estas lesiones se relacionan con un desarrollo anómalo del árbol biliar, y representan *malformaciones de las láminas ductales* asociadas a la persistencia de las láminas ductales periportales del desarrollo fetal. El calibre de los espacios porta afectados determina el tamaño, la morfología y la distribución de las lesiones. La hepatopatía fibropoliquística suele asociarse a una poliquistosis renal autosómica recesiva. El gen implicado codifica una proteína llamada policistina, que se expresa en el riñón y el hígado fetal (v. capítulo 20). Los pacientes con una hepatopatía fibropoliquística tienen un mayor riesgo de colangiocarcinoma.

Trastornos circulatorios

Dado el enorme flujo de sangre a través del hígado, no resulta sorprendente que los trastornos circulatorios tengan una notable repercusión sobre el hígado. Sin embargo, en la mayor parte de los casos no aparecen alteraciones con repercusión clínica de la función hepática, aunque la morfología puede verse afectada de forma sorprendente. Es posible clasificar este grupo de trastornos en función de si se altera el flujo de sangre que va hacia el hígado, que lo atraviesa o que lo abandona (fig. 18-43).

Trastornos de la circulación hacia el hígado

Compromiso de la arteria hepática

Los infartos hepáticos son poco frecuentes gracias al aporte vascular doble del hígado. A pesar de todo, la trombosis o la compresión de una rama intrahepática de la arteria hepática por una embolia (fig. 18-44), neoplasia, panarteritis nudosa (v. capítulo 11) o sepsis puede provocar un infarto localizado, que puede ser pálido y anémico o hemorrágico cuando se produce la sufusión de sangre portal. La interrupción de la arteria hepática principal no siempre ocasiona una necrosis isquémica del órgano, sobre todo cuando el hígado es normal. El flujo arterial retrógrado a través de los vasos accesorios suele resultar suficiente para mantener el parénquima hepático, cuando se suma al riego venoso portal. La excepción es la trombosis de la arteria hepática en el hígado trasplantado, que suele producir un infarto de los conductos principales del árbol biliar, dado que su flujo de sangre es totalmente arterial.

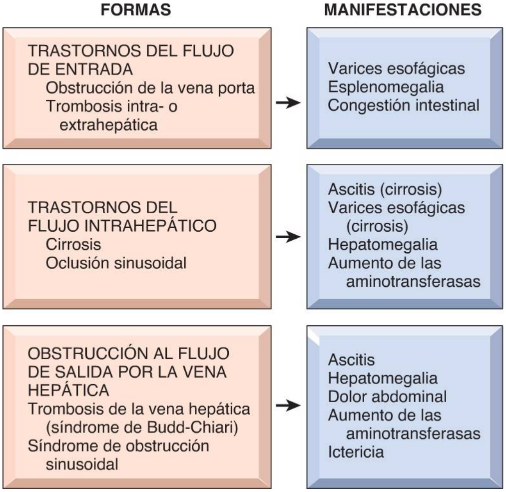


Figura 18-43 Formas y manifestaciones clínicas de los trastornos circulatorios hepáticos.

Obstrucción y trombosis de la vena porta

El bloqueo de la vena porta extrahepática puede ser insidioso y tolerarse bien o tener una evolución catastrófica con riesgo de muerte; la mayor parte de los casos tienen un comportamiento intermedio. La enfermedad oclusiva de la vena porta o sus radículas principales produce típicamente dolor abdominal y, en la mayor parte de los casos, también otras manifestaciones de la hipertensión portal, principalmente varices esofágicas con tendencia a la rotura. La ascitis no es frecuente (porque el bloqueo es presinusoidal), pero si aparece suele ser masiva e intratable.

La *obstrucción de la vena porta extrahepática* puede ser idiopática (un tercio de los casos aproximadamente) o deberse a los siguientes procesos:

- Oclusión subclínica de la vena porta por una sepsis umbilical neonatal o un cateterismo de la vena umbilical, que debuta con una hemorragia por varices y ascitis años después.

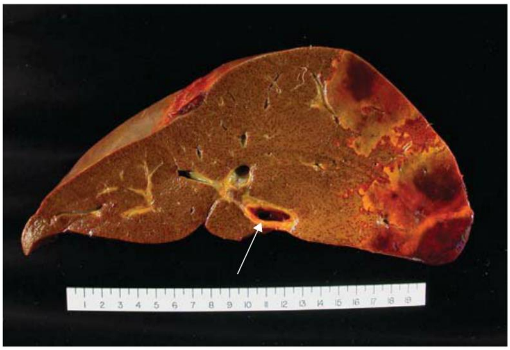


Figura 18-44 Infarto hepático. Un trombo está alojado en una rama periférica de la arteria hepática *(flecha)* y comprime la vena porta adyacente; el tejido hepático distal es pálido y tiene un borde hemorrágico.

- Sepsis intraabdominal, causada por una diverticulitis o una apendicitis aguda, que conduce a una pieloflebitis en la circulación esplácnica.
- Trastornos hereditarios o adquiridos con hipercoagulabilidad, incluidos los asociados a síndromes mieloproliferativos, como la policitemia vera (v. capítulo 13).
- Traumatismos, quirúrgicos o de otro tipo.
- Pancreatitis y cáncer de páncreas, que inician una trombosis de la vena esplénica que se propaga a la vena porta.
- Infiltración de la vena porta por un hepatocarcinoma.
- Cirrosis, que se asocia a trombosis de la vena porta, aproximadamente en el 25% de los pacientes. Muchos de ellos tienen un genotipo de trombofilia subyacente.

Las radículas de la vena porta intrahepática pueden obstruirse por una trombosis aguda. La trombosis no causa un infarto isquémico, sino que provoca un área bien delimitada de decoloración pardo-azulada, denominada *infarto de Zahn.* No se identifica necrosis, sino solo marcada atrofia hepatocelular y notable estasis en los sinusoides distendidos.

Entre las *enfermedades de las ramas pequeñas de la vena porta* hay diversos cuadros distintos a nivel patogénico, caracterizados por una hipertensión portal no cirrótica con fibrosis portal y obliteración de las ramas pequeñas de la vena porta. *La causa más frecuente de obstrucción de las ramas pequeñas de la vena porta es la esquistosomiasis;* los huevos de los parásitos quedan alojados en las ramas pequeñas de la vena porta, obstruyéndolas. Las demás enfermedades de este grupo se denominan de forma colectiva *venopatía portal obliterante,* aunque las diferencias clínicas y geográficas sugieren varias enfermedades relacionadas pero independientes. En la India se ha descrito que la fibrosis portal no cirrótica es responsable aproximadamente del 23% de los casos de hipertensión portal, pero la incidencia parece estar disminuyendo. Los pacientes suelen acudir a la consulta por una hemorragia digestiva alta. En el este de Asia, sobre todo en Japón, la enfermedad predomina en mujeres y los pacientes consultan por una esplenomegalia, que se asocia a menudo a enfermedades reumatológicas. La enfermedad se describe en pacientes con infección por el VIH tanto no tratada como tratada con antirretrovíricos; en estos últimos puede representar una complicación del tratamiento. Puede ser necesario el trasplante hepático para evitar las secuelas mortales de la hipertensión portal en todas estas formas.

Trastornos del flujo a través del hígado

La causa intrahepática más frecuente de la obstrucción del flujo de sangre es la cirrosis, como se ha comentado anteriormente. Además, la oclusión física de los sinusoides se describe en un pequeño grupo de enfermedades: *drepanocitosis* (fig. 18-45), *coagulación intravascular diseminada, eclampsia* (se comenta más adelante) y *tumores metastásicos* intrasinusoidales difusos. En todos estos procesos la obstrucción del flujo de sangre puede ocasionar una necrosis masiva de hepatocitos y una insuficiencia hepática aguda.

La *peliosis hepática* es una forma peculiar de dilatación sinusoidal que aparece en cualquier proceso en el cual se dificulte el flujo de salida de la sangre hepática. El hígado contiene espacios quísticos llenos de sangre, que pueden estar revestidos o no por células endoteliales sinusoidales. Se ignora la patogenia de la peliosis hepática. Se han identificado especies de *Bartonella* en las células endoteliales sinusoidales en la peliosis asociada al sida, pero la peliosis se observa también en el cáncer, la tuberculosis y la inmunodeficiencia postrasplante. En ocasiones, la administración de hormonas sexuales (p. ej., esteroides anabolizantes, anticonceptivos orales, danazol) también puede producir una peliosis. Aunque en general no aparecen signos clínicos, puede producirse una hemorragia intraabdominal con riesgo para la vida o una insuficiencia hepática. Las lesiones suelen desaparecer cuando se corrigen las causas de base.

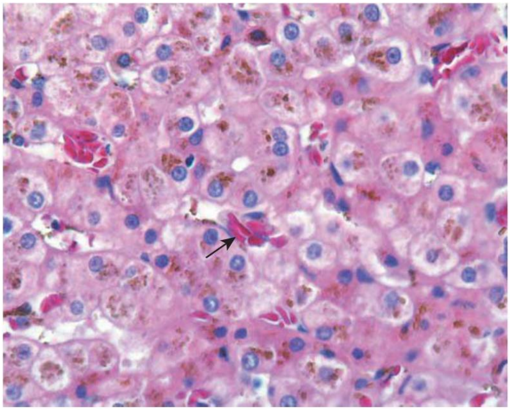


Figura 18-45 Crisis drepanocítica en el hígado. Esta microfotografía muestra varios sinusoides que contienen eritrocitos «falciformes» *(flecha).*

Obstrucción al flujo de salida venoso hepático

Trombosis de la vena suprahepática

La obstrucción de dos o más venas hepáticas principales produce un aumento de tamaño del hígado, con dolor y ascitis, en un cuadro denominado síndrome de Budd-Chiari. La obstrucción de una única vena suprahepática principal por una trombosis no produce clínica. Las lesiones hepáticas son consecuencia del aumento de la presión de la sangre intrahepática. La trombosis de la vena suprahepática se asocia a síndromes mieloproliferativos, como la policitemia vera (v. capítulo 13), trastornos hereditarios de la coagulación (v. capítulo 4), síndrome por anticuerpos frente a los fosfolípidos, hemoglobinuria paroxística nocturna (v. capítulo 14) y tumores malignos intraabdominales, sobre todo el hepatocarcinoma. Durante el embarazo o cuando se administran anticonceptivos orales, se debe a la interacción con un trastorno trombógeno de base.

MORFOLOGÍA

En el síndrome de Budd-Chiari, el hígado está edematoso, con un color rojo-púrpura, y tiene una cápsula tensa (fig. 18-46). Pueden existir áreas diferenciadas de colapso hemorrágico que alternan con áreas de parénquima conservado o en regeneración, y los patrones dependen de si se obstruyen las venas suprahepáticas de gran o pequeño calibre. A nivel microscópico, el parénquima hepático afectado muestra congestión y necrosis centrolobulillar graves. Se desarrolla una fibrosis centrolobulillar en los casos con una trombosis de desarrollo más lento. Las venas principales pueden contener trombos recientes totalmente oclusivos, mostrar una oclusión subtotal o, en los casos crónicos, trombos adyacentes organizados.

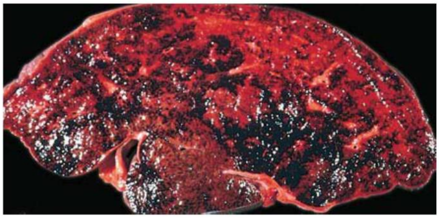


Figura 18-46 Síndrome de Budd-Chiari. La trombosis de las venas hepáticas principales ha provocado una necrosis hemorrágica del hígado.

La mortalidad de la trombosis aguda de la vena suprahepática sin tratamiento es elevada. La creación quirúrgica urgente de una derivación venosa portosistémica permite el flujo inverso a través de la vena porta y mejora el pronóstico. La forma crónica es mucho menos mortal, y más de dos tercios de los pacientes siguen vivos a los 5 años.

Síndrome de obstrucción sinusoidal

Descrito originalmente en pacientes jamaicanos bebedores de una infusión que contiene el alcaloide pirrolicidina y llamado previamente *enfermedad venooclusiva,* en la actualidad la enfermedad se denomina *síndrome de obstrucción sinusoidal.* Aparece de forma principal en dos situaciones: 1) tras el trasplante de células madre hematopoyéticas alogénico, en general durante las primeras 3 semanas, y 2) en pacientes oncológicos tratados con quimioterapia. La mortalidad puede superar el 30%.

Patogenia. **El síndrome de obstrucción sinusoidal aparece por una lesión tóxica del endotelio del sinusoide.** El endotelio dañado y descamado obstruye el flujo de sangre sinusoidal. Los eritrocitos entran en el espacio de Disse con la consiguiente necrosis de los hepatocitos perivenulares y la acumulación en sentido distal de restos celulares en la vena hepática terminal.

MORFOLOGÍA

El síndrome de obstrucción sinusoidal se caracteriza por una obliteración de las vénulas hepáticas terminales por edema subendotelial y depósito de colágeno. En la enfermedad aguda se observa congestión centrolobulillar, necrosis hepatocelular y acumulación de macrófagos cargados de hemosiderina. Al progresar la enfermedad, es fácil identificar la obliteración de la luz de la vénula con tinciones especiales para el tejido conjuntivo (fig. 18-47). En el síndrome de obstrucción sinusoidal crónico o cicatrizado, después puede producirse una obliteración fibrosa de la vénula.

Aunque la histología es la prueba de referencia para el diagnóstico, en una situación típica es frecuente establecer el diagnóstico clínico (hepatomegalia dolorosa, ascitis, aumento de peso e ictericia) por el elevado riesgo que se asocia a la biopsia hepática. Los resultados iniciales sugieren que el tratamiento con anticoagulantes y ursodesoxicolato puede reducir la incidencia y la gravedad del síndrome de obstrucción sinusoidal en los pacientes sometidos a un trasplante de células madre hematopoyéticas.

Congestión pasiva y necrosis centrolobulillar

Estas manifestaciones hepáticas de compromiso circulatorio sistémico –congestión pasiva y necrosis centrolobulillar– se abordan de forma conjunta porque se trata de un continuo morfológico. Es frecuente encontrar estos cambios en la autopsia, porque en prácticamente todas las muertes no traumáticas existe un elemento de insuficiencia circulatoria preterminal. Los componentes de insuficiencia cardíaca derecha e izquierda pueden contribuir a estas lesiones de forma variable en las distintas situaciones clínicas y en las diferentes variantes de cardiopatía subyacente posibles.

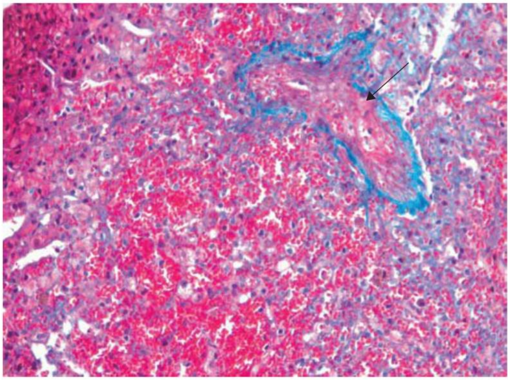


Figura 18-47 Síndrome de obstrucción sinusoidal. La tinción del colágeno muestra una marcada congestión sinusoidal con atrofia y pérdida de hepatocitos y presencia de un trombo en vías de organización dentro de la luz venosa *(flecha).* (Tinción tricrómica de Masson.)

MORFOLOGÍA

La descompensación cardíaca derecha produce una congestión pasiva del hígado. Este aparece ligeramente aumentado de tamaño, tenso y cianótico, con extremos redondeados. A nivel microscópico se observa **congestión de los sinusoides centrolobulillares.** Con el tiempo, los hepatocitos centrolobulillares se atrofian y esto conduce a una marcada atenuación de las trabéculas de hepatocitos. La insuficiencia cardíaca izquierda o el shock pueden producir una hipoperfusión hepática con hipoxia, que causa una necrosis coagulativa de tipo isquémico en los hepatocitos de la región central del lobulillo (necrosis centrolobulillar). En la mayor parte de los casos, la única evidencia clínica de necrosis centrolobulillar o sus variantes es el aumento transitorio de las aminotransferasas séricas, aunque la lesión parenquimatosa puede ser suficiente para inducir una ictericia de leve a moderada.

La combinación de hipoperfusión y congestión retrógrada actúa de forma sinérgica para ocasionar una necrosis hemorrágica centrolobulillar. El hígado adquiere un aspecto moteado y abigarrado, debido a la presencia de hemorragia y necrosis en las regiones centrolobulillares (fig. 18-48*A*). Se conoce como **hígado en nuez moscada** por su parecido a la superficie de corte de una nuez moscada.

El estudio histológico muestra una clara separación entre los hepatocitos periportales viables y los pericentrales necróticos o atróficos, con sufusión de sangre a través de la región centrolobulillar (fig. 18-48*B*). En casos poco frecuentes que sufren una insuficiencia cardíaca congestiva crónica mantenida grave se desarrolla una **esclerosis cardíaca** con fibrosis centrolobulillar, que en ocasiones presenta tabiques fibrosos centro-centrales.

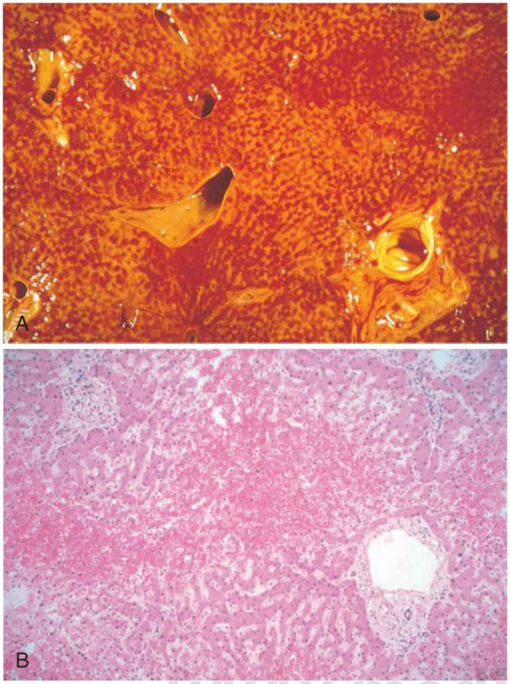


Figura 18-48 Congestión aguda pasiva («hígado en nuez moscada»). **A.** La superficie de corte hepática tiene un aspecto moteado y rojizo, que representa congestión y hemorragia en las regiones centrolobulillares del parénquima. **B.** El estudio histológico muestra una sufusión de eritrocitos en la región centrolobulillar y no resulta fácil visualizar los hepatocitos atróficos. Los espacios porta y el parénquima periportal están intactos.

CONCEPTOS CLAVE

Trastornos circulatorios

- Los trastornos circulatorios del hígado pueden deberse a alteraciones del flujo de entrada de sangre, a defectos en el flujo intrahepático y a la obstrucción del flujo de salida.
- La obstrucción de la vena porta por una trombosis intra- o extrahepática puede ocasionar hipertensión portal, varices esofágicas y ascitis.
- La causa más frecuente de trastornos del flujo de sangre intrahepática es la cirrosis.
- Las obstrucciones del flujo de salida incluyen la trombosis de la vena suprahepática (síndrome de Budd-Chiari) y el síndrome de obstrucción sinusoidal, antes llamado enfermedad venooclusiva.

Complicaciones hepáticas del trasplante de órganos y de células madre hematopoyéticas

El uso del trasplante por trastornos de la médula ósea, renales, hepáticos o de otros órganos ha generado un grupo de complicaciones hepáticas de difícil manejo. Aunque es evidente que la situación clínica es distinta en cada población de pacientes, según la enfermedad de base y el órgano trasplantado, todos estos procesos comparten las lesiones hepáticas de mecanismo tóxico o inmunológico, las infecciones oportunistas en los anfitriones inmunodeprimidos, la recidiva de la enfermedad y los síndromes linfoproliferativos postrasplante.

Enfermedad de injerto contra anfitrión y rechazo del injerto hepático

El hígado tiene el dudoso honor de poder sufrir ataques por los mecanismos de injerto contra anfitrión y de anfitrión contra injerto en los pacientes trasplantados de médula ósea y de hígado, respectivamente. Estos procesos se analizan de forma detallada en el capítulo 6. Los trasplantes de hígado son tolerados relativamente bien por parte de los receptores en comparación con los demás órganos sólidos. Sin embargo, a pesar de ello, existen características morfológicas peculiares del ataque inmunológico tras el trasplante que deben ser comentadas.

MORFOLOGÍA

Las lesiones hepáticas tras el trasplante de células madre hematopoyéticas son consecuencia de una **enfermedad de injerto contra anfitrión** aguda o crónica. En la forma aguda de esta enfermedad, que se produce a los 10-50 días del trasplante de células madre hematopoyéticas, los linfocitos del donante atacan a las células epiteliales del hígado. Este ataque provoca necrosis de los hepatocitos y de las células epiteliales del conducto biliar con inflamación del parénquima y los espacios porta. En la enfermedad de injerto contra anfitrión hepática crónica (que suele aparecer más de 100 días después del trasplante) se producen inflamación del espacio porta, destrucción selectiva del conducto biliar y, al final, fibrosis. Las radículas de la vena porta y la vena hepática pueden sufrir endotelitis, con presencia de linfocitos subendoteliales, que separan el endotelio de la membrana basal. Puede encontrarse colestasis en la enfermedad de injerto contra anfitrión tanto aguda como crónica.

En los **hígados trasplantados, el rechazo agudo (celular)** se caracteriza por un infiltrado inflamatorio mixto del espacio porta con lesión asociada del conducto biliar y endotelitis (fig. 18-49). En el **rechazo crónico** aparece una arteriopatía obliterante de las arterias de pequeño y gran calibre, que da origen a cambios isquémicos en el parénquima hepático. Estos incluyen destrucción de los conductos biliares, tanto por un ataque inmunológico como por la interrupción del flujo de sangre; el **síndrome de los conductos biliares evanescentes** que se produce suele obligar a retrasplantar al paciente.

Hepatopatías asociadas al embarazo

Las mujeres con una hepatopatía crónica pueden sufrir daño hepático durante el embarazo, pero también puede aparecer una hepatopatía durante el embarazo en mujeres que previamente no la sufrían. Se encuentran alteraciones de las pruebas de función hepática en un 3-5% de los embarazos. Las hepatitis víricas (VHA, VHB, VHC o VHB + VHD) son la causa más frecuente de ictericia durante el embarazo. Aunque estas mujeres deben ser sometidas a un cuidadoso manejo clínico, el embarazo no modifica de forma específica la evolución de su hepatopatía. La única excepción es la infección por el VHE, que por motivos desconocidos tiene una evolución más grave en las embarazadas, con una mortalidad próxima al 20%.

En un subgrupo muy pequeño de mujeres embarazadas (0,1%) se desarrollan complicaciones hepáticas que se pueden

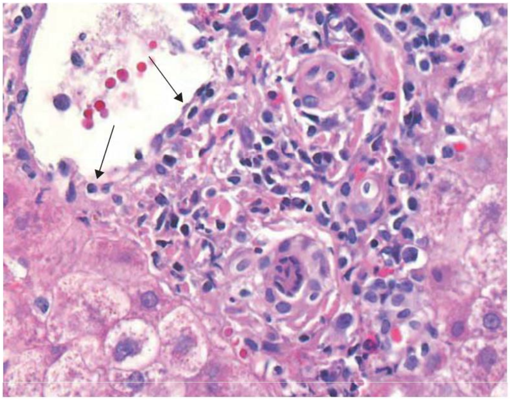


Figura 18-49 Hígado trasplantado con un rechazo celular agudo. Obsérvense el infiltrado inflamatorio mixto, que incluye eosinófilos en los espacios porta, las lesiones del conducto biliar y la endotelitis. Las flechas indican linfocitos subendoteliales.

atribuir de forma directa al embarazo. Entre estos trastornos destacan la preeclampsia y la eclampsia, el hígado graso agudo del embarazo y la colestasis intrahepática del embarazo. En los casos extremos, la eclampsia y el hígado graso agudo del embarazo pueden ocasionar la muerte.

Preeclampsia y eclampsia

La *preeclampsia* aparece en el 3-5% de todos los embarazos y se caracteriza por hipertensión, proteinuria, edema periférico y trastornos de la coagulación (v. capítulo 22). Cuando la paciente desarrolla hiperreflexia y convulsiones, el proceso se llama *eclampsia* y puede causar la muerte. Otra opción es que una hepatopatía subclínica sea la principal manifestación de una preeclampsia, como parte de un síndrome de *h*emólisis, *el*evación de las enzimas hepáticas y trombocitopenia (del inglés l*ow* p*latelets*), que recibe el nombre de *síndrome HELLP*, por sus siglas en inglés.

MORFOLOGÍA

En la preeclampsia, los sinusoides periportales contienen depósitos de fibrina asociados a hemorragia en el espacio de Disse, lo que se traduce en una necrosis coagulativa hepatocelular periportal. La sangre sometida a presión puede confluir y expandirse para formar un hematoma hepático; la disección de la sangre por debajo de la cápsula de Glisson puede ocasionar una rotura hepática catastrófica en la eclampsia (fig. 18-50). Las pacientes con afectación hepática en la preeclampsia pueden presentar un incremento de modesto a importante de las aminotransferasas séricas y una elevación leve de la bilirrubina sérica. Una disfunción hepática de magnitud suficiente como para producir una coagulopatía indica una enfermedad mucho más evolucionada y que puede resultar mortal. Los casos leves pueden ser tratados de forma conservadora, pero en los casos graves es preciso interrumpir el embarazo. Las mujeres que sobreviven a una preeclampsia leve o grave se recuperan sin secuelas.

Hígado graso agudo del embarazo

El hígado graso agudo del embarazo cursa con un espectro de trastornos, que van desde una disfunción hepática subclínica o modesta (que se manifiesta con un aumento de las concentraciones de aminotransferasas séricas) hasta la insuficiencia hepática, el coma y la muerte. Es una enfermedad poco frecuente que aparece en 1 de cada 13.000 partos. Las mujeres afectadas presentan los síntomas de inicio durante la última mitad del embarazo, en general en el tercer trimestre. Los síntomas se deben a una insuficiencia hepática incipiente; entre ellos están la hemorragia, las náuseas, los vómitos, la ictericia y el coma. En el 20-40% de los casos los síntomas de presentación pueden corresponder a una preeclampsia coexistente.

MORFOLOGÍA

El diagnóstico del hígado graso agudo del embarazo se basa en la identificación, en la biopsia, de la característica esteatosis microvesicular difusa de los hepatocitos. En los casos graves puede encontrarse una desorganización del lobulillo, con pérdida de hepatocitos, colapso de la reticulina e inflamación del espacio porta, lo que dificulta el diagnóstico diferencial con la hepatitis vírica.

Aunque este proceso suele tener una evolución poco grave, las mujeres con un hígado graso agudo del embarazo pueden evolucionar en pocos días a una insuficiencia hepática y morir. El principal tratamiento es la interrupción del embarazo. La patogenia de la enfermedad se desconoce, aunque se ha implicado una disfunción mitocondrial. En un subgrupo de pacientes, tanto la madre como el padre son portadores de una deficiencia heterocigótica de la 3-hidroxiacil-coenzima A (CoA) deshidrogenasa de cadena larga. Los fetos homocigóticos evolucionan bien durante el embarazo, pero pueden producir enfermedad metabólica en la madre, porque los metabolitos 3-hidroxiacil elaborados por el feto o la placenta entran en la circulación materna y provocan toxicidad hepática. Se trata de un caso poco frecuente de enfermedad metabólica de la madre causada por el feto.

Colestasis intrahepática del embarazo

La aparición de prurito en el tercer trimestre, seguida en algunos casos (10-25%) por un oscurecimiento de la orina y, en ocasiones, heces acólicas e ictericia, indica el desarrollo de este enigmático síndrome. La bilirrubina sérica (sobre todo la conjugada) no suele superar 5 mg/dl; la fosfatasa alcalina puede estar levemente elevada. Las concentraciones de sales biliares



Figura 18-50 Eclampsia. Hematoma subcapsular que diseca por debajo de la cápsula de Glisson en un caso mortal. (Por cortesía del Dr. Brian Blackbourne, Office of the Medical Examiner, San Diego, Calif.)

están muy aumentadas. Parece que las alteraciones hormonales del embarazo se combinan con defectos biliares en la secreción de sales biliares o en los metabolitos de la progesterona sulfatada para dar origen a una colestasis. Aunque en general este proceso es benigno, la incidencia de sufrimiento fetal, muertes al nacimiento y prematuridad está ligeramente aumentada. Quizás el aspecto más importante es que el prurito secundario a la retención de sales biliares puede resultar extremadamente molesto para la embarazada.

Nódulos y tumores

Las masas hepáticas pueden recibir atención por diversos motivos. Pueden provocar plenitud o molestias epigástricas o detectarse en una exploración física habitual o en un estudio radiológico realizado por otras indicaciones. Las masas hepáticas incluyen hiperplasias nodulares y neoplasias verdaderas.

Hiperplasias nodulares

En el hígado no cirrótico pueden aparecer nódulos hepatocelulares hiperplásicos aislados o múltiples. Dos de estos procesos son la *hiperplasia nodular focal* y la *hiperplasia nodular regenerativa.* El factor común en estos dos tipos de nódulos parece la presencia de alteraciones focales o difusas en el riego hepático, que se debe a una obliteración de las radículas de la vena porta y a un aumento compensador del riego arterial.

MORFOLOGÍA

La **hiperplasia nodular focal** aparece como un nódulo bien delimitado, pero mal encapsulado, cuyo tamaño puede alcanzar muchos centímetros de diámetro (fig. 18-51*A*). Se presenta como una masa espontánea en un hígado normal y es más frecuente en personas adultas jóvenes o de mediana edad. La lesión suele ser más clara que el hígado circundante y a veces es amarilla porque presenta esteatosis. Típicamente se identifica una cicatriz estrellada deprimida blanco-grisácea central, desde la cual se irradian tabiques fibrosos hacia la periferia.

La cicatriz central contiene vasos grandes, en general arteriales, que muestran típicamente una hiperplasia fibromuscular con estrechamiento excéntrico o concéntrico de la luz. Los tabiques que se irradian muestran una reacción ductulillar variable siguiendo los márgenes septales. El parénquima entre los tabiques está constituido por hepatocitos normales separados por gruesas trabéculas sinusoidales (fig. 18-51*B*). La lesión vascular, congénita o adquirida, probablemente sea la agresión inicial. Las áreas de hipoperfusión parenquimatosa se colapsan y convierten en tabiques, mientras que las regiones hiperperfundidas sufren hiperplasia.

El término **hiperplasia nodular regenerativa** alude a un hígado transformado por completo en nódulos –muy parecido al presente en una cirrosis micronodular– pero sin fibrosis. Microscópicamente los hepatocitos tumefactos son rodeados por ribetes de hepatocitos atróficos. **La hiperplasia nodular regenerativa puede conducir al desarrollo de una hipertensión portal** y asociarse a trastornos que afectan el flujo intrahepático, como el trasplante de órganos sólidos (sobre todo renal), el trasplante de células madre hematopoyéticas y la vasculitis. También se describe en pacientes infectados por VIH y asociado a enfermedades reumatológicas, como el LES. La mayoría de estos pacientes están asintomáticos y la patología solo se revela en la autopsia.

Neoplasias benignas

Los tumores hepáticos benignos más frecuentes son los hemangiomas cavernosos, unos tumores vasculares idénticos a los descritos en otras localizaciones (v. capítulo 11). Se corresponden con nódulos rojo-azulados blandos bien delimitados, que en general miden menos de 2 cm de diámetro y se suelen localizar directamente por debajo de la cápsula. Desde un punto de vista histológico, el tumor está constituido por canales vasculares en el seno de un tejido conjuntivo fibroso (fig. 18-52). Su principal importancia clínica es que se pueden confundir radiológicamente o durante la intervención quirúrgica con tumores metastásicos.

Adenomas hepatocelulares

Las neoplasias benignas originadas en los hepatocitos se llaman adenomas hepatocelulares (fig. 18-53). Pueden detectarse de forma casual en estudios radiológicos abdominales o porque provoquen dolor abdominal debido a su crecimiento rápido, que presiona sobre la cápsula hepática, o después de una necrosis hemorrágica cuando la lesión es demasiado grande para su irrigación. La rotura de un adenoma hepato-

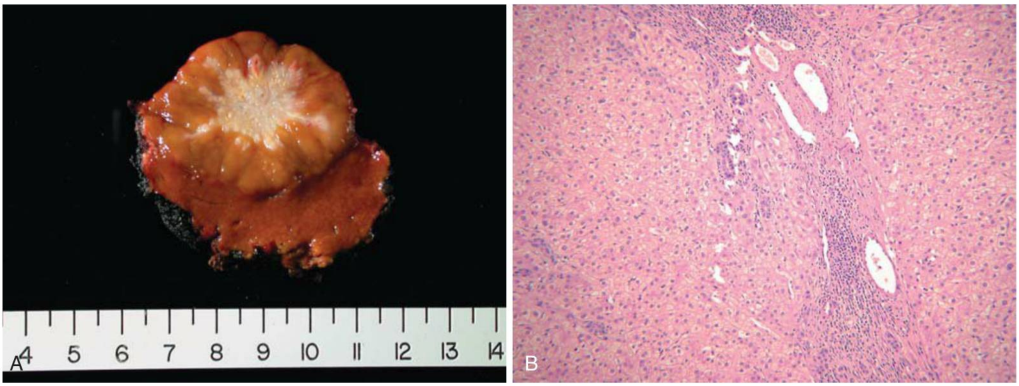


Figura 18-51 Hiperplasia nodular focal. **A.** Muestra de extirpación que presenta contornos lobulados y una cicatriz estrellada central. **B.** Microfotografía a pequeño aumento que muestra una amplia cicatriz fibrosa con elementos del conducto biliar y la arteria hepática e inflamación crónica en el parénquima, que no tiene una arquitectura normal debido a la regeneración de los hepatocitos.

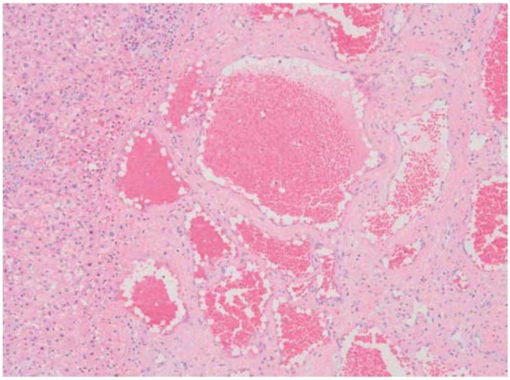


Figura 18-52 Hemangioma. Canales vasculares llenos de sangre separados por un estroma fibroso denso.

celular puede producir una hemorragia intraabdominal, que se considera una emergencia quirúrgica. Se han definido tres grandes subtipos en función de los datos moleculares y de la información clínica y patológica, cada uno con un riesgo relativo de transformación maligna distinto. Los anticonceptivos orales y los esteroides anabolizantes se asocian al desarrollo de estos adenomas. De hecho, antes de la introducción de los anticonceptivos orales, los adenomas hepatocelulares eran prácticamente desconocidos. El riesgo de desarrollar estos tumores aumenta 30-40 veces en las pacientes que consumen anticonceptivos orales. El máximo riesgo corresponde al uso prolongado de anticonceptivos orales ricos en estrógenos. Si la cirugía resulta imposible o está poco recomendada, a menudo se puede conseguir una regresión completa interrumpiendo el uso de hormonas sexuales.

Patogenia. Se han definido tres grandes subtipos en función del análisis molecular y los hallazgos clínico-patológicos asociados, cada uno de los cuales tiene un riesgo relativo de malignización distinto.

Adenomas hepatocelulares con inactivación de HNF1-α. El 90% de estos tumores tienen mutaciones inactivadoras de HNF1-α, que son somáticas, mientras que el 10% restante presentan mutaciones en línea germinal. HNF1-α codifica un factor de transcripción. Las mutaciones en línea germinal heterocigóticas son responsables de la MODY-3 (diabetes juvenil de aparición en la madurez de tipo 3) autosómica dominante. Los pacientes con MODY-3 que desarrollan adenomas hepatocelulares tienen una segunda mutación somática adquirida. Estas lesiones suelen afectar a mujeres. Los anticonceptivos orales están implicados en algunos casos.

Adenomas hepatocelulares con activación de β-catenina. Las mutaciones activadoras de la β-catenina se asocian a neoplasias y tumores malignos en muchos órganos. En el hígado, pueden originar adenomas hepatocelulares, que se asocian a un riesgo muy elevado de transformación maligna y que deberían ser resecados, aunque sean asintomáticos. Estas lesiones se relacionan con el uso de anticonceptivos orales y esteroides anabolizantes. Aparecen en mujeres y hombres.

Adenomas hepatocelulares inflamatorios. Estas lesiones se encuentran tanto en mujeres como en hombres y se asocian a una esteatosis hepática no alcohólica; parece que su incidencia está aumentando. El riesgo de malignización es pequeño pero evidente, y posiblemente se deberían resecar aunque sean asintomáticos. Se caracterizan por mutaciones activadoras de gp130, un correceptor de IL-6 que provoca una transmisión de señales constitutiva de JAK-STAT y una sobreexpresión de los reactantes de fase aguda, que como ya se ha comentado están regulados al alza normalmente en los cuadros inflamatorios sistémicos. Como se comentará más adelante, la transmisión de señales a través de IL-6 mediada por JAK-STAT se ha relacionado también con la patogenia del carcinoma hepatocelular, y sin duda explica la base inflamatoria que caracteriza a este subtipo de adenoma hepatocelular. El 10% de los adenomas hepatocelulares inflamatorios tienen mutaciones activadoras concomitantes de la β-catenina, y corren un mayor riesgo de malignización.

MORFOLOGÍA

Los tumores relacionados con **mutaciones de HNF1-α** suelen ser grasos y no tienen atipia celular ni arquitectural. Prácticamente no se asocian a riesgo de malignización. La proteína de unión a los ácidos grasos hepáticos (LFABP), una proteína regulada a la baja de HNF1-α, se expresa de forma constitutiva en todos los hepatocitos normales,

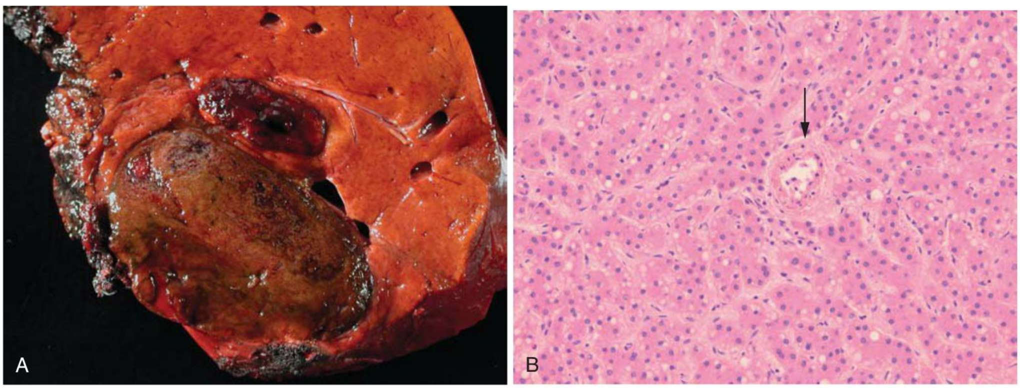


Figura 18-53 Adenoma hepatocítico. **A.** Muestra de resección que presenta una masa péndula originada en el hígado. **B.** Imagen histológica con cordones de hepatocitos con aporte vascular arterial *(flecha)* y ausencia de espacios porta.

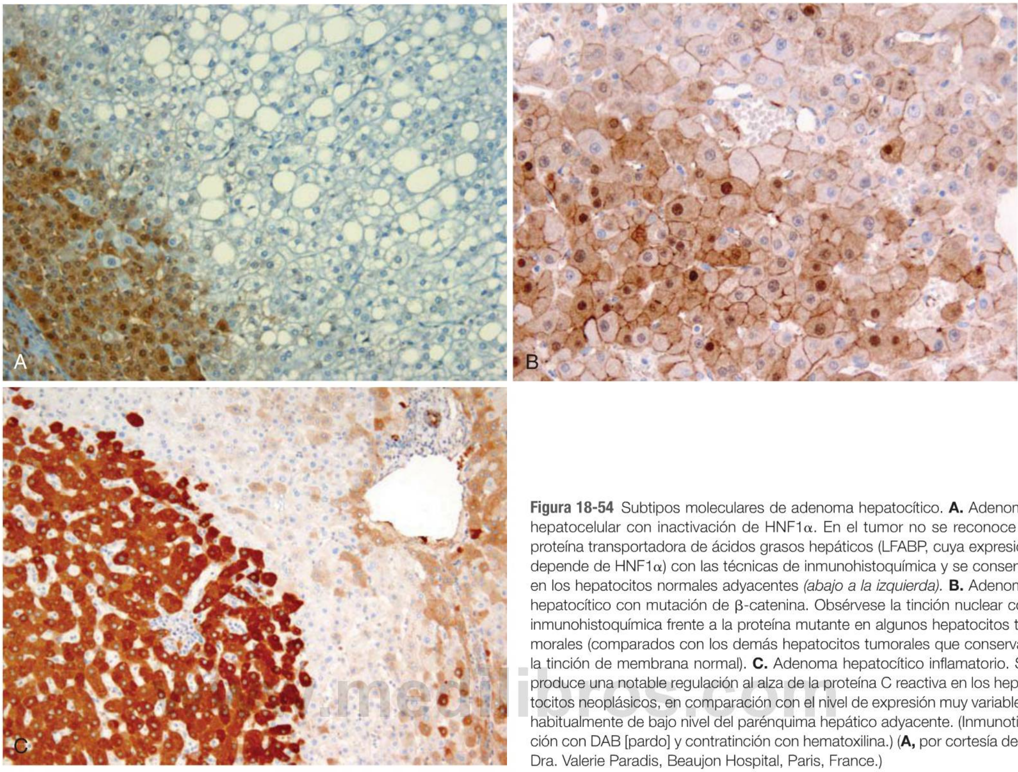


Figura 18-54 Subtipos moleculares de adenoma hepatocítico. **A.** Adenoma hepatocelular con inactivación de HNF1α. En el tumor no se reconoce la proteína transportadora de ácidos grasos hepáticos (LFABP, cuya expresión depende de HNF1α) con las técnicas de inmunohistoquímica y se conserva en los hepatocitos normales adyacentes *(abajo a la izquierda).* **B.** Adenoma hepatocítico con mutación de β-catenina. Obsérvese la tinción nuclear con inmunohistoquímica frente a la proteína mutante en algunos hepatocitos tumorales (comparados con los demás hepatocitos tumorales que conservan la tinción de membrana normal). **C.** Adenoma hepatocítico inflamatorio. Se produce una notable regulación al alza de la proteína C reactiva en los hepatocitos neoplásicos, en comparación con el nivel de expresión muy variable y habitualmente de bajo nivel del parénquima hepático adyacente. (Inmunotinción con DAB [pardo] y contratinción con hematoxilina.) (**A,** por cortesía de la Dra. Valerie Paradis, Beaujon Hospital, Paris, France.)

pero no se encuentra en los tumores relacionados con una mutación inactivadora de HNF1-α. Por tanto, una inmunotinción para LFABP que demuestre su ausencia en el tumor es diagnóstica de la mutación (fig. 18-54A).

Los adenomas hepatocelulares con **mutaciones en la β-catenina** suelen tener un alto grado de displasia citológica o arquitectural o incluso áreas francas de hepatocarcinoma. La inmunotinción para la β-catenina suele mostrar una translocación nuclear, que sugiere un estado de activación (fig. 18-54B). Este cambio es diagnóstico. La glutamina sintetasa, una diana de la β-catenina (que normalmente solo es positiva en los hepatocitos perivenulares), también es difusamente positiva en estos tumores, un cambio que puede verse incluso si la mutación activadora de la β-catenina no determina la positividad nuclear de este marcador. En estos tumores es preciso el análisis molecular para establecer el diagnóstico definitivo.

Adenomas hepatocelulares inflamatorios. A diferencia de los demás adenomas hepatocelulares, que están constituidos exclusivamente por hepatocitos y vasos con una cantidad menor de estroma, en estas lesiones es típica la presencia adicional de áreas de estroma fibrótico, con inflamación mononuclear, reacciones ductulillares, sinusoides dilatados y vasos telangiectásicos. La mayor parte de estos tumores sobreexpresan reactantes de fase aguda, como la proteína C reactiva y el amiloide A sérico (fig. 18-54C). Estas moléculas también pueden estar incrementadas en el suero. El 10% de estos adenomas hepatocelulares se asocian también a mutaciones activadoras de β-catenina y, como cabe esperar, también a un aumento de la presencia nuclear de β-catenina en el estudio de inmunohistoquímica.

Tumores malignos

Los tumores hepáticos malignos pueden ser primarios o metastásicos. La mayor parte de los comentarios de esta sección se relacionan con los tumores hepáticos primarios. La mayoría de los cánceres hepáticos primarios se originan en los hepatocitos y reciben el nombre de *carcinoma hepatocelular* (CHC) o *hepatocarcinoma.* Mucho menos frecuentes son los carcinomas originados en el conducto biliar, los *colangiocarcinomas.*

Antes de embarcarnos en un comentario sobre las principales variantes de tumor maligno que afectan al hígado, expondremos brevemente una forma infrecuente de cáncer hepático primario, el hepatoblastoma.

Hepatoblastoma

El hepatoblastoma es el tumor hepático más frecuente en la primera infancia. Es poco frecuente pasados los 3 años de edad. La incidencia, que va en aumento, es aproximadamente 1-2 por cada millón de nacimientos. Se reconocen dos variantes anatómicas fundamentales:

- El *tipo epitelial,* constituido por células fetales poligonales pequeñas o células embrionarias más pequeñas, que forman ácinos, túbulos o estructuras papilares, que recuerdan de forma vaga al desarrollo hepático (fig. 18-55).
- El *tipo mixto mesenquimatoso y epitelial,* en el que existen focos de diferenciación mesenquimatosa, que pueden

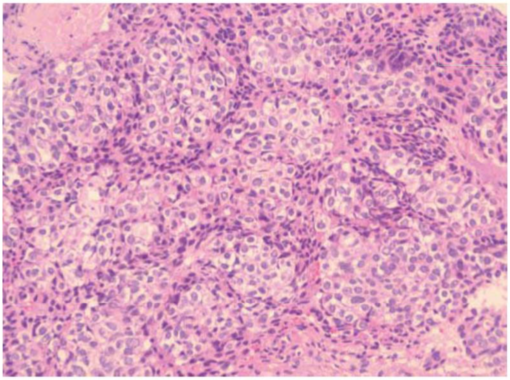


Figura 18-55 Hepatoblastoma. Esta fotografía muestra hepatoblastos en proliferación, que corresponden principalmente a células de tipo «epitelioide» redondeadas.

corresponder a mesénquima primitivo, osteoide, cartílago o músculo estriado.

Una característica típica de los hepatoblastomas es la frecuente activación de la vía de transmisión de señales WNT. Esta se produce por diversos mecanismos, que implican mutaciones en las moléculas distales de la vía de transmisión de señales WNT, incluidas mutaciones del gen APC. Los pacientes con una poliposis adenomatosa familiar desarrollan a menudo hepatoblastomas. Los casos esporádicos presentan una activación de la vía de transmisión de señales de la β-catenina por otros mecanismos. Las alteraciones cromosómicas son frecuentes en los hepatoblastomas, y FOXG1, un regulador de la vía TGF-β, está muy expresado en algunos tumores. Los hepatoblastomas pueden asociarse al síndrome de Beckwith-Wiedemann. El tratamiento consiste en la resección quirúrgica y la quimioterapia. Sin tratamiento, este tumor suele ser mortal en pocos años, aunque el tratamiento ha aumentado la supervivencia a los 5 años al 80%.

Carcinoma hepatocelular (CHC)

A escala mundial, el CHC (llamado también de forma errónea *hepatoma*) supone aproximadamente el 5,4% de todos los cánceres, pero su incidencia varía mucho en las distintas regiones del mundo. *Más del 85% de los casos ocurren en países con una tasa elevada de infección crónica por el VHB.* La incidencia máxima del CHC se produce en los países asiáticos (el sureste de China, Corea, Taiwán) y los países del África subsahariana. En estas zonas, el VHB se transmite de forma vertical y, como ya se ha comentado, el estado de portador comienza en la lactancia. La máxima incidencia de CHC en estas regiones se produce entre los 20 y los 40 años de edad, y casi en el 50% de los casos el tumor aparece en pacientes no cirróticos. Como se comenta más adelante, muchas de estas poblaciones están expuestas a la aflatoxina, que es también un carcinógeno (v. capítulo 7). El riesgo de CHC está disminuyendo en China, Singapur y Hong Kong, posiblemente por la introducción de la vacuna frente a la hepatitis B.

En los países occidentales, la incidencia de CHC está aumentando con rapidez, en gran medida por la epidemia de hepatitis C. Su incidencia se ha triplicado en EE. UU. en décadas recientes, aunque sigue siendo entre 8 y 30 veces inferior a la observada en algunos países asiáticos. En los países occidentales, el CHC no se suele manifestar antes de los 60 años de edad, y en casi el 90% de los casos el tumor aparece en el contexto de una cirrosis establecida. La lesión predomina de forma notable en los hombres en todo el mundo, con una relación 3:1 en las áreas de baja incidencia y de hasta 8:1 en las de alta incidencia. Se desconoce el motivo de este desequilibrio entre los sexos. A escala mundial, el cáncer de hígado es la quinta causa de muerte entre los hombres.

Patogenia. **Las hepatopatías crónicas son la base más habitual sobre la que aparece el CHC.** Aunque se suele asociar a una cirrosis, la cirrosis *per se* no es una lesión premaligna. De hecho, la cirrosis no es una condición necesaria para la hepatocarcinogenia (fig. 18-56). Por el contrario, la progresión a la cirrosis y la hepatocarcinogenia ocurren *en paralelo* durante un período que va de años a décadas.

Los factores más importantes que subyacen a la hepatocarcinogenia son las infecciones víricas (VHB, VHC) y las lesiones tóxicas (aflatoxina, alcohol). Por tanto, en los lugares en los que el VHB y el VHC son endémicos, la incidencia de CHC es muy elevada. La coinfección aumenta todavía más el riesgo. En África y Asia, la aflatoxina, producida por especies de *Aspergillus,* es una micotoxina que contamina las cosechas

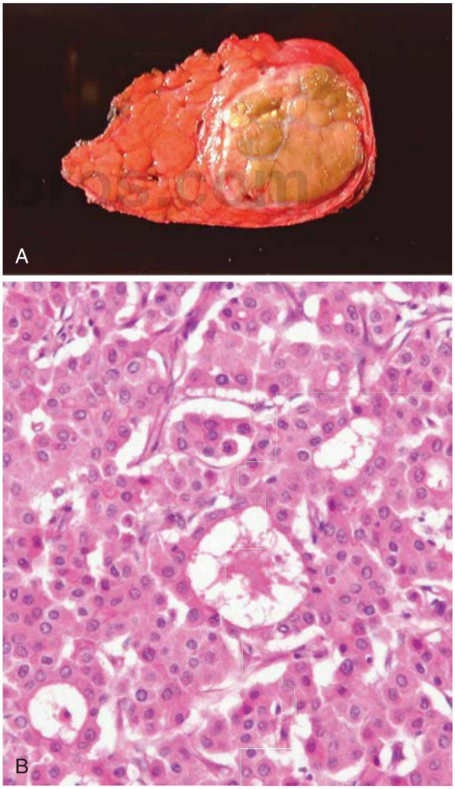


Figura 18-56 Carcinoma hepatocelular. **A.** Hígado extirpado en autopsia; muestra una neoplasia unifocal, que sustituye la mayor parte del lóbulo hepático derecho. **B.** Hepatocitos malignos que adoptan una morfología como variantes distorsionadas de la arquitectura normal, que muestran espacios seudoacinares grandes (canalículos biliares dilatados y malformados) y trabéculas hepatocíticas engrosadas.

almacenadas. En la orina de los individuos afectados se reconocen metabolitos de la aflatoxina, y en el suero se observan aductos de aflatoxina-albúmina. Esto ayuda a identificar las poblaciones de riesgo y confirmar la importante influencia que tiene la aflatoxina en la hepatocarcinogenia. La aflatoxina tiene una acción sinérgica con el VHB (puede que también con el VHC) y esto aumenta el riesgo todavía más. El alcohol es otra toxina que posiblemente sea un factor de riesgo del CHC en sí misma, aunque también tiene un efecto sinérgico con el VHB y el VHC e incluso posiblemente con el consumo de tabaco.

Las enfermedades metabólicas, como la hemocromatosis hereditaria y la deficiencia de α_1AT, aumentan de forma importante el riesgo de CHC. Posiblemente la enfermedad de Wilson también lo hace, pero de forma mucho menos frecuente. Es posible que el síndrome metabólico asociado a la obesidad, la diabetes mellitus y la esteatosis no alcohólica tenga todavía más importancia, aumentando el riesgo de CHC.

No existe ninguna secuencia universal única de alteraciones genéticas o moleculares que conduzca a la aparición de un CHC. *La activación de la β-catenina y la inactivación de p53 son los dos tipos de mutaciones precoces más frecuentes.* Se identifican mutaciones activadoras de β-catenina en el 40% de las personas con un CHC. Estos tumores tienen menor probabilidad de estar asociados al VHB y muestran inestabilidad genética. Se describe una inactivación de p53 hasta en el 60% de los casos de CHC. Estos tumores se asocian estrechamente a la aflatoxina. Sin embargo, en las lesiones premalignas no se encuentran estas alteraciones.

Las evidencias recientes han aportado algunas visiones novedosas sobre la participación del VHC, el VHB, la hepatopatía alcohólica y otros cuadros que cursan con inflamación crónica en la patogenia del CHC. La idea tradicional es que los ciclos de muerte y regeneración celular en los procesos inflamatorios crónicos aumentan el riesgo de mutaciones en los hepatocitos en regeneración. Sin embargo, los mecanismos moleculares exactos de estos cambios siguen estando poco claros. Los estudios más recientes implican a la vía de transmisión de señales de IL-6/JAK-STAT como causa de CHC. La IL-6 es una citocina inflamatoria que se produce en exceso en muchas hepatitis crónicas. Basándose en estos experimentos preliminares, se ha propuesto que la IL-6 puede suprimir la diferenciación de los hepatocitos e inducir su proliferación mediante la regulación de la función del factor de transcripción HNF4-α. A favor de esta hipótesis está el hecho de que la carcinogenia hepática se pueda suprimir desacoplando HNF4-α del control de IL-6 en los animales de experimentación. Se necesitan más estudios para determinar la importancia del eje de transmisión de señales IL-6/HNF4-α en el CHC humano.

Lesiones precursoras del CHC

Se han identificado varias lesiones celulares y nodulares precursoras del CHC (tabla 18-12). Ya se ha analizado el adenoma hepatocelular, en concreto el que tiene mutaciones activadoras de la β-catenina. En las hepatopatías crónicas se describen displasias celulares, que se denominan *cambio de célula grande* y *cambio de célula pequeña* (fig. 18-57). Estos cambios pueden encontrarse en cualquier estadio de las hepatopatías crónicas, antes o después del desarrollo de una cirrosis, y sirven como marcador en las muestras de biopsia para indicar qué pacientes deben ser sometidos a una vigilancia del cáncer más agresiva. *Se cree que el cambio de célula pequeña es directamente premaligno. El cambio de célula grande es al menos un marcador de aumento del riesgo de CHC en el hígado de forma general, pero en la hepatitis B también puede ser directamente premaligno.*

En la cirrosis se suelen detectar *nódulos displásicos,* bien radiológicamente, bien en las muestras de resección (incluidos los explantes). Estos nódulos tienen un aspecto distinto a los nódulos cirróticos que los rodean (fig. 18-58). Las diferencias afectan al tamaño o el tipo de riego vascular (es cada vez más arterial al aumentar el grado, un rasgo definitorio en los estudios radiológicos con contraste) o a otros rasgos de su aspecto (color, textura). Los *nódulos con displasia de bajo grado*

Tabla 18-12 Lesiones precursoras del carcinoma hepatocelular y el colangiocarcinoma

	Carcinoma hepatocelular					Colangiocarcinoma		
	Adenoma hepatocelular	Cambio de célula pequeña	Cambio de célula grande	Nódulo displásico de bajo grado	Nódulo displásico de alto grado	BilIN-3	Neoplasias mucinosas quísticas	Neoplasias biliares papilares intraductales
Focalidad en el hígado	Solitarios o múltiples (adenomatosis)	Difusa	Difusa	Solitario o múltiple	Solitario o múltiple	Difuso o multifocal	Solitario	Focal o difuso
Premaligno	Sí	Sí	En algunos VHB*	Incierto*	Sí	Sí	Sí	Sí
Asociación a cirrosis	Raro	Frecuente	Frecuente	Habitual	Habitual	A veces	No	No
Enfermedades asociadas con frecuencia	ENA, exposición a hormonas sexuales Glucogenosis	VHB, VHC, alcohol, ENA, A1AT, HH, CBP	VHB, VHC, alcohol, ENA, A1AT, HH, CBP	VHB, VHC, alcohol, ENA, A1AT, HH, CBP	VHB, VHC, alcohol, ENA, A1AT, HH, CBP	CEP, hepatolitiasis, duelas hepáticas	Ninguna	Ninguna
Aparición con una situación predisponente	Ocasional	No	No	No	No	Sí	Sí	Sí
Necesidad de vigilancia para el cribado	± según la presencia de un cuadro predisponente	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	No	Sí

*Aunque estos no son cuadros claramente premalignos, al menos siempre son indicación de un aumento del riesgo de tumores malignos hepáticos en su conjunto.
A1AT, deficiencia de α_1-antitripsina; BilIN-3, neoplasia intraepitelial biliar de alto grado; CBP, cirrosis biliar primaria; CEP, colangitis esclerosante primaria; ENA, esteatosis hepática no alcohólica; HH, hemocromatosis hereditaria; VHB, virus de la hepatitis B; VHC, virus de la hepatitis C.

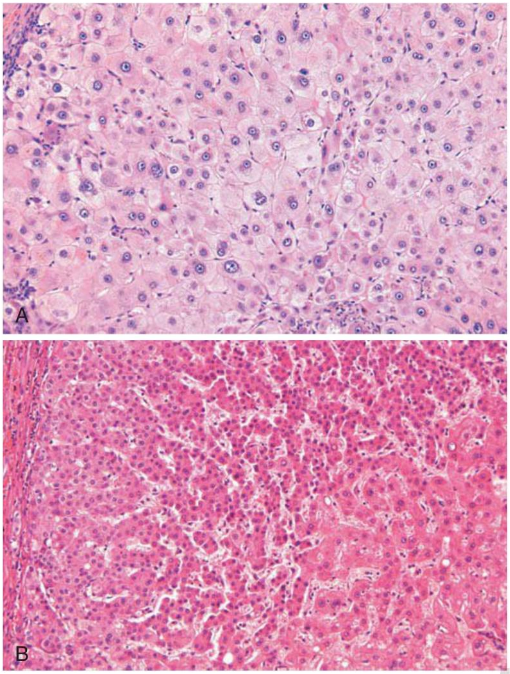


Figura 18-57 A. Cambio de células grandes. Se observan hepatocitos grandes con núcleos grandes y con frecuencia atípicos entre los hepatocitos de tamaño normal con núcleos típicos redondeados. **B.** Cambio de células pequeñas. Las células anómalas muestran un aumento de la relación núcleo:citoplasma y están separadas por láminas engrosadas. Se observan hepatocitos de aspecto normal en el extremo inferior derecho. (Por cortesía del Dr. Young Nyun Park, Yonsei Medical College, Seoul, South Korea.)

pueden evolucionar o no a lesiones de alto grado, pero como mínimo indican un riesgo aumentado de CHC en el hígado en su conjunto. Posiblemente los *nódulos con displasia de alto grado* sean la vía más importante para la aparición de un CHC en la hepatitis vírica y la hepatopatía alcohólica. Es frecuente encontrar subnódulos de CHC en los nódulos con displasia de alto grado en las muestras de biopsia o resección.

MORFOLOGÍA

En el **cambio de célula grande** se identifican hepatocitos aislados más grandes de lo normal, que suelen encontrarse cerca de los espacios porta o los tabiques, que con frecuencia tienen núcleos grandes, a menudo múltiples y con un moderado pleomorfismo; sin embargo, la relación núcleo:citoplasma es normal, dado que tanto el núcleo como la célula en su conjunto están aumentados de tamaño (v. fig. 18-57*A*). En el **cambio de célula pequeña,** los hepatocitos tienen una relación núcleo:citoplasma aumentada y un ligero hipercromatismo y/o pleomorfismo nuclear (v. fig. 18-57*B*). Los hepatocitos que muestran cambio de célula pequeña suelen formar pequeños nódulos expansivos dentro de un solo lobulillo parenquimatoso.

Los **nódulos con displasia de bajo grado** no tienen atipia citológica ni arquitectural, pero se ha demostrado que son clonales y posiblemente neoplásicos, en lugar de ser simplemente grandes nódulos cirróticos. En el seno de estos nódulos siguen existiendo espacios porta, que con frecuencia muestran una distribución casi normal. Por tanto, la irrigación sigue siendo una mezcla de sangre portal venosa y de la arteria hepática. Los **nódulos con displasia de alto grado** tienen características citológicas (p. ej., cambio de célula pequeña) o relacionadas con su arquitectura (ocasionales seudoglándulas, engrosamiento de las trabéculas) sugestivas de CHC, aunque todavía insuficientes para diagnosticarlo. Esta atipia suele presentarse como un subnódulo en el seno de un nódulo de mayor tamaño. Los espacios porta son menos numerosos en estos nódulos de mayor grado, y las arterias que irrigan esta lesión en crecimiento acaban predominando sobre el flujo venoso portal. En el seno de estos nódulos displásicos puede acabar apareciendo un CHC franco (v. fig. 18-58*B*), que al final crece hasta superarlos.

En general, **el CHC puede aparecer macroscópicamente como: 1) una masa unifocal (habitualmente grande); 2) nódulos multifocales distribuidos de forma amplia y de tamaño variable, o 3) un cáncer infiltrante difuso,** que permea de forma extensa y

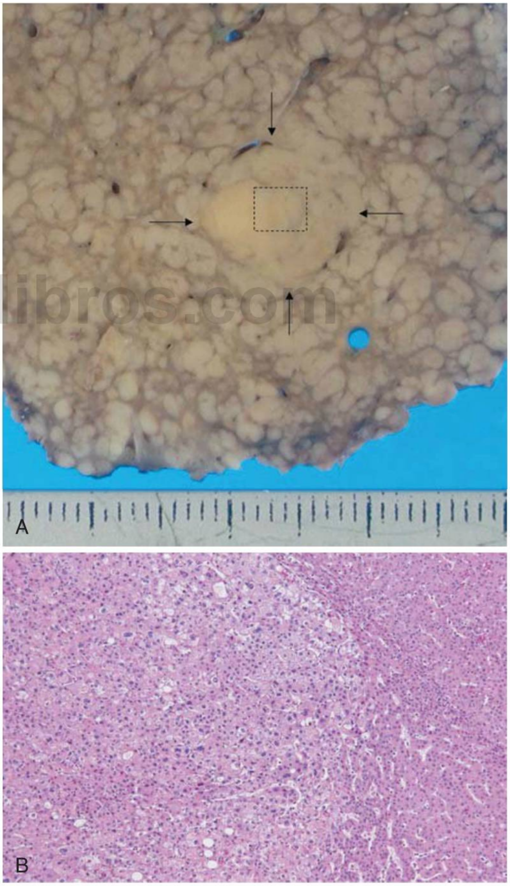


Figura 18-58 A. Cirrosis secundaria a hepatitis C con un nódulo característicamente grande *(flechas).* El crecimiento de nódulo dentro de nódulo sugiere un cáncer en desarrollo. **B.** Histológicamente, la región del recuadro de **A** muestra un carcinoma hepatocelular (CHC) bien diferenciado *(lado derecho)* y un subnódulo de CHC moderadamente diferenciado en su seno *(centro, a la izquierda).* (Por cortesía del Dr. Masamichi Kojiro, Kurume University, Kurume, Japan.)

en ocasiones acaba afectando a todo el hígado. Estos tres patrones pueden producir un aumento de tamaño del hígado. Los tumores que infiltran de forma difusa pueden entremezclarse de forma imperceptible con un fondo cirrótico, por lo que no se identifican en los estudios radiológicos, incluso cuando la mayor parte del hígado está afectada. El CHC puede ser pálido en comparación con el hígado circundante o mostrar un aspecto abigarrado, que refleja distintos estadios de diferenciación (blanco cuando existe abundante estroma, amarillo si predomina el cambio graso, verde cuando los hepatocitos malignos bien diferenciados elaboran abundante bilis).

Las **metástasis intrahepáticas, que se pueden producir por invasión vascular o extensión directa,** son más probables cuando los tumores llegan a los 3 cm de diámetro. Estas metástasis suelen ser pequeños nódulos tumorales satélite, que rodean a la masa principal de mayor tamaño. Posiblemente la forma de extensión de las metástasis extrahepáticas sea vascular, sobre todo a través del sistema venoso hepático. Las metástasis hematógenas, sobre todo al pulmón, suelen ocurrir en fases tardías de la enfermedad. En ocasiones, una masa tumoral larga y serpiginosa invade la vena porta (provocando una hipertensión portal) o la vena cava inferior, pudiendo llegar en este caso incluso al lado derecho del corazón. Las metástasis ganglionares son formas menos frecuentes de extensión extrahepática. Cuando se identifica invasión venosa en un hígado que es un explante y sufre un CHC en el momento del trasplante, es posible que se produzca una recidiva del tumor en el hígado trasplantado por la siembra de células tumorales circulantes en el receptor del trasplante. Estas lesiones pueden aparecer meses después de la cirugía.

El CHC varía desde lesiones bien diferenciadas a tumores con marcada anaplasia. Los CHC bien diferenciados están constituidos por células muy parecidas a los hepatocitos normales y crecen formando estructuras que son distorsiones de la normalidad: estructuras trabeculares engrosadas (que recuerdan a las trabéculas de hepatocitos) o estructuras seudoglandulares, que corresponden a canalículos biliares mal formados, con ectasia (v. fig. 18-56).

Un tipo especial de CHC es el **carcinoma fibrolaminar,** que representa menos del 5% de los CHC. El 85% de estos casos aparecen antes de los 35 años, sin predilección por sexo o presencia de factores predisponentes identificables. Suele debutar como un tumor único grande y duro de tipo «escirro», que es atravesado por bandas fibrosas. Microscópicamente está constituido por células bien diferenciadas, ricas en mitocondrias (oncocitos), que crecen formando nidos o cordones separados por láminas paralelas de haces de colágeno denso (lo que justifica su nombre) (fig. 18-59).

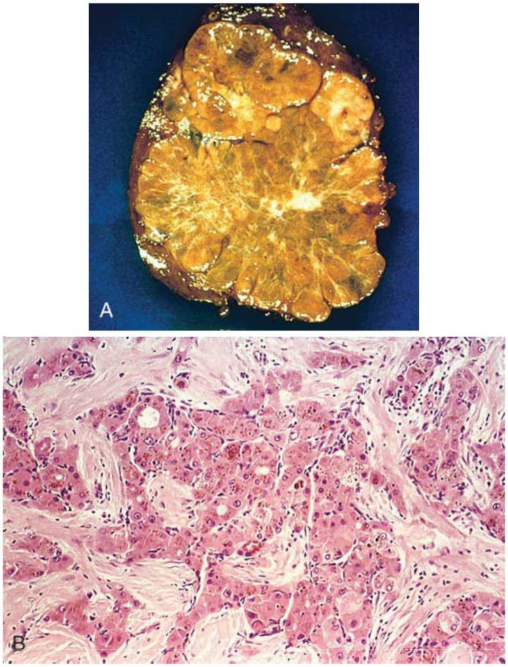


Figura 18-59 Carcinoma fibrolaminar. **A.** Muestra de resección en la que se observa un nódulo bien delimitado. **B.** Imagen microscópica que muestra nidos y cordones de hepatocitos oncocíticos de aspecto maligno separados por densos haces de colágeno.

Características clínicas. Las manifestaciones clínicas del CHC no suelen ser características y, en las poblaciones occidentales, suelen quedar enmascaradas por las asociadas a la cirrosis o la hepatitis crónica de base. En las zonas de incidencia alta, como África tropical, y sobre todo cuando existe una frecuente exposición a la aflatoxina, los pacientes no refieren en general antecedentes de hepatopatía, aunque en la autopsia puede encontrarse una cirrosis. En ambas poblaciones, los pacientes suelen tener un dolor abdominal alto poco definido, malestar, fatiga, pérdida de peso y, en ocasiones, hepatomegalia o presencia de una masa abdominal o sensación de plenitud abdominal. Otros hallazgos que no son constantes incluyen ictericia, fiebre y hemorragia digestiva o por varices esofágicas.

Las pruebas analíticas pueden ser útiles, aunque no suelen ser concluyentes. Se describe una *α-fetoproteína* sérica alta o en aumento en el 50% de los pacientes con un CHC avanzado. Sin embargo, se trata de una prueba poco sensible para la detección selectiva de las lesiones premalignas o precoces, dado que estas no suelen producir concentraciones especialmente altas de la proteína.

Los estudios radiológicos son sumamente útiles para la detección de los tumores pequeños: la ecografía para distinguir los nódulos de todo tipo y la tomografía computarizada y la resonancia magnética con estudio vascular o con contraste. El aumento en la arterialización desde los nódulos con displasia de alto grado y el CHC precoz hasta el CHC totalmente desarrollado es la base del diagnóstico radiológico. El CHC muestra unos cambios vasculares tan característicos que, aunque sea pequeño, los estudios radiológicos pueden ser diagnósticos.

La evolución natural del CHC incluye un aumento progresivo de la masa primaria hasta que esta altera la función hepática o provoca metástasis en los pulmones u otras localizaciones. La muerte se suele deber a: 1) caquexia; 2) hemorragia digestiva o por varices esofágicas; 3) insuficiencia hepática con coma hepático, o, con menos frecuencia, 4) rotura del tumor con hemorragia mortal. La supervivencia a los 5 años de los tumores grandes es muy baja; la mayor parte de los pacientes fallecen por la lesión en los primeros 2 años.

La aplicación de técnicas de detección selectiva y los avances en las pruebas de imagen han permitido aumentar la detección de CHC menores de 2 cm de diámetro en los países que disponen de estas opciones. Estos tumores pequeños pueden ser extirpados quirúrgicamente o sometidos a ablación (p. ej., mediante embolización o con radiación con microondas o congelación), con buenos resultados. La ablación por radiofrecuencia se emplea para el control local de los tumores grandes, y también se puede emplear la quimioembolización.

Colangiocarcinoma (CCA)

El CCA, el segundo tumor maligno primario más frecuente del hígado tras el CHC, es un proceso tumoral maligno del árbol biliar que se origina en los conductos biliares intra- o extrahepáticos. Causa el 7,6% de las muertes por cáncer a escala mundial y el 3% de las que se producen en EE. UU. Sin embargo, en algunas regiones del sureste asiático, como la parte nororiental de Tailandia, Laos y Camboya, en las que existen infestaciones endémicas por duelas hepáticas, el colangiocarcinoma es más frecuente que el carcinoma hepatocelular.

Todos los factores de riesgo para el colangiocarcinoma producen inflamación y colestasis crónica, que presumiblemente fomentan la aparición de mutaciones somáticas o alteraciones epigenéticas en los colangiocitos. Entre los factores de riesgo están la infestación por duelas hepáticas (sobre todo las especies de *Opisthorchis* y *Clonorchis*); la enfermedad inflamatoria crónica de los conductos biliares de gran calibre, como sucede en la colangitis esclerosante primaria; la hepatolitiasis, y la enfermedad fibropoliquística del hígado. Hay que destacar que los pacientes con hepatitis B y C y esteatosis hepática no alcohólica no solo tienen un riesgo aumentado de desarrollar un CHC, sino también de colangiocarcinoma. De forma global, los colangiocarcinomas suelen ser esporádicos y no se asocian a ningún trastorno preexistente.

El colangiocarcinoma puede ser intra- o extrahepático. Las variantes extrahepáticas incluyen los tumores perihiliares, que se denominan *tumores de Klatskin,* y que se localizan en la unión entre los conductos hepáticos derecho e izquierdo. El 50-60% de todos los colangiocarcinomas son perihiliares (Klatskin), el 20-30% son tumores distales, originados en el colédoco en localización posterior al duodeno, y el 10% restante son intrahepáticos. Independientemente de la localización, el pronóstico es descorazonador y la supervivencia a los 2 años de los tumores extrahepáticos oscila alrededor del 15%. La mediana de tiempo desde el diagnóstico hasta la muerte es de 6 meses en el caso de los CCA intrahepáticos, incluso después de la cirugía, dado que estos tumores no se suelen detectar hasta fases avanzadas de la evolución, cuando se obstruye el flujo de bilis o existe una masa hepática sintomática. Por el contrario, los tumores hiliares y distales debutan con síntomas de obstrucción biliar, colangitis y dolor en el cuadrante superior derecho.

Se conocen también lesiones premalignas para el colangiocarcinoma, de las que las más importantes son las neoplasias intraepiteliales biliares (de bajo a alto grado, BilIN-1, 2 o 3). La lesión BilIN-3, que es la de mayor grado, se asocia al máximo riesgo de malignización. Menos frecuentes son las *neoplasias quísticas mucinosas* y la *neoplasia biliar papilar* intraductal (v. tabla 18-12).

MORFOLOGÍA

Los **colangiocarcinomas extrahepáticos** suelen ser lesiones pequeñas cuando se diagnostican, porque producen con rapidez rasgos obstructivos. La mayor parte de los tumores corresponden a nódulos grisáceos y firmes en el seno de la pared del conducto colédoco; algunos pueden ser infiltrantes de forma difusa, mientras que otros son lesiones papilares y polipoideas. Los colangiocarcinomas intrahepáticos aparecen sobre un hígado no cirrótico (fig. 18-60) y pueden crecer a lo largo del sistema de espacios porta intrahepáticos, dando origen a un tumor ramificado en una porción del hígado. En otras ocasiones puede aparecer un nódulo tumoral masivo.

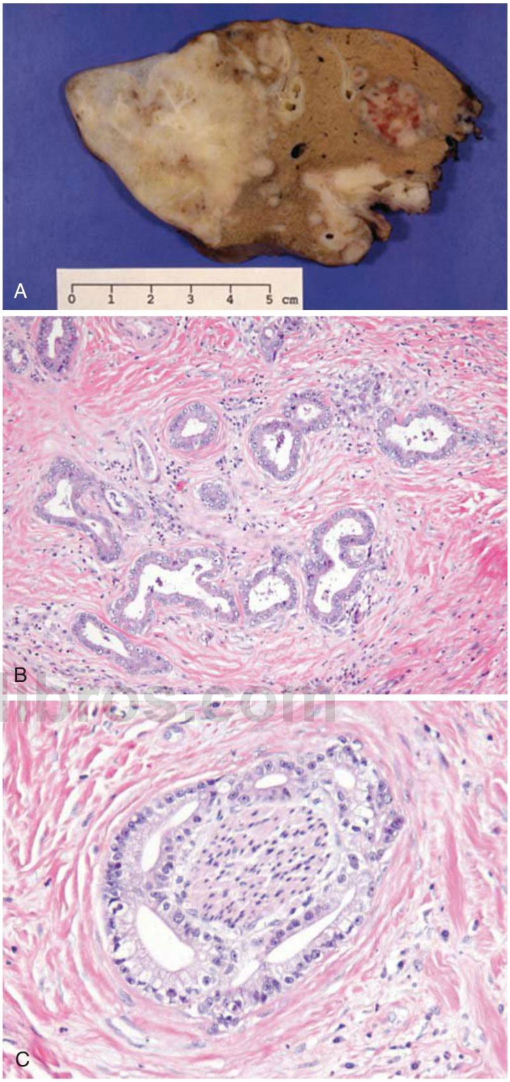


Figura 18-60 Colangiocarcinoma. **A.** Colangiocarcinoma multifocal en el hígado de un paciente infestado por la duela hepática *Clonorchis sinensis.* **B.** Glándulas malignas infiltrantes en un estroma reactivo esclerótico. **C.** Infiltración perineural por glándulas malignas, que forman un patrón en guirnalda alrededor de un nervio central atrapado. (**A,** por cortesía del Dr. Wilson M.S. Tsui, Caritas Medical Centre, Hong Kong.)

Independientemente de su localización, los colangiocarcinomas son adenocarcinomas típicos. A menudo producen mucina. La mayor parte son lesiones bien o moderadamente diferenciadas con presencia de estructuras glandulares/tubulares bien definidas, revestidas por células epiteliales malignas (v. fig. 18-60*B*). Típicamente inducen una importante desmoplasia. Son frecuentes las invasiones linfovasculares y perineurales (v. fig. 18-60*C*), que permiten la extensa aparición de metástasis intra- y extrahepáticas.

Otros tumores hepáticos primarios malignos

Las demás neoplasias malignas primarias hepáticas son infrecuentes, pero importantes. Algunos tumores muestran una *combinación de carcinoma hepatocelular y colangiocarcinoma,* lo que sugiere un origen en una célula madre multipotente. Las *neoplasias quísticas mucinosas* y *la neoplasia biliar papilar intraductal* pueden aparecer como lesiones *in situ* o como un colangiocarcinoma infiltrante.

El *angiosarcoma* hepático se parece al que se observa en otras localizaciones; se asociaba históricamente a la exposición al cloruro de vinilo, al arsénico o el Thorotrast (v. capítulos 9 y 11), pero la disminución de la exposición a estas sustancias en las últimas décadas lo ha convertido en un tumor muy infrecuente. El *hemangioendotelioma epitelioide,* otro tipo de tumor maligno endotelial, tiene un pronóstico mucho más variable que el angiosarcoma, que causa la muerte de forma casi invariable. Los linfomas hepáticos son enfermedades de hombres de mediana edad y pueden aparecer, aunque raras veces, en asociación a la hepatitis B y C, el VIH y la CBP. La mayor parte son *linfomas B difusos de células grandes,* seguidos de los *linfomas MALT. El linfoma T* δ-γ *hepatoesplénico,* que es más frecuente en los hombres jóvenes, muestra predilección por los sinusoides hepáticos y esplénicos, así como por la médula ósea.

Metástasis

La afectación hepática por las metástasis de tumores malignos es mucho más frecuente que las neoplasias hepáticas primarias. Aunque el origen primario más frecuente es el colon, la mama, el pulmón y el páncreas, cualquier tumor puede diseminarse hacia el hígado. Es típico que la presencia de múltiples nódulos metastásicos ocasione una llamativa hepatomegalia y sustituya gran parte del parénquima hepático normal. El peso del hígado puede ser de varios kilogramos. Las metástasis también pueden cursar con un nódulo único, que puede ser resecado quirúrgicamente. Siempre resulta sorprendente la cantidad de afectación metastásica que puede existir sin evidencia clínica o analítica de insuficiencia hepática funcional. A menudo, el signo clínico revelador es la hepatomegalia. Sin embargo, cuando se destruye de forma masiva la sustancia hepática o se produce una obstrucción directa de los conductos biliares principales, pueden producirse ictericia y elevación de las enzimas hepáticas.

CONCEPTOS CLAVE

Tumores hepáticos

- El hígado es la localización más habitual de los **cánceres metastásicos,** cuyos orígenes primarios corresponden a tumores malignos del colon, el pulmón y la mama.
- Los **adenomas hepatocelulares** son tumores benignos de hepatocitos neoplásicos. La mayoría se pueden subclasificar en función de los cambios moleculares:
  - Los **adenomas con inactivación de HNF1-α**, que prácticamente no se asocian a ningún riesgo de malignización, se relacionan con el uso de anticonceptivos orales o con la presencia de MODY-3.
  - Los **adenomas con activación de la β-catenina,** con mutaciones en el gen de la β-catenina que producen una marcada atipia y se asocian a un riesgo muy elevado de malignización.
  - Los **adenomas inflamatorios,** cuya característica es la regulación al alza de la proteína C reactiva y del amiloide A sérico (con frecuencia derivado de mutaciones en gp130). El 10% de estas lesiones tienen mutaciones activadoras de β-catenina concomitantes. El riesgo de malignización es intermedio.
- Los **principales tumores malignos primarios son el CHC y los colangiocarcinomas;** el CHC es, con diferencia, el más frecuente.
  - El CHC es un tumor frecuente en regiones de Asia y África, y su incidencia está aumentando en EE. UU.
  - Los principales agentes etiológicos del CHC son las hepatitis B y C crónicas, la cirrosis alcohólica, la esteatosis hepática no alcohólica y la hemocromatosis. En las poblaciones occidentales, aproximadamente el 90% de los CHC se desarrollan sobre un hígado cirrótico, mientras que en Asia casi el 50% de estos tumores aparecen en hígados no cirróticos.
  - La inflamación crónica y la regeneración celular asociadas a la hepatitis vírica o la activación de la vía IL-6/ JAK-STAT pueden ser factores predisponentes para el desarrollo de carcinomas.
  - Los CHC pueden ser unifocales o multifocales, infiltran vasos y recuerdan la arquitectura hepática normal en grado variable.
- El **colangiocarcinoma** es endémico en áreas en las que lo son las duelas hepáticas, como las especies de *Opisthorchis* y *Clonorchis.* Otros factores de riesgo son las enfermedades inflamatorias crónicas de los conductos biliares. Los tumores pueden originarse en los conductos biliares intra- o extrahepáticos. El pronóstico es siempre malo.

VESÍCULA BILIAR

El hígado secreta hasta 1 l de bilis diariamente. Entre las comidas, esta se almacena en la vesícula biliar, donde se concentra. La vesícula adulta tiene una capacidad aproximada de unos 50 ml. Este órgano no es esencial para la función biliar, dado que las personas no presentan indigestión o malabsorción de grasa tras una colecistectomía. **Más del 95% de la enfermedad de la vía biliar se debe a la colelitiasis (cálculos biliares).** Este proceso afecta en EE. UU. a 20 millones de personas, y cada año se realizan más de 700.000 colecistectomías, con un coste aproximado de 6.000 millones de dólares.

Malformaciones congénitas

Se puede encontrar una ausencia congénita de la vesícula biliar, pero también puede estar duplicada, con unos conductos císticos fusionados o independientes. La presencia de un tabique longitudinal o transversal puede dar origen a una vesícula bilobulada. En el 5-10% de la población se describen localizaciones aberrantes de la vesícula, de las que la más frecuente es una inclusión parcial o completa en el seno de la sustancia hepática. Un plegamiento del fondo es la malformación más frecuente y da lugar a una vesícula en *gorro frigio* (fig. 18-61). También se puede encontrar una *agenesia* de una parte o de todo el conducto hepático o colédoco y la estenosis por hipoplasia de los conductos biliares («atresia biliar» verdadera). Los *quistes de colédoco,* descritos anteriormente, pueden aparecer de forma aislada en la vesícula o asociarse a otros quistes en la vía biliar extrahepática o a una enfermedad fibropoliquística.

Colelitiasis (cálculos biliares)

Los cálculos afectan al 10-20% de la población adulta en los países desarrollados. Se estima que más de 20 millones de

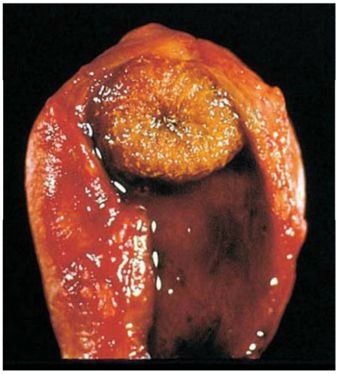


Figura 18-61 Vesícula en gorro frigio; el fondo está replegado hacia dentro.

personas en EE. UU. tienen cálculos biliares, lo que equivaldría a entre 25 y 50 toneladas de peso. La inmensa mayoría de los cálculos (> 80%) son «silentes» y la mayor parte de los individuos no presentan dolor biliar ni otras complicaciones durante décadas. Existen dos tipos generales de cálculos: *cálculos de colesterol,* que contienen más del 50% de cristales de monohidrato de colesterol, y *cálculos pigmentarios,* que corresponden fundamentalmente a sales de bilirrubinato cálcico.

Prevalencia y factores de riesgo. Algunas poblaciones tienen mucha más tendencia a desarrollar cálculos que otras. Los cálculos de colesterol son más prevalentes en EE. UU. y la parte occidental de Europa (90%) e infrecuentes en los países en vías de desarrollo. La prevalencia de los cálculos de colesterol se aproxima al 75% en los nativos americanos de raza Pima, Hopi y Navajos; los cálculos pigmentarios son poco frecuentes en estas poblaciones. Este tipo de cálculos, que son los predominantes en las poblaciones no occidentales, surgen fundamentalmente en presencia de infecciones bacterianas de la vía biliar e infestaciones parasitarias.

Los principales factores de riesgo asociados a la aparición de cálculos se resumen en la tabla 18-13 y se describen brevemente a continuación:

- *Edad y sexo.* La prevalencia de cálculos de colesterol aumenta durante toda la vida, pero principalmente afectan a individuos de mediana edad o ancianos. La prevalencia es superior en las mujeres en todas las regiones y etnias; en las mujeres caucásicas es el doble que en los hombres. Parece que la hipersecreción de colesterol biliar desempeña un papel fundamental en estas diferencias de edad y sexo. Se describen también asociaciones significativas al síndrome metabólico y la obesidad.
- *Factores ambientales.* La exposición a los estrógenos, incluido el uso de anticonceptivos orales y el embarazo, aumenta la expresión de los receptores de lipoproteínas hepáticas y estimula la actividad de la HMG-CoA reductasa hepática, lo que se traduce en un aumento de la captación de colesterol y de su síntesis, respectivamente. El resultado neto es una secreción biliar excesiva de colesterol. La obesidad y el adelgazamiento rápido se asocian de forma importante a un aumento de la secreción biliar de colesterol.
- *Trastornos adquiridos.* La estasis vesicular, de origen neurógeno u hormonal, genera un entorno favorable para la formación de cálculos tanto de colesterol como pigmentarios.
- *Factores hereditarios.* Los genes que codifican las proteínas hepatocíticas responsables del transporte de los lípidos biliares, denominados transportadores del casete de unión al ATP (ABC), se asocian a la formación de cálculos. En concreto, una variante frecuente del transportador de esteroles codificado por el gen *ABCG8* se asocia a un aumento del riesgo de aparición de los cálculos de colesterol.

Patogenia de los cálculos de colesterol. El colesterol se solubiliza en la bilis por la agregación con sales biliares hidrosolubles y lecitinas no hidrosolubles, sustancias que se comportan como detergentes. *Cuando las concentraciones de colesterol superan la capacidad de solubilización de la bilis (sobresaturación), el colesterol no puede permanecer más tiempo dispersado y forma núcleos para generar cristales sólidos de monohidrato de colesterol.* Parece que cuatro procesos contribuyen a la formación de cálculos de colesterol: 1) sobresaturación de la bilis con colesterol; 2) hipomotilidad de la vesícula biliar; 3) aceleración de la nucleación de los cristales de colesterol, y 4) hipersecreción de moco en la vesícula biliar, que atrapa los cristales nucleados y conduce a la agregación de más colesterol y la formación de cálculos macroscópicos.

Patogenia de los cálculos pigmentarios. Los cálculos pigmentarios son mezclas complejas de sales de calcio de bilirrubina no conjugada insoluble junto con sales de calcio inorgánico. Los trastornos asociados al aumento de las concentraciones de bilirrubina no conjugada en la bilis, como las anemias hemolíticas crónicas, la disfunción ileal grave o la derivación ileal y la contaminación bacteriana de la vía biliar, incrementan el riesgo de aparición de cálculos pigmentarios. La bilirrubina no conjugada es normalmente un componente menor de la bilis, pero aumenta cuando la infección de la vía biliar conduce a la liberación de β-glucuronidasas microbianas, que hidrolizan los glucurónidos de bilirrubina. Por tanto, la infección de la vía biliar por *Escherichia coli, Ascaris lumbricoides* o la duela hepática *C. sinensis* incrementa el riesgo de formación de cálculos pigmentarios. En las anemias hemolíticas, aumenta la secreción de bilirrubina conjugada hacia la bilis. Aproximadamente un 1% de los glucurónidos de bilirrubina se desconjugan en la vía biliar y, cuando se produce un aumento crónico de la secreción de bilirrubina conjugada, persiste una cantidad suficientemente grande de bilirrubina

Tabla 18-13 Factores de riesgo para la litiasis

Cálculos de colesterol
Demografía: individuos procedentes del norte de Europa, norteamericanos y suramericanos, pueblos nativos americanos, americanos de origen mexicano
Edad avanzada
Hormonas sexuales femeninas
Sexo femenino
Anticonceptivos orales
Embarazo
Obesidad y síndrome metabólico
Pérdida de peso rápida
Estasis vesicular
Trastornos congénitos del metabolismo de los ácidos biliares
Síndromes con hiperlipidemia
Cálculos pigmentarios
Demografía: asiáticos más que occidentales, rurales más que urbanos
Síndromes hemolíticos crónicos
Infecciones biliares
Trastornos digestivos: enfermedad ileal (p. ej., enfermedad de Crohn), resección o derivación ileal, fibrosis quística con insuficiencia pancreática

desconjugada como para permitir la formación de cálculos pigmentarios.

MORFOLOGÍA

Los **cálculos de colesterol** aparecen exclusivamente en la vesícula biliar, con un grado de colesterol puro que oscila entre el 100% (que es poco frecuente) y alrededor del 50%. Los cálculos de colesterol puros son de color amarillo pálido y tienen una forma entre redondeada y ovoidea, con una superficie externa dura y finamente granular (fig. 18-62), mostrando al corte una superficie cristalina brillante en empalizada. Al aumentar el porcentaje de carbonato cálcico, fosfato y bilirrubina, los cálculos adoptan un color blanco-grisáceo a negro y pueden ser laminados. Suelen encontrarse múltiples cálculos, cuyo tamaño puede alcanzar varios centímetros. En casos poco frecuentes, un cálculo muy grande puede ocupar prácticamente todo el fondo. Las superficies de los cálculos múltiples puede ser redondeadas o facetadas, por su estrecha aposición. Los cálculos constituidos principalmente por colesterol son radiotransparentes; en el 10-20% de los cálculos de colesterol el contenido de carbonato cálcico es suficiente como para hacerlos radiopacos.

Los **cálculos pigmentarios** son pardos o negros. En general, los cálculos pigmentarios negros se encuentran en una bilis estéril, mientras que los pardos aparecen en pacientes con una infección de los conductos biliares grandes. Los cálculos negros contienen polímeros oxidados de las sales de calcio de la bilirrubina no conjugada, pequeñas cantidades de carbonato cálcico, fosfato cálcico y glucoproteína de mucina, así como algunos cristales de monohidrato de colesterol. Los cálculos pardos contienen compuestos parecidos, junto con algo de colesterol y sales cálcicas de palmitato y estearato. Los cálculos negros no suelen superar 1,5 cm de diámetro, aparecen casi siempre en grandes cantidades (con una relación inversa entre número y tamaño; fig. 18-63) y son bastante friables. Los contornos suelen ser espiculares y moldeados. Los cálculos pardos suelen ser laminados y blandos, y pueden tener una consistencia parecida a la de un jabón o grasa. Aproximadamente el 50-75% de los cálculos negros son radiopacos por la presencia de sales cálcicas, mientras que los cálculos pardos, que contienen jabones de calcio, son radiotransparentes. Las glucoproteínas de mucina conforman «el andamiaje y el cemento» entre las partículas de todos los tipos de cálculos.

Características clínicas. Los cálculos pueden tardar décadas en causar síntomas, y un 70-80% de los pacientes permanecen asintomáticos durante toda la vida. Los pacientes asintomáticos pueden desarrollar síntomas con una frecuencia de hasta el 4% anual, aunque el riesgo disminuye con el tiempo. Entre los síntomas más destacados están el *cólico biliar,* que puede provocar un intenso dolor. A pesar de denominarse «cólico», suele ser un dolor constante más que cólico. En general aparece tras una comida grasa, que fuerza el cálculo contra la salida de la vesícula biliar y aumenta la presión en la vesícula biliar, provocando el dolor. Este dolor se localiza en el cuadrante superior derecho o el epigastrio y se puede irradiar hacia el hombro derecho o la espalda. La inflamación de la vesícula biliar (colecistitis, como se comenta a continuación) asociada a los cálculos también genera dolor. Las complicaciones más graves son *empiema, perforación, fístulas, inflamación de la vía biliar (colangitis), colestasis obstructiva* y *pancreatitis.* Cuanto más grande sea el cálculo, menor será el riesgo de que entre en el conducto cístico o colédoco y lo obstruya; los cálculos más pequeños o «arenillas» se asocian a un mayor riesgo. En ocasiones, los cálculos grandes pueden erosionar de forma directa un asa de intestino delgado adyacente y producir una obstrucción intestinal («*íleon biliar*» o *síndrome de Bouveret*). Por último (aunque no por ello menos importante), los cálculos se asocian a un aumento del riesgo de carcinoma de vesícula, que se comenta más adelante.

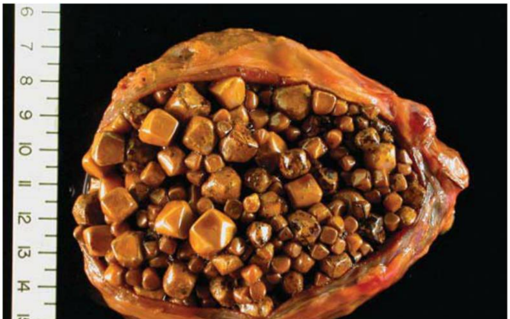


Figura 18-62 Cálculos de colesterol. La pared vesicular está engrosada y fibrótica por una colecistitis crónica.



Figura 18-63 Cálculos pigmentarios. Se observan varios cálculos negros facetados en esta vesícula biliar, por lo demás normal, de un paciente con una prótesis mecánica de la válvula mitral, que produce una hemólisis intravascular crónica.

Colecistitis

La inflamación de la vesícula biliar puede ser aguda, crónica o crónica agudizada. Casi siempre aparece asociada a cálculos. En EE. UU., la colecistitis es una de las indicaciones más frecuentes de cirugía abdominal. La distribución epidemiológica es paralela a la de los cálculos biliares.

Colecistitis aguda

La colecistitis aguda litiásica se precipita en el 90% de los casos por la obstrucción del cuello o del conducto cístico por un cálculo. Es la principal complicación de los cálculos y la causa más frecuente de una colecistectomía de urgencia. *La colecistitis sin cálculos (alitiásica) puede aparecer en los enfermos graves y representa aproximadamente el 10% de los casos de colecistitis.*

Patogenia. *La colecistitis aguda litiásica se debe a la irritación e inflamación química de la vesícula biliar obstruida por cálculos.* La acción de las fosfolipasas mucosas hidroliza las lecitinas luminales, que se convierten en lisolecitinas tóxicas. La capa mucosa de glucoproteínas, que normalmente ejerce un efecto protector, se ve alterada, lo que expone el epitelio de la mucosa a la acción detergente directa de las sales biliares. Las prostaglandinas liberadas en el seno de la pared de la vesícula distendida contribuyen a la inflamación mucosa y mural; la distensión y el aumento de la presión intraluminal comprometen el flujo de sangre a la mucosa. *Estos acontecimientos se producen sin una infección bacteriana; la contaminación bacteriana se produce exclusivamente en fases posteriores de la evolución.* La colecistitis litiásica aguda se desarrolla con frecuencia en diabéticos con cálculos sintomáticos.

La colecistitis aguda alitiásica, sin presencia de cálculos, se cree que está relacionada con la isquemia. La arteria cística es una arteria terminal sin circulación colateral. Los factores que contribuyen pueden ser la inflamación y el edema de la pared, lo que dificulta el flujo de sangre, la estasis vesicular y la acumulación de microcristales de colesterol (barro biliar), de bilis viscosa y de moco de la vesícula, con la consiguiente obstrucción del conducto cístico, aunque no existan cálculos. Afecta a pacientes hospitalizados por motivos no relacionados. Los factores de riesgo de una colecistitis aguda alitiásica son: 1) sepsis con hipotensión e insuficiencia multiorgánica; 2) inmunodepresión; 3) traumatismos mayores y quemaduras; 4) diabetes mellitus, y 5) infecciones.

MORFOLOGÍA

En la **colecistitis aguda,** la vesícula biliar suele estar aumentada de tamaño y tensa, y puede adoptar un aspecto rojo brillante o presentar una decoloración violácea a negro-verdoso, en relación con las hemorragias subserosas. La serosa está recubierta a menudo por un exudado fibrinoso, que puede ser fibrinopurulento en casos graves. No existen diferencias morfológicas específicas entre la colecistitis aguda litiásica y alitiásica, salvo la ausencia de cálculos en la segunda. En la **colecistitis litiásica** se suele identificar un cálculo obstructivo en el cuello de la vesícula biliar o el conducto cístico. La luz vesicular puede contener uno o más cálculos y aparece llena de una bilis turbia, que puede contener grandes cantidades de fibrina, pus y hemorragia. Cuando el exudado corresponde prácticamente a pus puro, el cuadro se denomina **empiema vesicular.** En los casos leves, la pared vesicular está engrosada, edematosa e hiperémica. En los casos más graves se convierte en un órgano necrótico negro-verdoso, en el cuadro llamado **colecistitis gangrenosa,** con perforaciones de pequeñas a grandes. La inflamación predominante corresponde a neutrófilos. La invasión por gérmenes productores de gas, sobre todo clostridios y coliformes, puede producir una **colecistitis aguda «enfisematosa».**

Características clínicas. Los pacientes con una colecistitis litiásica aguda suelen referir antecedentes de episodios de dolor previos, aunque no siempre. Un ataque de colecistitis aguda se inicia con un dolor progresivo en el cuadrante superior derecho o epigástrico, de más de 6 h de duración. Se asocia con frecuencia a febrícula, anorexia, taquicardia, sudoración, náuseas y vómitos. La mayor parte de los pacientes no presentan ictericia. La presencia de una hiperbilirrubinemia sugiere una obstrucción del colédoco. La leucocitosis de leve a moderada puede asociarse a un incremento leve de la concentración de fosfatasa alcalina sérica. *La colecistitis aguda litiásica puede debutar de una forma bastante súbita y suponer una emergencia quirúrgica aguda, o bien manifestarse por síntomas leves que se resuelven sin intervención médica.* Cuando el paciente no consulta al médico, el ataque se suele resolver en 7-10 días y, a menudo, en 24 h. Sin embargo, hasta el 25% de los pacientes desarrollan síntomas más graves de forma progresiva y necesitan una cirugía inmediata. Es frecuente la recaída en los pacientes que se recuperan sin cirugía.

Los síntomas clínicos de la colecistitis aguda alitiásica suelen ser más insidiosos, dado que quedan ocultos por los procesos de base que precipitan los ataques. Un alto porcentaje de pacientes no tienen síntomas referibles a la vesícula y su diagnóstico exige un elevado nivel de sospecha. En los pacientes gravemente enfermos, es clave reconocer de forma precoz este cuadro, porque la falta de diagnóstico garantiza prácticamente una evolución mortal. El retraso del diagnóstico o la propia enfermedad condicionan que la incidencia de gangrena y perforación sea mucho más alta en la colecistitis alitiásica que en la litiásica. En casos poco frecuentes, una infección bacteriana primaria puede producir una colecistitis aguda alitiásica, causada por gérmenes como *Salmonella typhi* y estafilococos. Se puede encontrar una forma de curso más lento de colecistitis aguda alitiásica en pacientes con vasculitis sistémica, en ancianos con isquemia grave por ateroesclerosis, en el sida y en las infecciones de la vía biliar.

Colecistitis crónica

La colecistitis crónica puede ser secuela de brotes repetidos de una colecistitis aguda de leve a grave, aunque en muchos casos debuta sin antecedentes de ataques previos. Dado que se asocia a una *colelitiasis en más del 90% de los casos,* la población de riesgo es la misma que para los cálculos. La evolución de la colecistitis crónica no está clara; no se sabe si los cálculos tienen un papel directo en iniciar la inflamación o en la aparición del dolor, sobre todo porque la colecistitis crónica alitiásica tiene unos síntomas e histología parecidos a la variante litiásica. Parece más bien que la sobresaturación de la bilis predispone a la inflamación crónica en ambos casos y, en la mayoría de los pacientes, también a la formación de cálculos. Se consigue cultivar gérmenes en la bilis, sobre todo *E. coli* y enterococos, en un tercio de los casos aproximadamente. A diferencia de lo que sucede en la colecistitis aguda litiásica, la obstrucción del flujo de salida de la vesícula biliar no es un requisito. Dado que la mayor parte de las vesículas que se extirpan en la cirugía programada por cálculos tienen rasgos de colecistitis crónica, se debe llegar a la conclusión de que los síntomas biliares a menudo aparecen tras la coexistencia a largo plazo de cálculos e inflamación de baja intensidad.

MORFOLOGÍA

Los cambios morfológicos de la colecistitis crónica son extremadamente variables y en ocasiones mínimos. La serosa suele estar lisa y brillante, aunque puede verse mate por una **fibrosis subserosa.** Las adherencias fibrosas densas pueden persistir como secuela de una inflamación aguda previa. Al corte, la pared muestra un engrosamiento de intensidad variable y tiene un aspecto opaco blanco-grisáceo. En los casos no complicados, la luz contiene bilis mucoide verdeamarillenta y a menudo cálculos. La mucosa se suele conservar.

El estudio histológico muestra un grado variable de inflamación. En los casos más leves solo se identifican algunos linfocitos, células plasmáticas y macrófagos diseminados en la mucosa y el tejido fibroso subseroso (fig. 18-64*A*). En los casos más evolucionados se reconoce una importante fibrosis subepitelial y subserosa, asociada a

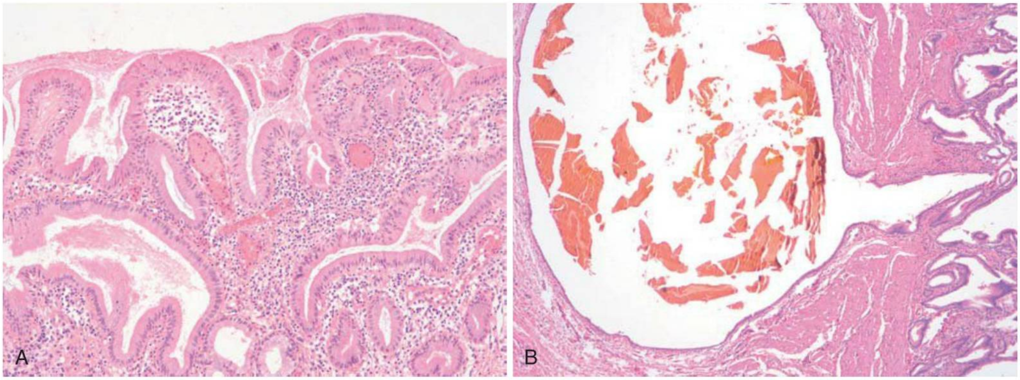


Figura 18-64 Colecistitis crónica. **A.** La mucosa vesicular aparece infiltrada por células inflamatorias. **B.** La evaginación de la mucosa a través de la pared da origen a los senos de Rokitansky-Aschoff (contienen bilis).

infiltración mononuclear. La proliferación reactiva de la mucosa y la fusión de los repliegues mucosos pueden ocasionar la aparición de unas criptas de epitelio enterradas dentro de la pared vesicular. Las evaginaciones del epitelio mucoso a través de la pared **(senos de Rokitansky-Aschoff)** pueden ser bastante prominentes (fig. 18-64*B*). La presencia de cambios inflamatorios agudos indica una exacerbación aguda de una vesícula biliar con una lesión crónica previa.

En los casos poco frecuentes en los que existe una extensa calcificación distrófica en el seno de la pared vesicular aparece la **vesícula de porcelana,** que es importante por ir asociada a un marcado aumento de la incidencia de cáncer. En la **colecistitis xantogranulomatosa,** la vesícula biliar tiene un engrosamiento masivo de la pared y aparece retraída, nodular y con inflamación crónica, asociada a focos de necrosis y hemorragia. Este cuadro se activa por la rotura de los senos de Rokitansky-Aschoff en la pared de la vesícula, seguida por una acumulación de macrófagos que han ingerido fosfolípidos biliares. Estas células, que contienen lípidos y tienen un citoplasma espumoso, se denominan células xantomatosas y dan nombre al cuadro. Por último, una vesícula biliar atrófica, con obstrucción crónica y frecuentemente dilatada, puede contener solo secreciones claras, en un cuadro que se conoce como **hidropesía vesicular.**

Características clínicas. La colecistitis crónica no se asocia a las llamativas manifestaciones de las variantes agudas y se suele caracterizar por ataques repetidos de dolor epigástrico o en el cuadrante superior derecho de tipo sordo. Con frecuencia se asocia a náuseas, vómitos e intolerancia a los alimentos grasos.

El diagnóstico de colecistitis aguda y crónica es importante por las siguientes complicaciones:

- Sobreinfección bacteriana con colangitis o sepsis.
- Perforación vesicular con formación de un absceso local.
- Rotura vesicular con peritonitis difusa.
- Fístula bilioentérica (colecistoentérica) con drenaje de la bilis hacia los órganos adyacentes, entrada de aire y bacterias en la vía biliar y riesgo de obstrucción intestinal secundaria a los cálculos (íleo).
- Agravamiento de las enfermedades clínicas previas, con descompensación cardíaca, pulmonar, renal o hepática.
- Vesícula de porcelana, con aumento del riesgo de cáncer, aunque las encuestas para valorar este riesgo han obtenido frecuencias muy discrepantes.

Carcinoma

El carcinoma de vesícula biliar es el tumor maligno más frecuente de la vía biliar extrahepática. En EE. UU. se diagnostican cada año unos 6.000 casos nuevos de este tumor. Existen amplias variaciones en la incidencia de cáncer de vesícula a escala mundial, y algunas regiones, como Chile, Bolivia y el norte de la India, tienen el número más elevado de casos. Incluso dentro de EE. UU., las áreas con un gran número de nativos americanos o hispanos, como la zona suroccidental, tienen una incidencia de cáncer vesicular superior a la del resto del país. *El cáncer de vesícula biliar es al menos dos veces más frecuente en las mujeres que en los hombres;* esta diferencia entre los sexos puede ser varias veces superior en las regiones de máxima incidencia. La inmensa mayoría de los pacientes se diagnostican en estadios avanzados, no susceptibles de resección quirúrgica, y la supervivencia media a los 5 años de estos pacientes sigue siendo inferior al 10%.

Patogenia. *El factor de riesgo más importante del cáncer de vesícula (además de la raza y del sexo) es la presencia de cálculos,* que se describen en el 95% de los casos. Sin embargo, hay que recordar que solo el 1-2% de los pacientes con cálculos desarrollan un cáncer vesicular. En Asia, las infecciones bacterianas o parasitarias crónicas se han vinculado como factores de riesgo, y la coexistencia de cálculos con estos cánceres es mucho menos frecuente. A pesar de todo, el vínculo que relaciona los cálculos o las infecciones crónicas con el cáncer vesicular es la inflamación crónica. Los cánceres de vesícula contienen unas alteraciones moleculares repetidas, que pueden «activarse» como dianas de tratamiento. Un ejemplo es la oncoproteína ERBB2 (Her-2/neu), que está sobreexpresada en un tercio a dos tercios de los casos y que puede ser inhibida con inhibidores de molécula pequeña o anticuerpos monoclonales. Una reciente secuenciación en profundidad de los cánceres de vesícula ha mostrado mutaciones en los genes de remodelación de la cromatina, como *PBRM1* y *MLL3,* hasta en el 25% de los casos. Estas podrían ser dianas terapéuticas.

MORFOLOGÍA

Los carcinomas de la vesícula biliar crecen siguiendo dos patrones: **infiltrante** o **exofítico.** El infiltrante es el más frecuente y suele cursar como una zona poco definida de engrosamiento e induración difusa de la pared. Las ulceraciones profundas pueden causar una penetración directa en el hígado o la formación de fístulas con las vísceras adyacentes, hacia las que crece la neoplasia. Estos tumores son escirros y tienen una consistencia muy firme. La variante exofítica crece hacia la luz, como una masa irregular similar a una coliflor, pero a la vez infiltra la pared subyacente (fig. 18-65*A*).

La mayor parte de los carcinomas vesiculares son adenocarcinomas. Algunos adoptan una arquitectura papilar y van de claramente a moderadamente diferenciados, mientras que otros son infiltrantes y de poco diferenciados a indiferenciados (fig. 18-65*B*). Aproximadamente un 5% de estas neoplasias son carcinomas epidermoides o tienen diferenciación adenoescamosa. Una minoría puede mostrar una diferenciación carcinoide o algún tipo de rasgo mesenquimatoso (carcinosarcomas). Los tumores papilares suelen tener un pronóstico mejor que otros tumores. Cuando se diagnostican estas neoplasias, la mayoría han infiltrado el hígado de forma centrífuga y muchas han alcanzado el conducto cístico, los conductos biliares adyacentes y los ganglios portahepáticos. Es frecuente la diseminación peritoneal, por el tubo digestivo y a los pulmones.

No es raro encontrar lesiones premalignas (displásicas) en el epitelio adyacente a un cáncer infiltrante o en las vesículas con una colelitiasis de larga evolución. Casi siempre se trata de displasias planas, con grados variables de atipia celular, incluido carcinoma *in situ.*

Aunque se han publicado casos de adenomas polipoideos de vesícula biliar, estas lesiones pocas veces son precursoras de los adenocarcinomas infiltrantes y tienen alteraciones genéticas diferentes.

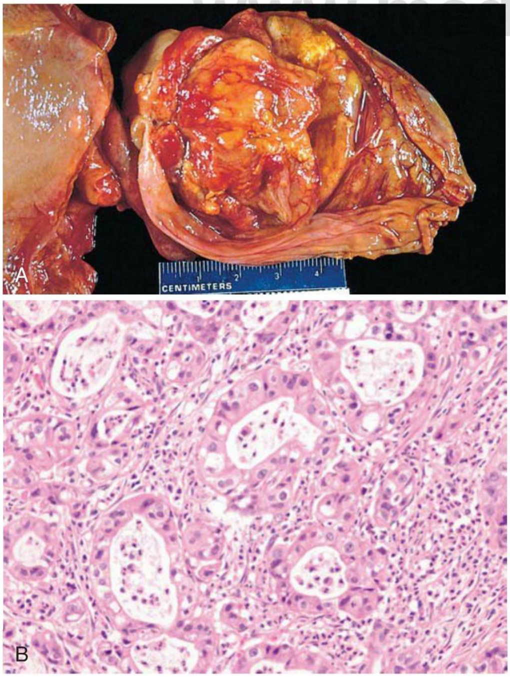


Figura 18-65 Adenocarcinoma de vesícula. **A.** La vesícula biliar abierta contiene un gran tumor exofítico que prácticamente ocupa la luz. **B.** Se observan glándulas malignas que infiltran una pared vesicular densamente fibrótica.

Características clínicas. El diagnóstico preoperatorio de carcinoma vesicular es más la excepción que la norma y se consigue en menos del 20% de los casos. Los síntomas de aparición son insidiosos y típicamente no se pueden distinguir de los asociados a la colelitiasis: dolor abdominal, ictericia, anorexia, náuseas y vómitos. La detección precoz del tumor es posible en los pacientes que desarrollan una vesícula palpable y una colecistitis aguda antes de que el tumor se extienda a estructuras adyacentes o en aquellos casos en los que el carcinoma se identifica de forma casual durante una colecistectomía por cálculos sintomáticos. La resección quirúrgica, que a menudo incluye la parte adyacente del hígado, es el único tratamiento eficaz cuando es posible, aunque también se usan distintos regímenes de quimioterapia.

CONCEPTOS CLAVE

Enfermedades vesiculares

- Entre las enfermedades vesiculares están la colelitiasis, la colecistitis aguda y crónica, y el cáncer de vesícula biliar.
- Los cálculos son frecuentes en los países occidentales. La inmensa mayoría son cálculos de colesterol. Los pigmentados que contienen bilirrubina y calcio son más frecuentes en los países asiáticos.
- Los factores de riesgo para el desarrollo de los cálculos de colesterol son la edad avanzada, el sexo femenino, el uso de estrógenos, la obesidad y la herencia.
- La colecistitis se asocia casi siempre a la colelitiasis, aunque en aproximadamente el 10% de los casos aparece sin esta. Los cálculos son también un factor de riesgo para el cáncer de vesícula.
- La colecistitis aguda litiásica es la causa más frecuente de una colecistectomía de urgencia.
- Los cánceres de vesícula biliar se asocian a cálculos en la inmensa mayoría de los casos. Es típico que se detecten de forma tardía porque los síntomas son inespecíficos y por ello se asocian a un pronóstico malo.

LECTURAS RECOMENDADAS

Mecanismos de las lesiones hepáticas y su reparación

Gouw ASW, Clouston AD, Theise ND: Ductular reactions in human livers: diversity at the interface. *Hepatology* 54:1853, 2011. *[Revisión de las reacciones ductulillares, la respuesta de las células madre del hígado humano en todas las hepatopatías, que están relacionadas con los mecanismos de la regeneración, la fibrogenia y la neoplasia].*

Kocabayoglu P, Friedman SL: Cellular basis of hepatic fibrosis and its role in inflammation and cancer. *Front Biosci (Schol Ed)* 5:217, 2013. *[Interrelación entre los conocimientos disponibles sobre las células estrelladas hepáticas y las células miofibroblásticas del hígado y los procesos inflamatorios, fibrosantes y neoplásicos].*

Iwaisako K, Brenner DA, Kisseleva T: What's new in liver fibrosis? The origin of myofibroblasts in liver fibrosis. *J Gastroenterol Hepatol* 27(Suppl 2):65, 2012.

Wanless IR, Nakashima E, Sherman M: Regression of human cirrhosis. Morphologic features and the genesis of incomplete septal cirrhosis. *Arch Pathol Lab Med* 124:1599, 2000. *[El artículo revolucionario que empezó a replantearse si la fibrosis/cirrosis podía experimentar regresión; en el mismo volumen de la revista, mire también las críticas de los revisores originales del artículo (que fue publicado a pesar de las mismas) y la respuesta de los autores a las mismas. La historia de la anatomía patológica pasa ante sus ojos].*

Insuficiencia hepática aguda, crónica y crónica agudizada

Berzigotti A, Seijo S, Reverter E, et al: Assessing portal hypertension in liver diseases. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 7:141, 2013. *[Definiciones y metodologías en evolución para la valoración de la hipertensión portal como frente de avance en la hepatología].*

Chun LJ, Tong MJ, Busuttil RW, et al: Acetaminophen hepatotoxicity and acute liver failure. *J Clin Gastroenterol* 43:342, 2009. *[Acerca de la causa más frecuente de insuficiencia hepática aguda que conduce a un trasplante].*

Hytiroglou P, Snover DC, Alves V: Beyond "cirrhosis": a proposal from the International Liver Pathology Study Group. *Am J Clin Pathol* 137:5, 2012. *[Nuevos conocimientos sobre las distintas cirrosis y un nuevo planteamiento sobre el antiguo concepto de cirrosis y hepatopatía avanzada].*

Khungar V, Poordad F: Hepatic encephalopathy. *Clin Liver Dis* 16:301, 2012. *[Buena revisión de una de las secuelas más ominosas de todos los tipos de insuficiencia hepática].*

Laleman W, Verbeke L, Meersseman P: Acute-on-chronic liver failure: current concepts on definition, pathogenesis, clinical manifestations and potential therapeutic interventions. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 5:523, 2011.

Bernal W, Wendon J: Acute Liver Failure. *New Engl J Med* 369:2525, 2013. *[Una revisión clínica excelente].*

Hepatitis vírica

Chung RT, Baumert TF: Curing chronic hepatitis C—The arc of medical triumph. *New Engl J Med* 370:1576, 2014. *[Una excelente perspectiva sobre cómo y por qué se puede curar la hepatitis C].*

Joyce MA, Tyrrell DL: The cell biology of hepatitis C virus. *Microbes Infect* 12:263, 2010. *[Qué sabemos y qué ignoramos sobre el virus de la hepatitis C y las células a las que infecta].*

Lai M, Liaw YF: Chronic hepatitis B: past, present, and future. *Clin Liver Dis* 14:531, 2010. *[Una revisión exhaustiva de la naturaleza en continua evolución de la hepatitis B y nuestros intentos de prevenirla y tratarla].*

Ward JW, Lok AS, Thomas DL: Report on a single-topic conference on "Chronic viral hepatitis–strategies to improve effectiveness of screening and treatment". *Hepatology* 55:307, 2012. *[Revisión de todos los aspectos de la hepatitis vírica crónica y la relación entre la anatomía patológica y la evolución y el tratamiento de la enfermedad].*

Hepatopatías autoinmunitarias

Czaja AJ, Manns MP: Advances in the diagnosis, pathogenesis, and management of autoimmune hepatitis. *Gastroenterology* 139:58, 2010.

Eisenmann de Torres B and members of the International Autoimmune Hepatitis Group: Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 48:169, 2008.

Imam MH, Talwalkar JA, Lindor KD: An update on primary sclerosing cholangitis:from pathogenesis to treatment. *Minerva Gastroenterol Dietol* 59:49, 2013. *[Exhaustiva revisión de todos los aspectos de esta enfermedad].*

Uibo R, Kisand K, Yang CY: Primary biliary cirrhosis: a multi-faced interactive disease involving genetics, environment and the immune response. *APMIS* 120:857, 2012. *[Una hepatopatía clásica, cuyos orígenes siguen siendo poco claros; se analizan los conocimientos e hipótesis más recientes].*

Hepatopatías inducidas por fármacos y toxinas

Beier JI, Arteel GE, McClain CJ: Advances in alcoholic liver disease. *Curr Gastroenterol Rep* 13:56, 2011.

Crawford JM: Histologic findings in alcoholic liver disease. *Clin Liver Dis* 16:699, 2012. *[Una revisión exhaustiva de los cambios morfológicos en la hepatopatía alcohólica y los mecanismos subyacentes que la producen].*

Gunawan B, Kaplowitz N: Clinical perspectives on xenobiotic-induced hepatotoxicity. *Drug Metab Rev* 36:301, 2004. *[Una revisión actualizada y exhaustiva].*

Kleiner DE: The pathology of drug-induced liver injury. *Semin Liver Dis* 29:364, 2009.

Hepatopatías metabólicas

Kleiner DE, Brunt EM: Nonalcoholic fatty liver disease: pathologic patterns and biopsy evaluation in clinical research. *Semin Liver Dis* 32:3, 2012. *[Máximas autoridades sobre el tema].*

Perlmutter DH, Silverman GA: Hepatic fibrosis and carcinogenesis in α1-antitrypsin deficiency: a prototype for chronic tissue damage in gain-of-function disorders. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 1:3, 2011. *[Una perspectiva más amplia sobre algunas hepatopatías hereditarias, que emplea la α_1-antitripsina como ejemplo paradigmático].*

Pietrangelo A: Hereditary hemochromatosis: pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Gastroenterology* 139:393, 2010.

Rosencrantz R, Schilsky M: Wilson disease: pathogenesis and clinical considerations in diagnosis and treatment. *Semin Liver Dis* 31:245, 2011.

Santos PC, Krieger JE, Pereira AC: Molecular diagnostic and pathogenesis of hereditary hemochromatosis. *Int J Mol Sci* 13:1497, 2012.

Síndromes de colestasis

Desmet VJ: Congenital diseases of intrahepatic bile ducts: variations on the theme "ductal plate malformation". *Hepatology* 16:1069, 1992. *[Artículo clásico sobre patología hepática].*

Hirschfield GM, Heathcote EJ, Gershwin ME: Pathogenesis of cholestatic liver disease and therapeutic approaches. *Gastroenterology* 139:1481, 2010. *[Revisión exhaustiva de los rasgos más frecuentes de las hepatopatías].*

Paumgartner G: Biliary physiology and disease: reflections of a physician-scientist. *Hepatology* 51:1095, 2010. *[Cómo el mejor trabajo de investigación influye sobre la medicina clínica, a veces lentamente, a lo largo de décadas].*

Tsui WM, Lam PW, Lee WK: Primary hepatolithiasis, recurrent pyogenic cholangitis, and oriental cholangiohepatitis: a tale of 3 countries. *Adv Anat Pathol* 18:318, 2011. *[Una revisión que ofrece mucha información sobre las enfermedades comentadas y también sobre las diferentes historias de los conocimientos médicos en las distintas regiones del mundo].*

Tumores hepáticos benignos y malignos

Bioulac-Sage P, Cubel G, Balabaud C: Revisiting the pathology of resected benign hepatocellular nodules using new immunohistochemical markers. *Semin Liver Dis* 31:91, 2011. *[Artículo del equipo responsable en gran medida de la nueva clasificación molecular de los adenomas hepatocelulares].*

Bosman F, Carneiro F, Hruban R, et al, editors: *WHO Classification of Tumours of the Digestive System*, ed 4, Geneva, Switzerland, 2010, WHO Press. *[La biblia actual sobre los tumores hepáticos y de la vía biliar, así como del resto del tubo digestivo].*

El-Serag HB: Epidemiology of Viral Hepatitis and Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology* 142:1264, 2012. *[Tendencias en la incidencia de carcinoma hepatocelular, con un buen comentario sobre las causas del aumento de la incidencia].*

Forner A, Llovet JM, Bruix J: Hepatocellular carcinoma. *Lancet* 379:1245, 2012. *[Abordaje conjunto de las perspectivas clínicas, radiológicas, patológicas y oncológicas].*

Gatto M, Alvaro D: New insights on cholangiocarcinoma. *World J Gastrointest Oncol* 2:136, 2010.

International Consensus Group for Hepatocellular Neoplasia: Pathologic diagnosis of early hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 49:658, 2009. *[Buen ejemplo de la introducción de cambios en la medicina, mediante la combinación de esfuerzos a lo largo de los años para conseguir un nuevo consenso].*

Razumilava N, Gores GJ: Classification, diagnosis, and management of cholangiocarcinoma. *Clin Gastroenterol Hepatol* 11:13, 2013.

Página deliberadamente en blanco

Véase *TARGETED THERAPY* (TRATAMIENTO DIRIGIDO), disponible *online* en **www.studentconsult.com**

CAPÍTULO 19

Páncreas

Ralph H. Hruban • Christine A. Iacobuzio-Donahue

ÍNDICE DEL CAPÍTULO

El páncreas adulto es un órgano retroperitoneal, orientado transversalmente, que se extiende desde la segunda porción del duodeno hacia el hilio esplénico (fig. 19-1*A*). Aunque el nombre del órgano procede del griego *pankreas* («todo carne»), en realidad se trata de un órgano complejo lobulado con dos componentes diferentes: exocrino y endocrino.

El *páncreas exocrino* representa el 80-85% del órgano y está compuesto por células acinares, que secretan las enzimas necesarias para la digestión. Las células acinares son células epiteliales de morfología piramidal que contienen gránulos rodeados por membrana ricos en proenzimas (cimógenos), entre los que están el tripsinógeno, el quimotripsinógeno, la procarboxipeptidasa, la proelastasa, el calicreinógeno y las profosfolipasas A y B. Tras ser secretadas, estas proenzimas y enzimas son transportadas a través de una serie de conductillos y conductos hacia el duodeno, donde se activan mediante la degradación proteolítica en el tubo digestivo (se describe más adelante).

El *páncreas endocrino* está constituido por aproximadamente un millón de conglomerados de células, los islotes de Langerhans, dispersos por toda la glándula. Las células de los islotes secretan insulina, glucagón y somatostatina, y representan solo el 1-2% del órgano. Las enfermedades del páncreas endocrino se describen de forma detallada en el capítulo 24.

Malformaciones congénitas

El proceso complejo mediante el cual se produce la fusión de los primordios ventral y dorsal del páncreas durante el desarrollo pancreático puede sufrir unas «imperfecciones», que a menudo originan una serie de variaciones congénitas en la anatomía pancreática. El páncreas suele generarse normalmente por la fusión de las evaginaciones dorsal y ventral del intestino anterior. El cuerpo, la cola y la parte superior/anterior de la cabeza del páncreas derivan, junto con el conducto accesorio de Santorini, del primordio dorsal. Normalmente, el primordio ventral da origen a la parte posterior/inferior de la cabeza del páncreas y drena a través del conducto pancreático principal en la papila de Vater.

Páncreas dividido. **El páncreas dividido es la malformación congénita pancreática más frecuente,** con una incidencia del 3 al 10%. En la mayoría de los individuos, el conducto pancreático principal (conducto de Wirsung) se une al colédoco justamente proximal a la papila de Vater, y el conducto pancreático accesorio (conducto de Santorini) drena en el duodeno a través de una papila menor separada (v. fig. 19-1*A*). El páncreas dividido se debe a la falta de fusión de los sistemas de conductos fetales de los primordios pancreáticos ventral y dorsal. Como consecuencia, la mayor parte del páncreas (formada por el primordio pancreático dorsal) drena en el duodeno a través de la papila menor de pequeño calibre (fig. 19-1*B*). El conducto de Wirsung de los pacientes con páncreas dividido drena exclusivamente una pequeña parte de la cabeza de la glándula a través de la papila de Vater. Aunque se discute, se ha planteado que un drenaje inadecuado de las secreciones pancreáticas a través de la papila menor, sobre todo cuando se combina con defectos genéticos que aumentan la susceptibilidad a sufrir pancreatitis (como se describirá más adelante), predispone a los individuos con un páncreas dividido a sufrir pancreatitis crónica.

Páncreas anular. El páncreas anular es un anillo a modo de banda de tejido pancreático normal que rodea por completo la segunda porción del duodeno. El páncreas anular puede ser causa de una obstrucción duodenal.

Páncreas ectópico. Se encuentra tejido pancreático de localización aberrante o ectópica en aproximadamente el 2% de las autopsias analizadas. Las localizaciones más frecuentes de estas ectopias son el estómago y el duodeno, seguidos del yeyuno, los divertículos de Meckel y el íleon. Aunque suelen

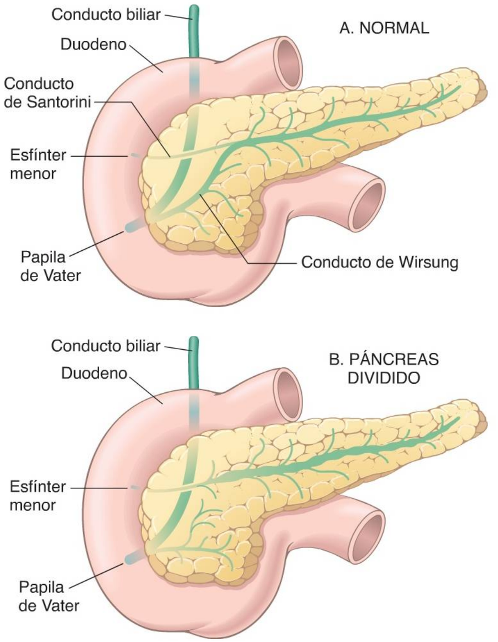


Figura 19-1 Anatomía de los conductos pancreáticos **A.** Anatomía ductal normal. **B.** Anatomía ductal en el páncreas dividido. (Adaptado de Gregg JA, et al: Pancreas divisum: results of surgical intervention. Am J Surg 1983; 145:488-492.)

ser hallazgos casuales, estos restos embriológicos, constituidos por ácinos, glándulas y, a veces, islotes de Langerhans pancreáticos de aspecto normal, pueden en ocasiones ser causa de dolor secundario a la inflamación localizada o, en raras ocasiones, origen de una hemorragia mucosa.

Agenesia. Es muy raro que el páncreas no se desarrolle en absoluto (agenesia). Algunos casos de agenesia se producen por mutaciones homocigóticas en la línea germinal de *PDX1,* un gen que codifica el factor de transcripción de la homeosecuencia clave para el desarrollo pancreático.

Pancreatitis

La pancreatitis se divide en dos formas, aguda y crónica, cada una de las cuales tiene sus propias características patológicas y clínicas. Como se comentará, ambos cuadros se inician por lesiones que provocan la autodigestión del páncreas por sus propias enzimas. En circunstancias normales, los siguientes mecanismos protegen al páncreas de la autodigestión por sus propias enzimas:

- La mayoría de las enzimas digestivas se sintetizan en una forma de proenzimas inactivas (cimógenos), que son almacenadas en gránulos de secreción.
- La mayoría de las proenzimas se activan por la tripsina, que a su vez se activa por la enteropeptidasa duodenal (enterocinasa) en el intestino delgado; por tanto, la activación intrapancreática de las proenzimas es normalmente mínima.

Tabla 19-1 Factores etiológicos en la pancreatitis aguda

Metabólicos
Alcoholismo Hiperlipoproteinemia Hipercalcemia Fármacos (p. ej., azatioprina)
Genéticos
Mutaciones en los genes que codifican la tripsina, los reguladores de la tripsina o las proteínas reguladoras del metabolismo del calcio
Mecánicos
Cálculos biliares Traumatismos Lesiones yatrógenas Lesiones quirúrgicas Técnicas endoscópicas con inyección de contraste
Vasculares
Shock Ateroembolia Vasculitis
Infecciosos
Parotiditis

- Las células acinares y ductales secretan inhibidores de la tripsina, incluido el inhibidor de la serina proteasa Kazal de tipo 1 (SPINK1), que limita todavía más la actividad intrapancreática de la tripsina.

La pancreatitis se produce cuando los mecanismos protectores se alteran o son superados. Como se comenta más adelante, las manifestaciones clínicas de la pancreatitis son muy variadas. Los ataques agudos pueden ser leves y autolimitados o cursar como un proceso inflamatorio agudo con riesgo para la supervivencia; cuando se produce una pancreatitis persistente o recidivante, puede ocurrir una pérdida permanente de la función pancreática.

Pancreatitis aguda

La pancreatitis aguda se caracteriza por una lesión *reversible* del parénquima pancreático asociada a inflamación y las etiologías son diversas, como la exposición a tóxicos (p. ej., alcohol), la obstrucción del conducto pancreático (p. ej., cálculos biliares), los defectos genéticos hereditarios, las lesiones vasculares y las infecciones. La pancreatitis aguda es relativamente frecuente; la incidencia anual en los países occidentales es de 10-20 casos por 100.000 habitantes. Las enfermedades de la vía biliar y el alcoholismo ocasionan aproximadamente el 80% de los casos de pancreatitis aguda en los países occidentales (tabla 19-1). Se encuentran cálculos en el 35-60% de los casos, y aproximadamente el 5% de los pacientes con cálculos biliares desarrollan una pancreatitis. El porcentaje de casos de pancreatitis aguda causados por la ingesta excesiva de alcohol oscila entre el 65% en EE. UU. y el 20% en Suecia o el 5%, o incluso menos, en el sur de Francia y el Reino Unido. La relación hombre:mujer es de 1:3 en el grupo de pacientes con enfermedad de la vía biliar y 6:1 en quienes padecen alcoholismo.

Patogenia. **La pancreatitis aguda se debe a una liberación y activación inadecuadas de las enzimas pancreáticas, que destruyen el tejido pancreático e inducen una reacción inflamatoria aguda.** Como se ha comentado anteriormente, las enzimas pancreáticas, incluida la tripsina, se sintetizan en una forma de proenzima inactiva. Una activación intrapancreática

inadecuada de la tripsina puede provocar la activación de otras proenzimas, como la profosfolipasa y la proelastasa, que a su vez degradan las células adiposas y lesionan las fibras elásticas de los vasos sanguíneos, respectivamente. La tripsina convierte también a la precalicreína en su forma activada, activando de este modo el sistema de las cininas y, mediante la activación del factor XII de la coagulación, también los sistemas de la coagulación y el complemento (v. capítulos 3 y 4). La inflamación y las trombosis de los pequeños vasos (que pueden producir congestión y rotura de unos vasos ya debilitados) lesionan las células acinares, amplificando de este modo todavía más la activación intrapancreática de las enzimas digestivas.

No se comprende del todo cómo se produce la activación inadecuada de las enzimas pancreáticas en las formas esporádicas de pancreatitis aguda, aunque hay evidencias de al menos tres acontecimientos iniciadores fundamentales (fig. 19-2):

- **Obstrucción del conducto pancreático.** La obstrucción se suele deber a *cálculos biliares* y barro biliar, pero también puede asociarse a *neoplasias periampulares* (p. ej., cáncer pancreático), *coledococeles* (dilatación quística congénita del conducto colédoco), *parásitos* (sobre todo *Ascaris lumbricoides* y *Clonorchis sinensis*) y posiblemente también al páncreas dividido. Independientemente de la causa, la obstrucción incrementa la presión ductal intrapancreática y esto conduce a la acumulación de líquido rico en enzimas en el intersticio. Aunque la mayoría de las enzimas pancreáticas se secretan en forma de cimógenos inactivos, la lipasa se produce en forma activa y puede producir necrosis de la grasa local. Se plantea que la muerte de los adipocitos genera señales de «peligro» a nivel local, que estimulan la liberación por parte de los miofibroblastos y los leucocitos de citocinas proinflamatorias y otros mediadores de la inflamación, que inician un proceso inflamatorio local y fomentan el desarrollo de edema intersticial a través de una microvasculatura permeable. El edema compromete todavía más el flujo local de sangre, provocando insuficiencia vascular y lesiones isquémicas en las células acinares.
- **Lesión primaria de las células acinares,** con la consiguiente liberación de enzimas digestivas, inflamación y autodigestión de los tejidos pancreáticos. Como se comenta a continuación, las células acinares pueden lesionarse por diversos factores exógenos, endógenos y yatrógenos. El estrés oxidativo puede generar radicales libres en las células acinares, lo que produce la oxidación de los lípidos de la membrana y la activación de factores de transcripción, incluidos AP1 y NF-κB, que a su vez inducen la expresión de quimiocinas, que atraen a las células mononucleares. Parece que el aumento del flujo de calcio es otro importante estímulo para la activación inadecuada de las enzimas digestivas. El calcio desempeña un papel esencial en la regulación de la activación de la tripsina. Cuando las concentraciones de calcio son bajas, la tripsina tiende a degradarse e inactivarse a sí misma, pero cuando las concentraciones de calcio son altas, esta autoinhibición se anula y se favorece la activación del tripsinógeno por la tripsina. Se sospecha que cualquier factor que incremente las concentraciones de calcio en las células acinares puede provocar

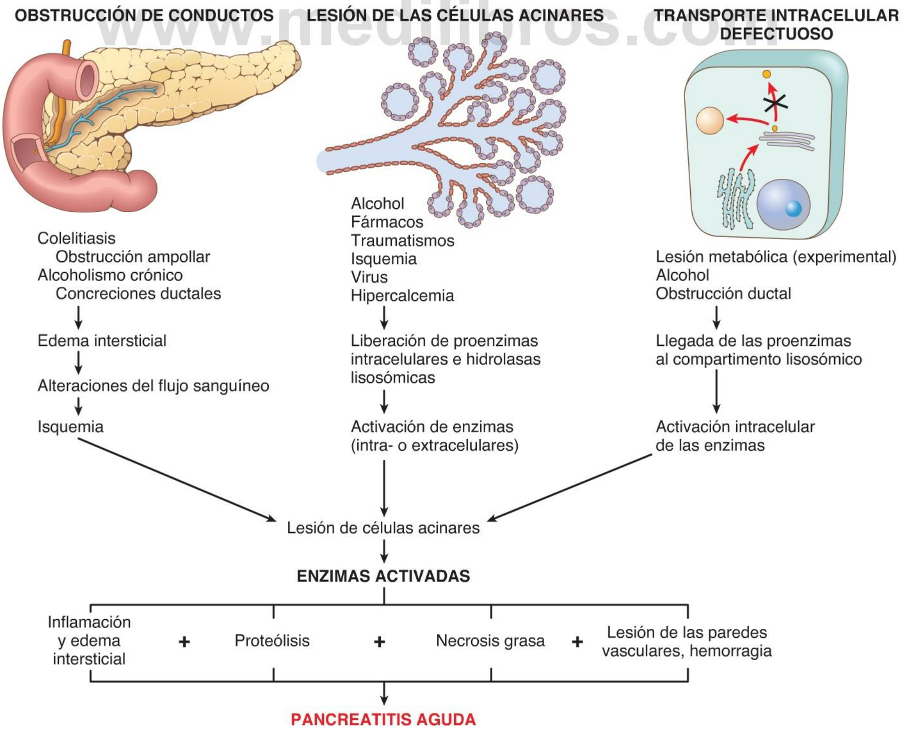


Figura 19-2 Tres vías propuestas en la patogenia de la pancreatitis aguda.

Tabla 19-2 Predisposición hereditaria a la pancreatitis

Gen (localización cromosómica)	Producto proteico	Función
CFTR (7q31)	Regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística	Canal aniónico epitelial. Las mutaciones con pérdida de función alteran la presión del líquido y limitan la secreción de bicarbonato, con el consiguiente aumento de densidad de los líquidos secretados y obstrucción de los conductos
PRSS1 (7q34)	Proteasa de serina 1 (tripsinógeno 1)	Tripsina catiónica. Las mutaciones con ganancia de función impiden la autoinactivación de la tripsina
SPINK1 (5q32)	Inhibidor de la peptidasa de serina, Kazal de tipo 1	Inhibidor de la tripsina. Las mutaciones producen una pérdida de función y aumentan la actividad de la tripsina
CASR (3q13)	Receptor sensor de calcio	Receptor de membrana que detecta las concentraciones extracelulares de calcio y controla las concentraciones luminales de este. Las mutaciones pueden alterar las concentraciones de calcio y activar la tripsina
CTRC (1p36)	Quimotripsina C (caldecrina)	Degrada la tripsina, protege al páncreas de las lesiones secundarias a la tripsina
CPA1 (7q32)	Carboxipeptidasa A1	Exopeptidasa implicada en la regulación de la activación de los cimógenos

una activación excesiva de la tripsina, incluidas algunas alteraciones hereditarias que afectan a las concentraciones de calcio (tabla 19-2).

- **Defectos del transporte intracelular de proenzimas en las células acinares.** En las células acinares normales, las enzimas digestivas y las hidrolasas lisosómicas se transportan por vías separadas. En los modelos animales de lesión acinar, las proenzimas pancreáticas son transportadas de forma inadecuada al compartimento intracelular que alberga las hidrolasas lisosómicas. Se activan las proenzimas, con la consiguiente rotura de los lisosomas y liberación de las enzimas activadas. No está clara la implicación de este mecanismo en la pancreatitis aguda humana.

El **consumo de alcohol** puede provocar pancreatitis a través de todos estos mecanismos. El consumo de alcohol aumenta de forma transitoria la contracción del esfínter de Oddi (el músculo de la papila de Vater), y la ingesta crónica de alcohol determina la secreción de un líquido pancreático rico en proteínas, lo que provoca tapones de proteínas densas y obstrucción de los conductos pancreáticos de pequeño calibre. El alcohol también tiene efectos tóxicos directos sobre las células acinares. El estrés oxidativo inducido por el alcohol puede generar radicales libres en las células acinares, con la consiguiente oxidación de los lípidos de la membrana y producción de radicales libres, que, como se ha comentado antes, se ha vinculado con la activación de los factores de transcripción proinflamatorios AP1 y NF-κB. El estrés oxidativo puede fomentar también la fusión de los lisosomas y los gránulos de cimógeno y alterar las concentraciones intracelulares de calcio, posiblemente a través de las lesiones mitocondriales, que inducen la activación intraacinar de la tripsina y otras enzimas digestivas. A pesar de todo, se debería recordar que la mayoría de los alcohólicos nunca desarrollan una pancreatitis, y aquellos que lo hacen suelen hacerlo después de muchos años de consumo abusivo de alcohol. Por tanto, algunos aspectos clave de la fisiopatología de la pancreatitis asociada al alcohol no están todavía aclarados.

Otros factores que inducen de forma posible o confirmada la pancreatitis aguda en los casos esporádicos incluyen los siguientes (v. tabla 19-1):

- **Trastornos metabólicos,** como la hipertrigliceridemia, y cuadros con hipercalcemia, como el hiperparatiroidismo.
- **Lesiones genéticas,** descritas a continuación.
- **Medicamentos.** Se han implicado más de 85 fármacos, entre otros muchos furosemida, azatioprina, 2′,3′-didesoxiinosina y estrógenos. En la mayoría de los casos se desconoce el mecanismo de la pancreatitis inducida por fármacos.
- **Lesiones traumáticas de las células acinares,** que pueden deberse a un traumatismo abdominal cerrado o a lesiones yatrógenas durante la cirugía o la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica.
- **Lesiones isquémicas de las células acinares,** en relación con shock, trombosis vasculares, embolias o vasculitis.
- **Infecciones,** incluida la parotiditis, que pueden provocar una pancreatitis aguda por lesión directa de las células acinares.

Los factores hereditarios son una causa reconocida y significativa de pancreatitis. La pancreatitis hereditaria se caracteriza por brotes repetidos de pancreatitis aguda grave, que con frecuencia se inician en la infancia y acaban provocando una pancreatitis crónica. Este trastorno es diverso desde una perspectiva genética, pero **la característica común a la mayoría de las variantes es un defecto que aumenta o mantiene la actividad de la tripsina** (v. tabla 19-2). Tres de los genes implicados en la pancreatitis hereditaria merecen una mención especial: *PRSS1, SPINK1* y *CFTR*. La mayoría de los casos hereditarios se deben a mutaciones con ganancia de función del gen del *tripsinógeno* (denominado también *PRSS1*). Algunas de estas mutaciones del gen *PRSS1* convierten a la tripsina en resistente a la autoinactivación, eliminando un importante mecanismo de retroalimentación negativa; parece que otras mutaciones hacen al tripsinógeno más susceptible a la activación proteolítica. La pancreatitis hereditaria asociada a la mutación del tripsinógeno se hereda de forma autosómica dominante, como sucede típicamente en los trastornos asociados a mutaciones con ganancia de función.

La pancreatitis hereditaria se puede relacionar también con mutaciones con pérdida de función de *SPINK1*, que se ha descrito anteriormente como un gen que codifica un inhibidor de la tripsina. Como cabría suponer, este tipo de pancreatitis hereditaria se hereda de forma autosómica recesiva.

Como se comenta detalladamente en el capítulo 5, la fibrosis quística se debe a mutaciones en el gen regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística *(CFTR)*, y las mutaciones homocigóticas e incluso heterocigóticas del gen *CFTR* se asocian a pancreatitis, estas últimas especialmente en pacientes que también tienen mutaciones de *SPINK1*. Las mutaciones de *CFTR* reducen la secreción de bicarbonato por las células ductales pancreáticas, lo que fomenta la formación de tapones de proteínas, la obstrucción ductal y la aparición de una pancreatitis.

Es importante recordar que los pacientes con pancreatitis hereditaria tienen un riesgo durante toda su vida de desarrollar un cáncer de páncreas del 40%, lo que es otro ejemplo de la nefasta asociación entre las lesiones tisulares crónicas y la inflamación y la neoplasia.

MORFOLOGÍA

La morfología de la pancreatitis aguda va desde una inflamación y edema triviales hasta una necrosis extensa grave con hemorragia. Las alteraciones básicas son: **1) fuga microvascular y edema; 2) necrosis grasa; 3) inflamación aguda; 4) destrucción del parénquima pancreático, y 5) destrucción de los vasos sanguíneos y hemorragia intersticial.** La extensión de cada una de estas alteraciones depende de la duración y la gravedad del proceso.

En la forma más leve, la **pancreatitis aguda intersticial,** las alteraciones histológicas se limitan a inflamación leve, edema intersticial y áreas focales de necrosis grasa en el páncreas y la grasa peripancreática (fig. 19-3). La necrosis grasa, como ya se ha comentado, se debe a la actividad enzimática de la lipasa. Los ácidos grasos liberados se combinan con el calcio y forman sales insolubles, que justifican el aspecto granular azulado de las células grasas al microscopio (v. capítulo 2).

En la forma más grave, la **pancreatitis aguda necrosante,** se produce necrosis de los tejidos ductales y acinares y también de los islotes de Langerhans. Las lesiones vasculares pueden provocar una hemorragia en el parénquima pancreático. A nivel macroscópico, la sustancia pancreática muestra un color rojo negruzco por la hemorragia y contiene focos entremezclados de necrosis grasa parecidos a la tiza y de color amarillento-blanquecino (fig. 19-4). También puede producirse necrosis grasa focal adyacente al páncreas a nivel del epiplón y el mesenterio del intestino, e incluso fuera de la cavidad abdominal, como sucede en la grasa subcutánea. En la mayoría de los casos, la cavidad peritoneal contiene líquido seroso ligeramente turbio de color pardo, que contiene glóbulos de grasa (derivados de la acción enzimática sobre el tejido adiposo). En la forma más grave, la **pancreatitis hemorrágica,** se produce una extensa necrosis parenquimatosa asociada a una intensa hemorragia en el seno de la sustancia de la glándula.

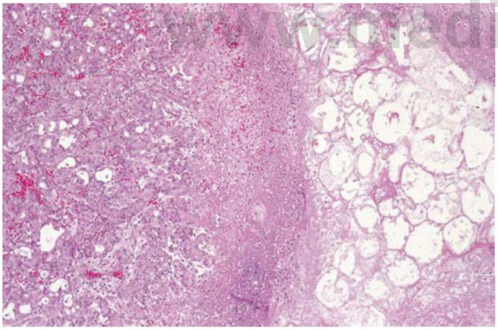


Figura 19-3 Este campo microscópico muestra una región de necrosis grasa a la derecha y necrosis focal del parénquima pancreático *(centro).*



Figura 19-4 El páncreas se ha cortado longitudinalmente para mostrar áreas oscuras de hemorragia en la cabeza del páncreas y una zona focal de necrosis grasa pálida en la grasa peripancreática *(arriba a la izquierda).*

Características clínicas. El *dolor abdominal* es la principal manifestación de la pancreatitis aguda. Es típico que el dolor sea constante e intenso y se refiera a la parte alta de la espalda y en ocasiones al hombro izquierdo. La gravedad varía desde un dolor leve e incómodo hasta uno grave e incapacitante. Es frecuente que aparezcan también anorexia, náuseas y vómitos asociados al dolor. La existencia de unas concentraciones elevadas de amilasa y lipasa apoyan el diagnóstico de pancreatitis aguda, como también lo hace descartar otras causas de dolor abdominal.

Una **pancreatitis aguda florida es una emergencia médica.** Los pacientes suelen presentar de forma súbita un «abdomen agudo». Muchas de las características sistémicas de una pancreatitis aguda grave se pueden atribuir a la liberación de enzimas tóxicas, citocinas y otros mediadores hacia la circulación y a la activación explosiva de una respuesta inflamatoria sistémica, que provoca *leucocitosis, coagulación intravascular diseminada, edema y síndrome de dificultad respiratoria aguda.* También pueden aparecer shock, por el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (v. capítulo 4), y necrosis tubular renal aguda.

Entre los hallazgos de laboratorio están un *aumento marcado de las concentraciones de amilasa sérica* durante las primeras 24 h, seguido de un incremento de las concentraciones de lipasa sérica a las 72-96 h del comienzo del ataque. Se produce *glucosuria* en el 10% de los casos. La *hipocalcemia* se puede deber a la precipitación de los jabones cálcicos en la grasa necrótica. La visualización directa del páncreas inflamado y aumentado de tamaño mediante TC resulta útil para el diagnóstico de pancreatitis.

La clave del tratamiento de la pancreatitis aguda es «dejar reposar» al páncreas mediante la restricción total de la ingesta oral y el tratamiento de soporte con líquidos intravenosos y analgesia. Aunque la mayoría de los pacientes con una pancreatitis aguda se recuperan por completo, aproximadamente el 5% de los que tienen una pancreatitis aguda grave fallecen durante la primera semana de evolución. El síndrome de dificultad respiratoria aguda y la insuficiencia renal aguda son complicaciones graves. Las secuelas pueden incluir un *absceso pancreático* estéril y el *seudoquiste pancreático* (v. más adelante). En el 40-60% de los pacientes con una pancreatitis necrosante aguda se produce la sobreinfección de los restos necróticos, en general por gérmenes gramnegativos procedentes del tubo digestivo, lo que complica todavía más la evolución. La insuficiencia multiorgánica y la necrosis pancreática son dos datos de mal pronóstico.

CONCEPTOS CLAVE

- La pancreatitis aguda es una forma de lesión parenquimatosa pancreática *reversible* asociada a inflamación.
- La pancreatitis aguda puede deberse a:
  - Ingesta excesiva de alcohol.
  - Obstrucción del conducto pancreático (p. ej., cálculos biliares).
  - Factores genéticos (p. ej., *PRSS1, SPINK1*).
  - Lesiones traumáticas.
  - Medicamentos.
  - Infecciones (p. ej., sarampión).
  - Trastornos metabólicos que provocan hipercalcemia.
  - Isquemia.

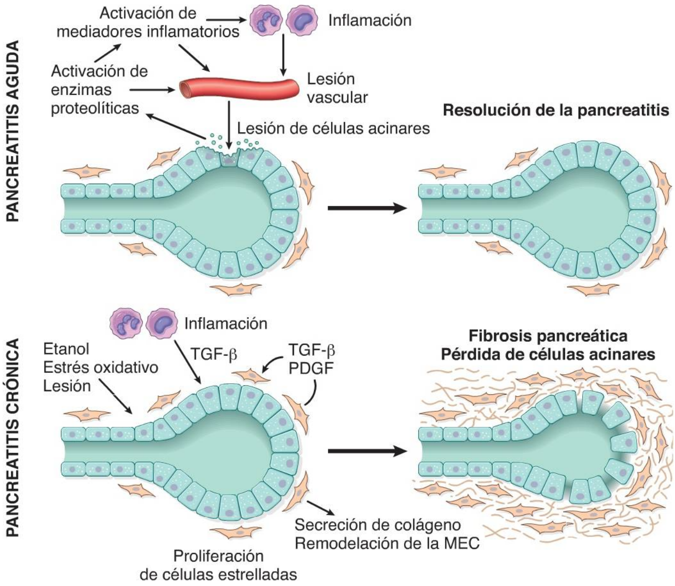


Figura 19-5 Comparación de los mediadores en la pancreatitis aguda y crónica. En la pancreatitis aguda, la lesión acinar determina la liberación de enzimas proteolíticas, culminando en una cascada de acontecimientos entre los que están la activación de la cascada de la coagulación, la inflamación aguda y crónica, lesiones vasculares y edema. En la mayoría de los pacientes se produce la resolución completa de la lesión aguda con recuperación de la masa de células acinares. En la pancreatitis crónica, los episodios repetidos de lesiones de las células acinares conducen a la producción de citocinas profibrogénicas, como el factor de crecimiento transformante β (TGF-β) y el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), que provoca la proliferación de los miofibroblastos, la secreción de colágeno y la remodelación de la matriz extracelular (MEC). Las lesiones repetidas conducen a la pérdida irreversible de la masa de células acinares, con fibrosis e insuficiencia pancreática.

- La característica fundamental de todas estas causas es que inducen una activación inadecuada de las enzimas digestivas dentro de la sustancia del páncreas.
- Las características clínicas son dolor abdominal agudo, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica y aumento de las concentraciones de lipasa y amilasa séricas.

Pancreatitis crónica

La pancreatitis crónica se define como una inflamación prolongada del páncreas asociada a una destrucción *irreversible* del parénquima exocrino, fibrosis y, en estadios avanzados, destrucción del parénquima endocrino. La prevalencia de pancreatitis crónica oscila entre el 0,04 y el 5%, y la mayoría de los afectados son hombres de mediana edad. **La causa más común de pancreatitis crónica es con diferencia el abuso prolongado del alcohol.** Además de asociarse con el alcohol, la pancreatitis crónica se ha vinculado con los siguientes procesos:

- *Obstrucción* prolongada del conducto pancreático por cálculos o neoplasias.
- *Lesiones autoinmunitarias* de la glándula.
- *Pancreatitis hereditaria,* como se ha comentado en el epígrafe sobre pancreatitis aguda; hasta el 25% de las pancreatitis crónicas tienen una base genética.

Patogenia. La pancreatitis crónica suele producirse después de episodios repetidos de pancreatitis aguda. Se ha propuesto que la pancreatitis aguda inicia una secuencia de fibrosis perilobulillar, distorsión ductal y alteración de las secreciones pancreáticas. Con el tiempo y tras múltiples episodios, esto puede culminar en una pérdida del parénquima pancreático con fibrosis.

Las lesiones pancreáticas crónicas, independientemente de la causa, determinan la producción local de mediadores inflamatorios, que inducen la fibrosis y la pérdida de células acinares. Aunque las citocinas que se producen durante la pancreatitis aguda y crónica son similares, en la pancreatitis crónica suelen predominar los factores fibrogénicos. Entre estas citocinas fibrogénicas están el factor de crecimiento transformante β (TGF-β) y el factor de crecimiento derivado de plaquetas, que inducen la activación y la proliferación de los miofibroblastos periacinares (células estrelladas pancreáticas), con el consiguiente depósito de colágeno y fibrosis (fig. 19-5).

La *pancreatitis autoinmunitaria* es una variante distinta desde un punto de vista patogénico de pancreatitis crónica, que se asocia a la presencia de células plasmáticas secretoras de IgG4 en el páncreas. La pancreatitis autoinmunitaria es una manifestación de la enfermedad relacionada con IgG (v. capítulo 6), que puede afectar a múltiples tejidos. La pancreatitis autoinmunitaria puede imitar los signos y síntomas del carcinoma de páncreas. Resulta importante reconocerla porque responde al tratamiento esteroideo.

MORFOLOGÍA

La pancreatitis crónica se caracteriza por fibrosis, atrofia y pérdida de los ácinos y una dilatación variable de los conductos pancreáticos (fig. 19-6*A*). Macroscópicamente, la glándula está dura con presencia ocasional de conductos dilatados visibles que contienen concreciones calcificadas. Estos cambios se asocian típicamente a un infiltrado inflamatorio crónico que rodea los lobulillos y los conductos. El epitelio ductal puede aparecer atrófico o hiperplásico o mostrar metaplasia escamosa. La pérdida de ácinos es un dato constante. En general, los islotes de Langerhans aparecen relativamente respetados y quedan inmersos en un tejido esclerótico, y pueden fusionarse y aparecer aumentados de tamaño, aunque en la enfermedad avanzada se pierden también los islotes de Langerhans. La pancreatitis crónica causada por el abuso del alcohol se caracteriza por dilatación de los conductos y presencia de tapones de proteínas intraluminales y calcificaciones (fig. 19-6*B*). La **pancreatitis autoinmunitaria** se caracteriza por un infiltrado mixto ductal y céntrico, con venulitis y aumento del número de células plasmáticas secretoras de IgG4.

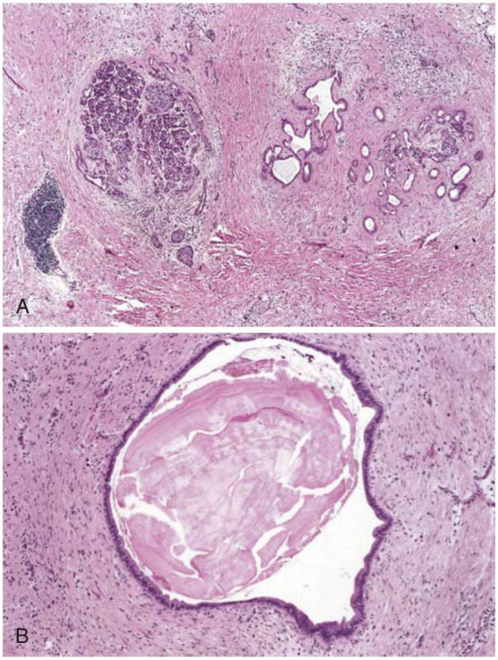


Figura 19-6 Pancreatitis crónica. **A.** La fibrosis y la atrofia extensa solo han dejado islotes *(izquierda)* y conductos residuales *(derecha)*, con células inflamatorias crónicas salpicadas y unos pocos islotes de tejido acinar. **B.** Imagen a mayor aumento que muestra conductos dilatados con concreciones ductales eosinófilas densas en un paciente con una pancreatitis crónica alcohólica.

Características clínicas. La pancreatitis crónica puede manifestarse de muchas formas. Puede aparecer tras brotes repetidos de pancreatitis aguda. Se pueden producir ataques repetidos de dolor abdominal de intensidad leve a moderada o dolor abdominal y lumbar persistente. Estos ataques pueden precipitarse por el abuso de alcohol, por la ingesta excesiva (que aumenta las demandas sobre el páncreas) o por el uso de opiáceos y otros fármacos que incrementan el tono del esfínter de Oddi. En otros pacientes, la enfermedad puede ser totalmente silente hasta que se desarrollan insuficiencia pancreática y diabetes mellitus por la destrucción del páncreas exocrino y endocrino.

Para establecer el diagnóstico de pancreatitis crónica se necesita un alto grado de sospecha. Durante un ataque de dolor abdominal pueden aparecer febrícula y un aumento entre leve y moderado de la amilasa sérica. Cuando la enfermedad tiene mucho tiempo de evolución, la pérdida de células acinares podría ser tan importante como para eliminar todas estas orientaciones diagnósticas. La obstrucción secundaria a cálculos puede traducirse en ictericia o en un incremento de las concentraciones de fosfatasa alcalina sérica. Un hallazgo muy útil es la visualización de calcificaciones en el seno del páncreas mediante tomografía computarizada y ecografía. El diagnóstico también se ve apoyado por la pérdida de peso y el edema secundario a una hipoalbuminemia causada por la malabsorción ocasionada por la insuficiencia del páncreas exocrino.

Aunque la pancreatitis crónica no suele poner en riesgo la vida de forma inmediata, el pronóstico a largo plazo de los pacientes afectados es malo, con una mortalidad a los 20-25 años del 50%. La insuficiencia pancreática exocrina, la malabsorción crónica y la diabetes mellitus pueden ocasionar una morbilidad importante y contribuir a la mortalidad. En otros pacientes, el principal problema es un **dolor crónico intenso.** Se desarrollan **seudoquistes pancreáticos** (que se describen más adelante) en aproximadamente el 10% de los casos. Como ya se ha comentado, el riesgo de desarrollar un cáncer de páncreas alcanza a lo largo de la vida el 40% en los pacientes con pancreatitis hereditaria; no está claro si este aumento del riesgo se observa también en otros tipos de pancreatitis crónica.

CONCEPTOS CLAVE

- La pancreatitis crónica se caracteriza por una *lesión irreversible* del páncreas, que produce fibrosis, pérdida del parénquima pancreático, pérdida de la función exocrina y endocrina, y alto riesgo de desarrollar seudoquistes.
- La pancreatitis crónica se asocia con mayor frecuencia a:
  - Brotes repetidos de pancreatitis aguda.
  - Abuso crónico del alcohol.
  - Mutaciones en la línea germinal de genes como *CFTR* (el gen que codifica el transportador que falla en la fibrosis quística), sobre todo cuando se combina con factores de estrés ambientales.
  - Las características clínicas son dolor abdominal intermitente o persistente, malabsorción intestinal y diabetes.

Quistes no neoplásicos

En el páncreas pueden originarse diversos quistes. La mayoría son seudoquistes no neoplásicos (se comentan a continuación), pero también existen quistes congénitos y neoplásicos.

Quistes congénitos

Los quistes congénitos son uniloculares y tienen una pared delgada; se piensa que se producen por un desarrollo anómalo de los conductos pancreáticos. Su tamaño oscila desde lesiones microscópicas hasta alcanzar los 5 cm de diámetro, y se revisten por un epitelio cúbico brillante y uniforme o, cuando la presión intraquística está elevada, por una capa de células aplanadas y atenuadas. Los quistes congénitos están rodeados por una cápsula fibrosa delgada y están llenos de líquido seroso claro. Los quistes congénitos pueden ser esporádicos o formar parte de una serie de trastornos hereditarios, como la *poliquistosis renal autosómica dominante* (v. capítulo 20) y la *enfermedad de von Hippel-Lindau* (v. capítulo 28). En la poliquistosis renal suelen coexistir quistes a nivel renal, hepático y pancreático. En la enfermedad de von Hippel-Lindau se encuentran neoplasias vasculares en la retina y el cerebelo o el tronco del encéfalo asociadas a los quistes congénitos (y también a neoplasias) en el páncreas, el hígado y el riñón.

Seudoquistes

Los seudoquistes son colecciones localizadas de material necrótico y hemorrágico, ricas en enzimas pancreáticas y que no tienen un revestimiento epitelial (por ello se aplica el prefijo «seudo»). Los seudoquistes representan aproximadamente el 75% de todos los quistes pancreáticos. En general, aparecen tras un brote de pancreatitis aguda, sobre todo en los casos en que se presentan superpuestos en una pancreatitis crónica de tipo alcohólico. Los traumatismos sobre el páncreas también pueden ser origen de seudoquistes.

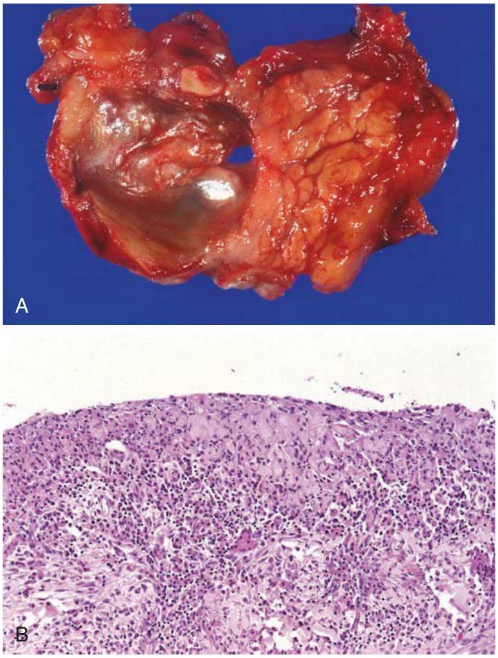


Figura 19-7 Seudoquiste pancreático. **A.** Corte transversal que muestra un quiste poco definido con una pared necrótica pardo-negruzca. **B.** El quiste no tiene un revestimiento epitelial auténtico, sino que está revestido por fibrina y tejido de granulación.

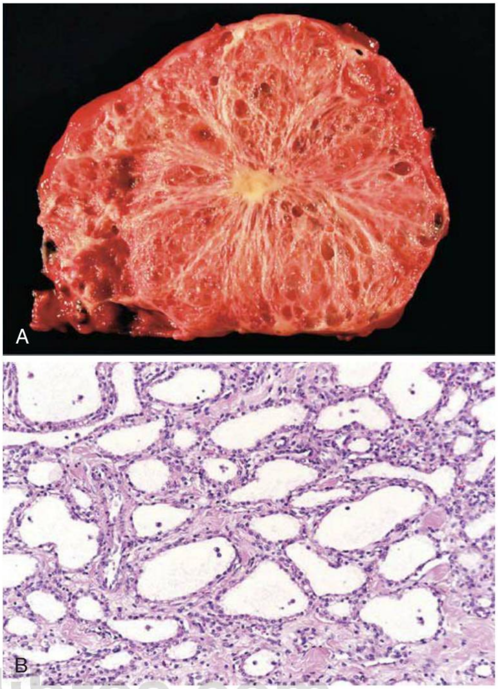


Figura 19-8 Neoplasia quística serosa (cistoadenoma seroso). **A.** Corte transversal de una neoplasia serosa quística. Solo persiste un pequeño ribete de parénquima pancreático normal. Los quistes son relativamente pequeños y contienen un líquido claro, de color pajizo. **B.** Los quistes están revestidos por epitelio cúbico sin atipia.

MORFOLOGÍA

Los seudoquistes suelen ser solitarios y pueden aparecer dentro del páncreas o, con mayor frecuencia, en el epiplón menor o el retroperitoneo, entre el estómago y el colon transverso o el estómago y el hígado. Incluso pueden ser subdiafragmáticos (fig. 19-7*A*). Los seudoquistes se forman cuando las zonas de necrosis grasa hemorrágica intra- o peripancreáticas se rodean de tejido fibroso y tejido de granulación (fig. 19-7*B*). Su tamaño oscila entre 2 y 30 cm de diámetro.

Aunque muchos seudoquistes se resuelven de forma espontánea, pueden infectarse secundariamente, y los seudoquistes de mayor tamaño pueden comprimir e incluso perforarse hacia estructuras adyacentes.

Neoplasias

El páncreas es origen de una amplia gama de neoplasias exocrinas. Estas neoplasias pueden ser quísticas o sólidas; algunas son benignas, mientras que otras se encuentran entre las lesiones malignas más mortales. También se describen tumores neuroendocrinos en el páncreas, que se exponen en el capítulo 24.

Neoplasias quísticas

Las neoplasias quísticas son diversos tumores que oscilan desde inocentes quistes benignos hasta lesiones que pueden ser precursoras de cánceres infiltrantes que impliquen riesgo vital. Solo el 5-15% de los quistes pancreáticos son neoplásicos (la mayoría son seudoquistes; v. sección anterior), y las neoplasias quísticas representan menos del 5% de todas las neoplasias pancreáticas. Las neoplasias quísticas serosas son totalmente benignas, pero otras, como las neoplasias mucinosas papilares intraquísticas y las neoplasias quísticas de tipo mucinoso, son precancerosas. La reciente secuenciación de todo el exoma ha identificado alteraciones genéticas específicas para cada tipo de neoplasia quística.

Las *neoplasias quísticas serosas* son lesiones multiquísticas que suelen localizarse en la cola del páncreas. Los quistes son pequeños (1-3 mm), están revestidos por células cúbicas ricas en glucógeno y contienen un líquido claro poco denso de color pajizo (fig. 19-8). Estas lesiones representan aproximadamente el 25% de las neoplasias quísticas del páncreas y afectan dos veces más a las mujeres que a los hombres, siendo más frecuentes entre la sexta y la séptima décadas de la vida, cuando se identifican por síntomas inespecíficos, como dolor abdominal. Actualmente muchas de estas lesiones se están detectando de forma casual durante pruebas de imagen realizadas por otra indicación. Las neoplasias quísticas serosas, que se denominan cistoadenomas serosos, son casi siempre benignas y, cuando son pequeñas, resulta seguro limitarse a seguirlas. La resección quirúrgica consigue la curación en la inmensa mayoría de los casos. La alteración genética que se encuentra con mayor frecuencia en las neoplasias quísticas serosas es la inactivación del gen supresor de tumores *VHL.*

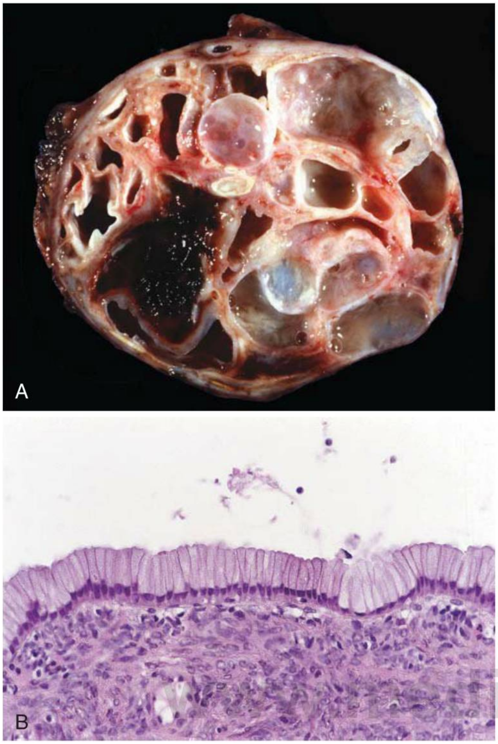


Figura 19-9 Neoplasia quística mucinosa pancreática con displasia de bajo grado. **A.** Corte transversal de un quiste mucinoso multiloculado en la cola del páncreas. Los quistes son grandes y están llenos de mucina densa. **B.** Los quistes están revestidos por epitelio mucinoso cilíndrico, y destaca un estroma denso de tipo «ovárico».

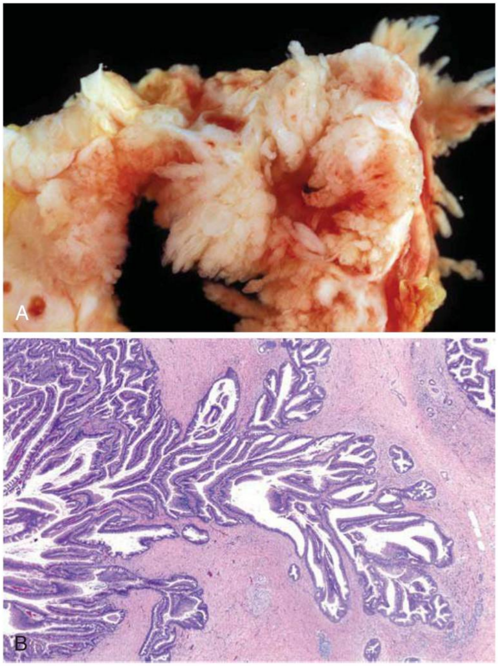


Figura 19-10 Neoplasia mucinosa papilar intraductal. **A.** Corte transversal de la cabeza del páncreas en el que se observa una llamativa neoplasia papilar, que distiende el conducto pancreático principal. **B.** La neoplasia afecta al conducto pancreático principal *(izquierda)* y se extiende por los conductos y conductillos de menor calibre *(derecha).*

Cerca del 95% de las *neoplasias mucinosas quísticas* se originan en mujeres y, a diferencia de las neoplasias serosas quísticas, pueden ser precursoras de carcinomas infiltrantes. Estas neoplasias suelen aparecer en la cola del páncreas y cursan como masas indoloras de lento crecimiento. Las cavidades quísticas son más grandes que las encontradas en las neoplasias quísticas de tipo seroso y aparecen llenas de mucina espesa, densa, y revestidas por un epitelio cilíndrico productor de mucina, asociado a un denso estroma parecido al ovárico (fig. 19-9). Hasta un tercio de las neoplasias quísticas mucinosas extirpadas quirúrgicamente albergan un adenocarcinoma infiltrante asociado. Aunque la resección quirúrgica es curativa para las neoplasias quísticas mucinosas no infiltrantes, la mitad de los pacientes que tienen un carcinoma infiltrante originado sobre una neoplasia mucinosa quística fallecerán por la enfermedad. Por tanto, es fundamental la detección precoz y el tratamiento antes de que se desarrolle un tumor infiltrante. Es frecuente encontrar mutaciones del oncogén *KRAS* y de los genes supresores de tumores *TP53* y *RNF43* en estas neoplasias.

Las *neoplasias mucinosas papilares intraquísticas (NMPI)* son neoplasias productoras de mucina que afectan a los conductos pancreáticos de mayor calibre. A diferencia de las neoplasias mucinosas quísticas, las NMPI suelen afectar más a los hombres que a las mujeres y se localizan sobre todo en la cabeza del páncreas, más que en la cola. Entre el 10 y el 20% son multifocales. Dos rasgos son útiles para diferenciar las NMPI de las neoplasias quísticas de tipo mucinoso: 1) ausencia del estroma «ovárico» denso presente en las neoplasias quísticas mucinosas, y 2) afectación de un conducto pancreático (fig. 19-10). Igual que sucede en el caso de las neoplasias quísticas mucinosas, las NMPI pueden evolucionar a un carcinoma infiltrante. La detección y el tratamiento precoz de las NMPI antes de su progresión a un carcinoma infiltrante son fundamentales. Es frecuente encontrar mutaciones de los oncogenes *GNAS* y *KRAS,* y también se han descrito mutaciones en los genes supresores de tumores *TP53, SMAD4* y *RNF43* en estas neoplasias.

La infrecuente *neoplasia sólida seudopapilar* afecta principalmente a mujeres jóvenes. Estas neoplasias grandes y bien delimitadas, de comportamiento maligno, tienen componentes sólidos y quísticos llenos de restos hemorrágicos. Las células neoplásicas crecen en forma de láminas sólidas o, como su propio nombre indica, en forma de proyecciones seudopapilares y con frecuencia son poco cohesivas. Es frecuente que esta neoplasia curse con molestias abdominales por su gran tamaño. Es importante destacar que esta neoplasia se asocia prácticamente en todos los casos a una hiperactivación de la vía de transmisión de señales Wnt en relación con mutaciones activadoras adquiridas del oncogén *CTNNB1* (β-catenina). El tratamiento de elección es quirúrgico. Aunque algunas neoplasias sólidas seudopapilares son agresivas a nivel local, la mayoría de los pacientes se curan tras una resección quirúrgica completa de la neoplasia.

CONCEPTOS CLAVE

- Prácticamente todas las neoplasias quísticas serosas son benignas.
- Las neoplasias mucinosas papilares intraductales y las neoplasias quísticas mucinosas son lesiones quísticas no infiltrantes susceptibles de curación que pueden evolucionar a un carcinoma infiltrante incurable.
- Cada uno de los principales tipos de neoplasias quísticas tiene un perfil de mutaciones relativamente específico.

Carcinoma de páncreas

El adenocarcinoma ductal infiltrante del páncreas, que se suele denominar cáncer de páncreas, es la cuarta causa de muerte por cáncer en EE. UU., solo por detrás de los tumores de pulmón, de colon y de mama, y se asocia a una de las mortalidades por cáncer más elevadas. Se estima que en 2013 unos 44.000 norteamericanos sufrieron este tipo de cáncer, y prácticamente todos ellos fallecerán por la enfermedad. La supervivencia a los 5 años es desalentadora, por debajo del 5%.

Lesiones precursoras del cáncer de páncreas

Se cree que los carcinomas invasivos de páncreas se originan a partir de lesiones precursoras no invasivas bien definidas que afectan a los conductos de pequeño calibre y se denominan *neoplasia intraepitelial pancreática* (PanIN; fig. 19-11). Al igual que sucede en la progresión del epitelio no neoplásico colorrectal a adenoma y carcinoma infiltrante (v. capítulos 7 y 17), se describe una progresión a nivel pancreático desde un epitelio no neoplásico al PanIN y el carcinoma invasivo. La secuencia PanIN-carcinoma invasivo se ve apoyada por las siguientes observaciones:

- Las alteraciones genéticas y epigenéticas descritas en el PanIN son parecidas a las identificadas en los carcinomas invasivos (descritas más adelante).
- Es frecuente encontrar PanIN en el parénquima pancreático adyacente a un carcinoma infiltrante.
- El PanIN precede al desarrollo de un carcinoma invasivo en los modelos de ingeniería genética de cáncer pancreático murinos.
- Se han publicado casos aislados de pacientes con PanIN que posteriormente desarrollaron un cáncer de páncreas invasivo.

Las células epiteliales del PanIN muestran un marcado acortamiento de los telómeros. Este acortamiento crítico de la longitud de los telómeros en el PanIN puede predisponer a estas lesiones a la acumulación de alteraciones cromosómicas progresivas y al desarrollo de un carcinoma invasivo (v. capítulo 7).

A partir de estas observaciones se ha propuesto un modelo para la progresión de los PanIN (fig. 19-12).

Patogenia

En todos los carcinomas de páncreas y en concordancia con su evolución escalonada a partir de lesiones precursoras se produce la mutación somática o el silenciamiento epigenético de múltiples genes, y los patrones de las alteraciones genéticas en el carcinoma de páncreas como grupo son distintos de los encontrados en otros tumores malignos. La tabla 19-3 resume las alteraciones moleculares en la carcinogenia pancreática, que incluye las siguientes:

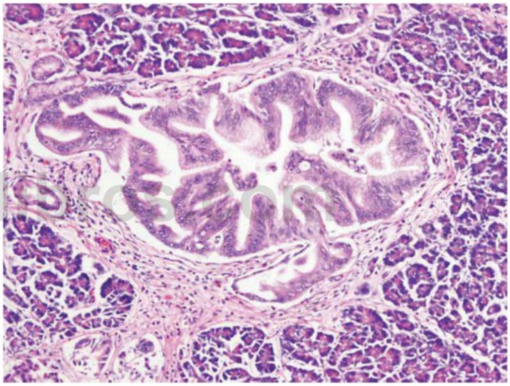


Figura 19-11 Neoplasia intraepitelial pancreática de grado 3 (PanIN-3) que afecta a un conducto pancreático pequeño.

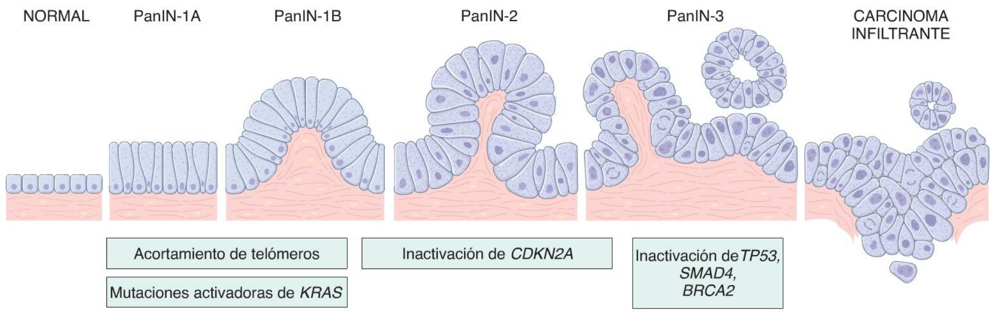


Figura 19-12 Modelo para la progresión desde unos conductos normales *(extremo izquierdo)* a través de PanIN *(centro)* hasta culminar en un carcinoma infiltrante *(extremo derecho).* Se postula que el acortamiento de los telómeros y las mutaciones del oncogén *KRAS* se producen de forma precoz, que la inactivación del gen supresor de tumores *CDKN2A* que codifica el regulador del ciclo celular p16 se produce en las lesiones de grado intermedio y que la inactivación de los genes supresores de tumores *TP53*, *SMAD4* y *BRCA2* aparece en las lesiones de mayor grado (PanIN-3). Es importante recordar que, aunque existe una secuencia temporal general de los cambios, la acumulación de múltiples mutaciones es más importante que la aparición en un orden específico. (Adaptado de Wilentz RE, et al: Loss of expression of DPC4 in pancreatic intraepithelial neoplasia: evidence that *DPC4* inactivation occurs late in neoplastic progression. Cancer Res 2000;60:2002.)

Tabla 19-3 Alteraciones moleculares somáticas en el adenocarcinoma infiltrante de páncreas

Gen	Región cromosómica	Porcentaje de carcinomas con alteración genética	Función génica
Oncogenes			
KRAS	12p	90	Transductor de la señal de los factores de crecimiento
AKT2	19q	10-20	Transductor de la señal de los factores de crecimiento
MYB	6q	10	Factor de transcripción
NCOA3/AIB1	20q	10	Regulador de cromatina
MAP2K4/ MKK4	17p	5	Transductor de la señal de los factores de crecimiento
Genes supresores de tumores y de reparación del ADN			
p16/ CDKN2A	9p	95	Regulador negativo del ciclo celular
TP53	17p	50-70	Respuesta a la lesión del ADN
SMAD4	18q	55	Vía de TGF-β
GATA-6	18q	10	Factor de transcripción
RB	13q	5	Regulador negativo del ciclo celular
STK11	19p	5	Regulación del metabolismo celular
ATM	11q	5	Respuesta a las lesiones del ADN
ARID1A	1p	4	Regulador de la cromatina
TGFBR1	9q	2	Vía TGF-β
TGFBR2	3p	2	Vía TGF-β

KRAS. *KRAS* (cromosoma 12p) es el oncogén que se altera con mayor frecuencia en el cáncer de páncreas, y se describen mutaciones puntuales activadoras en el 90-95% de los casos. Estas mutaciones puntuales se traducen en una activación constitutiva de KRAS, que es una proteína de unión a GTP pequeña y que normalmente participa en la transmisión de señales procedentes de los receptores de factores de crecimiento con actividad tirosina cinasa intrínseca (v. capítulos 1 y 7). Las señales generadas por KRAS activan una serie de vías distales que aumentan el crecimiento y la supervivencia celular, entre las que destacan las vías MAPK y PI3K/AKT (v. capítulo 7).

CDKN2A. El gen *CDKN2A* (cromosoma 9p) se inactiva en el 95% de los cánceres de páncreas, lo que lo convierte en el gen supresor de tumores que con más frecuencia se inactiva en estos tumores. Este *locus* complejo codifica dos proteínas supresoras de tumores (v. capítulo 7): p16/INK4a, un inhibidor de cinasa dependiente de ciclina que antagoniza la progresión del ciclo celular, y ARF, una proteína que aumenta la función de la proteína supresora de tumores p53.

SMAD4. El gen supresor de tumores *SMAD4* (cromosoma 18q) se inactiva en el 55% de los cánceres de páncreas. *SMAD4* codifica una proteína que desempeña un importante papel en la transducción de señales generadas en la familia TGF-β de receptores de la superficie celular. Es raro que *SMAD4* esté inactivado en otros tipos de cáncer.

TP53. La inactivación del gen supresor de tumores *TP53* (cromosoma 17p) se produce en el 70-75% de los cánceres de páncreas. Este gen codifica p53, una proteína nuclear de unión al ADN, que puede responder ante las lesiones del ADN deteniendo el crecimiento celular, induciendo la muerte celular (apoptosis) o provocando la senescencia celular (v. capítulo 7).

Otros genes. Se ha descrito un número creciente de *loci* genéticos menos frecuentes, aunque no por ello menos importantes, que están lesionados en el cáncer de páncreas (v. tabla 19-3).

Alteraciones en la metilación del ADN. Se describen también varias alteraciones en la metilación del ADN en el cáncer de páncreas. La hipermetilación del promotor de varios genes supresores de tumores, incluida la *CDKN2A,* se asocia al silenciamiento de la transcripción de estos genes con pérdida de su función.

Expresión génica. Además de las alteraciones del ADN, el análisis global de la expresión génica ha identificado varias vías que parecen estar activas de forma anormal en los cánceres de páncreas. Estas vías y sus consecuencias distales son potenciales dianas para los tratamientos novedosos y pueden formar la base de futuras pruebas de detección selectiva. Por ejemplo, se ha demostrado que la vía de transmisión de señales Hedgehog está activada en el cáncer de páncreas y representa una posible diana terapéutica.

Epidemiología y herencia. El cáncer de páncreas es fundamentalmente una enfermedad de adultos mayores, dado que el 80% de los casos afecta a pacientes de 60 a 80 años. Es más frecuente en pacientes de raza negra que blanca, y es ligeramente más frecuente en los descendientes de judíos asquenazíes.

La influencia ambiental más potente es el *tabaquismo,* que se cree duplica el riesgo de cáncer de páncreas. Aunque la magnitud de este aumento del riesgo no es grande, la repercusión del tabaco sobre el cáncer de páncreas es relevante porque muchas personas fuman. La dieta rica en grasa también se ha relacionado, aunque de forma menos constante. La pancreatitis crónica y la diabetes mellitus son factores de riesgo para el desarrollo de cáncer de páncreas y también complicaciones de este. Es difícil decidir si la pancreatitis crónica en un paciente determinado es la causa del cáncer o un efecto de la enfermedad, dado que los cánceres pancreáticos pequeños pueden bloquear el conducto pancreático y ocasionar una pancreatitis crónica. Se puede aplicar un razonamiento parecido para la asociación entre la diabetes mellitus y el cáncer de páncreas, dado que la diabetes puede aparecer como consecuencia del cáncer y la diabetes de reciente aparición en un paciente anciano puede ser el primer signo de que padece un cáncer de páncreas.

Se ha descrito una tendencia a la agrupación familiar del cáncer de páncreas, y cada vez se reconocen más defectos genéticos hereditarios que incrementan el riesgo de cáncer de páncreas (tabla 19-4). Las mutaciones en la línea germinal de *BRCA2* justifican aproximadamente el 10% de los casos de cáncer de páncreas en los judíos asquenazíes. Puede que los pacientes con estas mutaciones no tengan antecedentes familiares de cáncer de ovario o mama. Las mutaciones en línea germinal de *CDKN2A* se asocian a cáncer de páncreas y se observan casi siempre en los individuos de familias con aumento de incidencia de melanoma, que también son con frecuencia portadores de mutaciones con pérdida de la función de *CDKN2A*.

Tabla 19-4 Predisposición hereditaria al cáncer de páncreas

Trastorno	Gen	Aumento del riesgo de cáncer de páncreas (veces)	Riesgo de cáncer de páncreas a los 70 años (%)
Síndrome de Peutz-Jeghers	*STK11*	130	30-60
Pancreatitis hereditaria	*PRSS1*, *SPINK1*	50-80	25-40
Síndrome de nevos atípicos múltiples-melanoma familiar	*CDKN2A*	20-35	10-17
Potentes antecedentes familiares (3 familiares o más con cáncer de páncreas)	Desconocido	14-32	8-16
Cáncer de mama y ovario hereditario	Múltiples, incluidos *BRCA1, BRCA2, PALP2*	4-10	5
Cáncer colorrectal no poliposo hereditario (CCRNPH)	Múltiples, incluidos *MLH1, MSH2* (2p21)	8-10	4

MORFOLOGÍA

Aproximadamente el 60% de los cánceres de páncreas se originan en la cabeza de la glándula, el 15%, en el cuerpo, y el 5%, en la cola; en el 20% de los casos la neoplasia afecta de forma difusa a toda la glándula. Los carcinomas de páncreas suelen ser masas duras, de morfología estrellada y coloración blanquecino-grisácea, mal delimitadas (fig. 19-13*A*).

La inmensa mayoría de los carcinomas son adenocarcinomas ductales, que recuerdan en cierta medida al epitelio ductal normal porque forman glándulas y secretan mucina. Dos características son típicas del cáncer de páncreas; es muy infiltrante (incluso los cánceres pancreáticos invasivos «precoces» invaden de forma extensa los tejidos peripancreáticos) e induce una intensa reacción en el anfitrión que adopta la forma de una fibrosis densa («respuesta desmoplásica»), como se describe a continuación.

La mayoría de los carcinomas de la cabeza del páncreas obstruyen el conducto colédoco distal cuando este atraviesa la cabeza del páncreas. En consecuencia, se produce una marcada distensión del árbol biliar aproximadamente en el 50% de los pacientes con un carcinoma de la cabeza del páncreas y la mayoría de ellos desarrollan ictericia. En claro contraste, **los carcinomas de la cola o el cuerpo del páncreas no comprimen el árbol biliar y permanecen silentes durante algún tiempo. Pueden alcanzar un tamaño bastante importante y la mayoría están ampliamente diseminados cuando se descubren.** Los cánceres de páncreas suelen crecer infiltrando los nervios y también invaden los vasos y el retroperitoneo. Pueden infiltrar de forma directa el bazo, las glándulas suprarrenales, el colon transverso y el estómago. Es frecuente la afectación de los ganglios peripancreáticos, gástricos, mesentéricos, epiploicos y portohepáticos. Se producen también metástasis a distancia, especialmente al hígado y los pulmones.

Microscópicamente, no existe diferencia entre el carcinoma de la cabeza del páncreas y los que se originan en el cuerpo o la cola. Normalmente son **adenocarcinomas moderadamente o poco diferenciados que forman estructuras tubulares irregulares o cúmulos celulares y que tienen un patrón de crecimiento agresivo muy infiltrante** (fig. 19-13*B*). Las glándulas malignas están mal formadas y se suelen estar revestidas por células epiteliales cúbicas a cilíndricas pleomorfas. Los carcinomas bien diferenciados son excepcionales. Como se comentó anteriormente, un rasgo característico de estos cánceres es que inducen una intensa reacción desmoplásica con una densa fibrosis del estroma. Este marcado grado de desmoplasia puede dificultar la interpretación de las biopsias diagnósticas, dado que gran parte del tejido presente no es neoplásico. Es frecuente la infiltración perineural dentro del páncreas y lejos de este, como también lo es la infiltración de vasos linfáticos y sanguíneos de gran calibre.

Las variantes morfológicas menos frecuentes de cáncer de páncreas son los carcinomas adenoescamosos, el carcinoma coloide, el carcinoma hepatoide, el carcinoma medular, el carcinoma de células en anillo de sello, el carcinoma indiferenciado y el carcinoma indiferenciado con células gigantes de tipo osteoclástico.

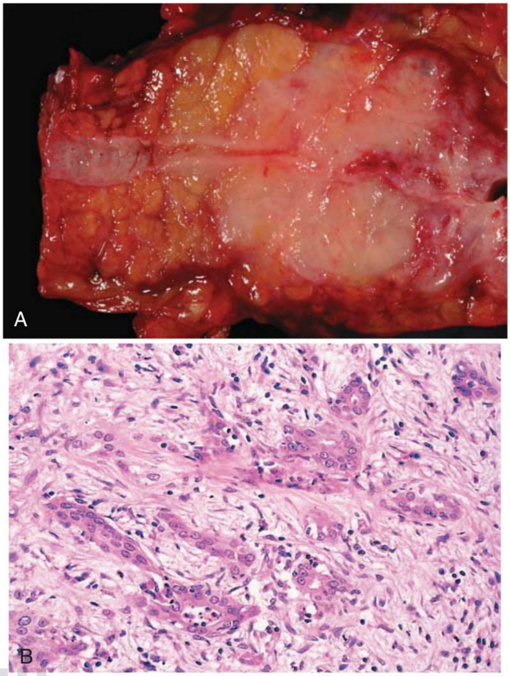


Figura 19-13 Carcinoma de páncreas. **A.** Corte transversal de la cola del páncreas que muestra un parénquima pancreático normal y un conducto pancreático normal *(izquierda),* una masa mal delimitada en la sustancia pancreática *(centro)* con estenosis del conducto pancreático y dilatación del conducto pancreático proximal a la masa *(derecha).* **B.** Se reconocen glándulas mal formadas en el seno de un estroma fibroso denso en la sustancia pancreática; se observan algunas células inflamatorias.

Características clínicas. El comentario previo deja claro que **los carcinomas de páncreas permanecen silentes hasta que invaden las estructuras adyacentes.** El primer síntoma suele ser el *dolor,* pero, cuando aparece, estos cánceres ya no tienen en general opción curativa. La *ictericia obstructiva* se asocia a la mayoría de los casos de carcinoma de la cabeza del páncreas; no obstante, es raro que este dato permita diagnos-

ticar el cáncer infiltrante con suficiente rapidez. La pérdida de peso, la anorexia y el malestar general y la debilidad suelen ser signos de enfermedad avanzada. Se produce una *tromboflebitis migratoria,* conocida como *signo de Trousseau,* aproximadamente en el 10% de los casos, y se explica por la elaboración de factores activadores de las plaquetas y sustancias procoagulantes en el carcinoma o sus productos de necrosis (v. capítulo 4). En una triste nota, Armand Trousseau (1801-1867, médico del Hotel Dieu, en París), cuyo nombre recibe este signo, sospechaba con razón que tenía un carcinoma porque desarrolló unas trombosis que aparecían y desaparecían de forma espontánea (migratorias).

La evolución del carcinoma de páncreas es típicamente breve y progresiva. A pesar de la tendencia del carcinoma de la cabeza de páncreas a obstruir el árbol biliar, menos del 20% de todos los cánceres de páncreas son resecables en general en el momento del diagnóstico. La mayoría de ellos han invadido los vasos y otras estructuras que no se pueden extirpar quirúrgicamente o han provocado metástasis a distancia. Durante mucho tiempo se han buscado pruebas que pudieran resultar útiles para la detección precoz del cáncer de páncreas. Es frecuente que las concentraciones séricas de varios antígenos (p. ej., antígeno carcinoembrionario y CA19-9) estén elevadas en los pacientes con un cáncer de páncreas. Estos marcadores, aunque informan sobre la respuesta de un paciente concreto al tratamiento, son relativamente inespecíficos y tampoco tienen la sensibilidad necesaria para emplearlos como pruebas en la detección selectiva de la población general. Varias técnicas de imagen, como la ecografía endoscópica y la tomografía computarizada, han demostrado su utilidad para confirmar el diagnóstico cuando este se sospecha, pero no resultan útiles como pruebas para la detección selectiva.

CONCEPTOS CLAVE

- El tabaquismo es la principal causa prevenible de cáncer de páncreas.
- El cáncer de páncreas es uno de los tumores malignos sólidos más agresivos.
- Muchos cánceres de páncreas infiltrantes aparecen a partir de lesiones precursoras bien definidas histológicamente, que se denominan *neoplasia intraepitelial pancreática* (PanIN).
- Los adenocarcinomas ductales inducen una intensa respuesta desmoplásica.
- Los genes que con más frecuencia están mutados o alterados de algún modo en el cáncer de páncreas son *KRAS*, *p16/CDKN2A*, *TP53* y *SMAD4.*
- Clínicamente, la mayoría de los pacientes consultan por dolor abdominal y pérdida de peso, que en ocasiones se asocian a ictericia y trombosis venosa profunda, y fallecen por la enfermedad en 1-2 años.

Carcinoma de células acinares

Igual que las células acinares normales, los carcinomas de células acinares forman gránulos de cimógeno y producen enzimas exocrinas, como tripsina y lipasa. El 15% de los individuos con carcinoma de células acinares desarrollan un síndrome de necrosis de la grasa metastásico, que se debe a la liberación hacia la circulación de lipasa.

Pancreatoblastoma

Los pancreatoblastomas son neoplasias poco frecuentes que afectan fundamentalmente a niños de 1 a 15 años de edad. Muestran un aspecto microscópico característico, que corresponde a islotes escamosos mezclados con células acinares. Se trata de neoplasias malignas, pero la supervivencia de estos tumores es mejor que la del adenocarcinoma ductal de páncreas.

LECTURAS RECOMENDADAS

Malformaciones congénitas

Cano DA, Hebrok M, Zenker M: Pancreatic development and disease. *Gastroenterology* 132:745-62, 2007. *[Revisión del desarrollo normal del páncreas y de cómo el desarrollo explica las malformaciones.]*

Pancreatitis aguda

Cappell MS: Acute pancreatitis: etiology, clinical presentation, diagnosis, and therapy. *Med Clin North Am* 92:889-923, ix–x, 2008. *[Revisión sobre la pancreatitis aguda.]*

Frossard JL, Steer ML, Pastor CM: Acute pancreatitis. *Lancet* 371:143-52, 2008. *[Revisión de la pancreatitis aguda.]*

Giakoustidis A, Mudan SS, Giakoustidis D: Dissecting the stress activating signaling pathways in acute pancreatitis. *Hepatogastroenterology* 57:653-6, 2010. *[Revisa el papel de los factores nucleares NF-κB y AP-1, TNF-α y TLR-4 en la pancreatitis aguda.]*

Papachristou GI, Clermont G, Sharma A, et al: Risk and markers of severe acute pancreatitis. *Gastroenterol Clin North Am* 36:277-96, 2007. *[Revisión sobre la patogenia, inmunología y genética de la pancreatitis aguda grave realizada por un experto clave en este campo.]*

Vonlaufen A, Wilson JS, Apte MV: Molecular mechanisms of pancreatitis: current opinion. *J Gastroenterol Hepatol* 23:1339-48, 2008. *[Revisión de la patogenia de la pancreatitis.]*

Yadav D, Whitcomb DC: The role of alcohol and smoking in pancreatitis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 7:131-45, 2010. *[Resalta la importancia del abuso del alcohol en la pancreatitis.]*

Pancreatitis crónica

Apte M, Pirola R, Wilson J: The fibrosis of chronic pancreatitis: new insights into the role of pancreatic stellate cells. *Antioxid Redox Signal* 15:2711-22, 2011. *[Análisis del papel de las células estrelladas en la pancreatitis.]*

Braganza JM, Lee SH, McCloy RF, et al: Chronic pancreatitis. *Lancet* 377:1184-97, 2011. *[Resumen sobre la pancreatitis crónica.]*

Klöppel G: Chronic pancreatitis, pseudotumors and other tumor-like lesions. *Mod Pathol* 20(Suppl 1):S113-31, 2007. *[Revisión de la patología de la pancreatitis crónica.]*

LaRusch J, Whitcomb DC: Genetics of pancreatitis. *Curr Opin Gastroenterol* 27:467-74, 2011. *[Resalta la creciente importancia de la genética en la etiología de la pancreatitis.]*

Lowenfels AB, Maisonneuve P, Whitcomb DC: Risk factors for cancer in hereditary pancreatitis. International Hereditary Pancreatitis Study Group. *Med Clin North Am* 84:565-73, 2000. *[Demuestra que los pacientes con pancreatitis crónica tienen un riesgo aumentado de sufrir un cáncer de páncreas.]*

Sah RP, Chari ST: Autoimmune pancreatitis: an update on classification, diagnosis, natural history and management. *Curr Gastroenterol Rep* 14:95-105, 2012. *[La pancreatitis autoinmunitaria es una importante forma tratable de la enfermedad.]*

Witt H, Apte MV, Keim V, et al: Chronic pancreatitis: challenges and advances in pathogenesis, genetics, diagnosis, and therapy. *Gastroenterology* 132:1557-73, 2007. *[Revisión sobre la pancreatitis crónica.]*

Seudoquistes

Klöppel G: Pseudocysts and other non-neoplastic cysts of the pancreas. *Semin Diagn Pathol* 17:7-15, 2000. *[Comentario acerca de los seudoquistes por un experto clave en el tema.]*

Neoplasias quísticas

Hruban RH, Takaori K, Klimstra DS, et al: An illustrated consensus on the classification of pancreatic intraepithelial neoplasia and intraductal papillary mucinous neoplasms. *Am J Surg Pathol* 28:977-87, 2004. *[Recomendaciones para definir la diferencia entre las dos lesiones precursoras frecuentes.]*

Tanaka M, Fernandez-Del Castillo C, Adsay V, et al: International consensus guidelines 2012 for the management of IPMN and MCN of the pancreas. *Pancreatology* 12:183-97, 2012. *[Recomendaciones para el tratamiento clínico de los quistes.]*

Wu J, Jiao Y, Dal Molin M, et al: Whole-exome sequencing of neoplastic cysts of the pancreas reveals recurrent mutations in components of ubiquitin-dependent pathways. *Proc Natl Acad Sci U S A* 108:21188-93, 2011. *[La secuenciación de los exomas de las neoplasias quísticas más frecuentes del páncreas muestra un perfil de mutación específico para cada tipo de quiste.]*

Wu J, Matthaei H, Maitra A, et al: Recurrent GNAS mutations define an unexpected pathway for pancreatic cyst development. *Sci Transl Med* 3:92ra66, 2011. *[Descubrimiento de un gen específico de las neoplasias mucinosas papilares intraductales.]*

Carcinoma de páncreas

Chari ST, Leibson CL, Rabe KG, et al: Pancreatic cancer-associated diabetes mellitus: prevalence and temporal association with diagnosis of cancer. *Gastroenterology* 134:95-101, 2008. *[Estudio que muestra que la diabetes de nueva aparición puede ser el primer signo de un cáncer de páncreas.]*

Feldmann G, Beaty R, Hruban RH, et al: Molecular genetics of pancreatic intraepithelial neoplasia. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 14:224-32, 2007. *[Revisión de la lesión precancerosa más frecuente en el páncreas.]*

Habbe N, Koorstra JB, Mendell JT, et al: MicroRNA miR-155 is a biomarker of early pancreatic neoplasia. *Cancer Biol Ther* 8:340-6, 2009. *[Destaca el papel de los micro-ARN en el cáncer de páncreas.]*

Hahn SA, Schutte M, Hoque AT, et al: DPC4, a candidate tumor suppressor gene at human chromosome 18q21.1. *Science* 271:350-3, 1996. *[Publicación clásica sobre el descubrimiento de un importante gen en el cáncer de páncreas.]*

Hruban RH, Canto MI, Goggins M, et al: Update on familial pancreatic cancer. *Adv Surg* 44:293-311, 2010. *[Revisión sobre el cáncer de páncreas familiar.]*

Iacobuzio-Donahue CA, Velculescu VE, Wolfgang CL, et al: Genetic basis of pancreas cancer development and progression: Insights from whole-exome and whole-genome sequencing. *Clin Can Res* 18:4257-65, 2012. *[Resumen de las alteraciones genéticas en las neoplasias pancreáticas.]*

Jones S, Zhang X, Parsons DW, et al: Core signaling pathways in human pancreatic cancers revealed by global genomic analyses. *Science* 321:1801-6, 2008. *[La secuenciación de los exomas en el adenocarcinoma ductal del páncreas define vías dirigidas.]*

Lowenfels AB, Maisonneuve P: Epidemiology and risk factors for pancreatic cancer. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 20:197-209, 2006. *[Revisión de los factores de riesgo del cáncer de páncreas por un experto en el campo.]*

Sato N, Fukushima N, Maitra A, et al: Discovery of novel targets for aberrant methylation in pancreatic carcinoma using high-throughput microarrays. *Cancer Res* 63:3735-42, 2003. *[Destaca el papel de la metilación aberrante en el cáncer de páncreas.]*

Véase *TARGETED THERAPY* (TRATAMIENTO DIRIGIDO), disponible *online* en **www.studentconsult.com**

CAPÍTULO 20

Riñón

Charles E. Alpers • Anthony Chang

ÍNDICE DEL CAPÍTULO

¿Qué es un hombre, sino una máquina ingeniosa diseñada para convertir, con una «habilidad infinita, el vino tinto de Shiraz en orina»? Así hablaba el narrador de cuentos de la obra de Isak Dinesen *Seven Gothic Tales*. Más exactamente, aunque de una forma menos poética, los riñones sirven para convertir más de 1.700 l de sangre al día en 1 l de un líquido muy concentrado, denominado *orina*. De esta forma, el riñón excreta los productos de residuo del metabolismo, regulando con precisión la concentración corporal de agua, sal, calcio, fósforo y otros aniones y cationes, manteniendo el balance

apropiado de ácido en plasma. El riñón también actúa como un órgano endocrino que segrega hormonas, como la eritropoyetina, la renina y las prostaglandinas, y que regula el metabolismo de la vitamina D. Los mecanismos fisiológicos que ha desarrollado el riñón para llevar a cabo todas estas funciones requieren un alto grado de complejidad estructural.

Las nefropatías son responsables de una morbimortalidad importante. Según los últimos estudios realizados en EE. UU. en 2009, padecían nefropatía terminal en el país más de 570.000 personas, dos tercios de las cuales eran mantenidas con diálisis, lo que suponía un coste de en torno a 42.500 millones de dólares. La mortalidad en 1 año por nefropatía terminal, si se tiene en consideración el mayor riesgo de enfermedad cardiovascular debido a la propia nefropatía terminal, supera la de la mayoría de los cánceres de nuevo diagnóstico. La nefropatía aguda afecta a más de dos millones de personas en todo el mundo y es un destacado factor de riesgo de desarrollo de nefropatía crónica y terminal. Además, millones de personas se ven afectadas anualmente por nefropatías no mortales, sobre todo infecciones renales o de las vías urinarias inferiores, litiasis u obstrucción urinaria. La mayor disponibilidad de la diálisis y el éxito de los trasplantes renales han mejorado el pronóstico de estos pacientes.

El estudio de las nefropatías es más fácil si se dividen en las que afectan a los cuatro componentes morfológicos básicos: glomérulos, túbulos, intersticio y vasos sanguíneos. Este procedimiento es útil, ya que las primeras manifestaciones de la enfermedad que afectan a cada uno de esos componentes tienden a ser diferentes. Además, algunos componentes parecen ser más vulnerables a algunas formas específicas de lesión renal; por ejemplo, **la mayoría de las glomerulopatías son de mecanismo inmunitario, mientras que los problemas tubulares e intersticiales se deben con frecuencia a agentes tóxicos o infecciosos.** No obstante, algunos trastornos afectan a la estructura más que otros y la interdependencia anatómica y funcional de los componentes del riñón implica que el daño de uno de ellos conlleva casi siempre la afectación secundaria de los demás. Los trastornos primarios de los vasos sanguíneos afectarán, inevitablemente, a todas las estructuras irrigadas por estos vasos. El daño grave de los glomérulos altera el flujo a través del sistema vascular peritubular. Y al contrario, la destrucción tubular puede inducir la lesión glomerular al aumentar la presión intraglomerular. Por tanto, sea cual sea el origen, todas las formas de nefropatía crónica destruyen finalmente los cuatro componentes del riñón, culminando en lo que se conoce como *nefropatía terminal*. La reserva funcional del riñón es grande y debe producirse un gran daño antes de que el deterioro funcional sea evidente. Por estos motivos es clínicamente importante detectar los signos y los síntomas precoces de la enfermedad.

Manifestaciones clínicas de las enfermedades renales

El cuadro clínico de las nefropatías puede agruparse en síndromes razonablemente bien definidos. Algunos son propios de las glomerulopatías y otros están presentes en enfermedades que afectan a cualquiera de los componentes.

- La *azoemia* es una anomalía bioquímica que se refiere a un incremento de las concentraciones de nitrógeno ureico sanguíneo (BUN) y creatinina, y está relacionado principalmente con una reducción del filtrado glomerular (FG). La azoemia es consecuencia de muchas enfermedades renales, pero también aparece en trastornos extrarrenales. Se trata de una característica típica de la lesión renal, tanto aguda como crónica. La *azoemia prerrenal* se detecta en caso de hipoperfusión renal (p. ej., hipotensión o excesiva pérdida de líquidos por cualquier causa o, si el volumen intravascular efectivo está reducido como consecuencia de un shock, depleción de volumen, insuficiencia cardíaca congestiva o cirrosis hepática) que deteriora la función renal en ausencia de daño parenquimatoso. La *azoemia posrenal* se detecta siempre que existe una obstrucción al flujo urinario distal al riñón. El alivio de la obstrucción consigue corregir la azoemia.

Cuando la azoemia se asocia a una serie de signos y síntomas clínicos y anomalías bioquímicas, se denomina *uremia*. La uremia se caracteriza no solo por el fracaso de la función excretora renal, sino también por una serie de alteraciones metabólicas y endocrinas que se producen como consecuencia del daño renal. Los pacientes urémicos manifiestan a menudo afectación secundaria del aparato digestivo (p. ej., gastroenteritis urémica), los nervios periféricos (p. ej., neuropatía periférica) y el corazón (p. ej., pericarditis fibrinosa urémica).

- El *síndrome nefrítico* es una entidad clínica causada por la enfermedad glomerular y está dominado por una hematuria (presencia de eritrocitos en orina) de inicio agudo y visible macroscópicamente, o hematuria microscópica con eritrocitos dismórficos y cilindros eritrocíticos en el análisis de orina, FG reducido, proteinuria de leve a moderada e hipertensión. Es la presentación clásica de la glomerulonefritis postestreptocócica. La *glomerulonefritis rápidamente progresiva* se caracteriza por un síndrome nefrítico con deterioro rápido (de horas a días) del FG.
- El *síndrome nefrótico,* también debido a la enfermedad glomerular, se caracteriza por una proteinuria importante (más de 3,5 g/día), hipoalbuminemia, edema intenso, hiperlipidemia y lipiduria (lípidos en orina).
- La *hematuria o proteinuria asintomáticas,* o una combinación de ambas, suelen ser una manifestación de anomalías glomerulares sutiles o leves.
- La *insuficiencia renal aguda* se caracteriza por una rápida disminución del FG (en horas o días), con desregulación concurrente del equilibrio hidroelectrolítico y retención de productos metabólicos residuales excretados normalmente por el riñón, como urea y creatinina. En los casos más graves, se manifiesta con *oliguria* o *anuria* (flujo de orina reducido o inexistente). Puede ser consecuencia de una lesión glomerular, intersticial o vascular o de una lesión tubular aguda.
- La *enfermedad renal crónica* (anteriormente llamada insuficiencia renal crónica) se define como presencia de un FG disminuido persistentemente inferior a 60 ml/min/1,73 m^2 durante al menos 3 meses por cualquier causa y/o albuminuria persistente. Se puede presentar con reducción clínicamente silente de la excreción renal en las formas leves y, en los casos más graves, con signos y síntomas prolongados de uremia. Es el resultado final de todas las enfermedades parenquimatosas renales crónicas.
- *En la nefropatía terminal,* el FG es inferior al 5% del normal; se trata de la fase terminal de la uremia.
- Los *defectos tubulares renales* están dominados por poliuria (formación excesiva de orina), nicturia y trastornos electrolíticos (p. ej., acidosis metabólica). Son consecuencia de enfermedades que afectan directamente a las estructuras tubulares (p. ej., complejo nefronoptisis-enfermedad quística medular) o que causan defectos en las funciones tubu-

lares específicas. Estas últimas pueden ser hereditarias (p. ej., diabetes nefrógena familiar, cistinuria, acidosis tubular renal) o adquiridas (p. ej., nefropatía por plomo).
- La *obstrucción de las vías urinarias* y los *tumores renales* se asocian a diversas manifestaciones clínicas, en función de su localización anatómica específica y de la naturaleza de la lesión. La *infección de las vías urinarias* se caracteriza por bacteriuria y piuria (bacterias y leucocitos en orina). La infección puede ser sintomática o asintomática y puede afectar al riñón *(pielonefritis)* o a la vejiga *(cistitis)*.
- La *nefrolitiasis (piedras en el riñón)* se manifiesta por espasmos de dolor intenso (cólico renal) y hematuria, a menudo con formación repetida de cálculos.

Se estima que la enfermedad renal crónica afecta al 11% de los adultos en EE. UU., con especial predominio en las personas de edad avanzada. La patología es el resultado final de diversas enfermedades renales, sobre todo diabetes e hipertensión, y la principal causa de muerte por nefropatía. La evolución de la función renal normal a la lesión renal crónica sintomática se produce a través de una serie de etapas definidas por mediciones de la creatinina sérica a partir de las cuales se deducen estimaciones de la reducción del FG. La enfermedad renal crónica causa significativas anomalías sistémicas, enumeradas en la tabla 20-1.

Tabla 20-1 Principales manifestaciones sistémicas de la nefropatía crónica y la uremia

Líquido y electrólitos
Deshidratación
Edema
Hiperpotasemia
Acidosis metabólica
Fosfato cálcico y hueso
Hiperfosfatemia
Hipocalcemia
Hiperparatiroidismo secundario
Osteodistrofia renal
Hematología
Anemia
Diátesis hemorrágica
Cardiopulmonar
Hipertensión
Insuficiencia cardíaca congestiva
Miocardiopatía
Edema de pulmón
Pericarditis urémica
Digestivo
Náuseas y vómitos
Hemorragia
Esofagitis, gastritis, colitis
Neuromuscular
Miopatía
Neuropatía periférica
Encefalopatía
Dermatología
Color cetrino
Prurito
Dermatitis

CONCEPTOS CLAVE

Manifestaciones clínicas de las nefropatías

- La azoemia es la manifestación bioquímica de la lesión renal aguda o crónica, y se caracteriza por un aumento del nitrógeno ureico en sangre (BUN) o, alternativamente, por el incremento de la creatinina sérica. Refleja una reducción de la filtración glomerular.
- La lesión renal generadora de azoemia puede ser aguda o crónica. La lesión renal aguda es reversible o evoluciona a enfermedad renal crónica, que suele ser irreversible.
- Una característica significativa de la lesión renal es el síndrome nefrótico, en el que la afectación del glomérulo genera filtración anómala, causante de proteinuria grave, edema y trastornos metabólicos.
- Los síndromes nefríticos son aquellos en los que las manifestaciones principales son hematuria, azoemia, hipertensión y proteinuria subnefrótica.
- Las enfermedades que afectan a los túbulos y el intersticio pueden presentar manifestaciones propias del síndrome nefrítico o de alteraciones específicas de la función tubular, o bien una nefropatía aguda o crónica sin otras características definitorias.

Glomerulopatías

Las glomerulopatías constituyen algunos de los principales problemas en nefrología. De hecho, la glomerulonefritis crónica es una de las causas más frecuentes de nefropatía crónica en los seres humanos. Los glomérulos se pueden lesionar por varios factores y en el transcurso de varias enfermedades sistémicas. Las enfermedades inmunitarias sistémicas, como el lupus eritematoso sistémico (LES); los problemas vasculares, como la hipertensión; las enfermedades metabólicas, como la diabetes mellitus, y algunas afecciones hereditarias, como la enfermedad de Fabry, afectan a menudo a los glomérulos. En este caso, se denominan *glomerulopatías secundarias*. Los trastornos en los que el riñón es el único órgano afectado o el más predominante son los distintos tipos de *glomerulonefritis primaria* o, como en algunos casos no existe un componente celular inflamatorio, *glomerulopatía*. No obstante, tanto el cuadro clínico como los cambios histológicos glomerulares pueden ser similares en las formas primarias y secundarias.

A continuación comentaremos los distintos tipos de glomerulopatías primarias y revisaremos brevemente las formas secundarias que se tratan en otras partes de este libro. En la tabla 20-2 se resumen las formas más frecuentes de glomerulonefritis que tienen unas características morfológicas y clínicas razonablemente bien definidas. El cuadro clínico de la enfermedad glomerular se agrupa en cinco síndromes glomerulares mayores, que se resumen en la tabla 20-3. Tanto las glomerulopatías primarias como las enfermedades sistémicas que afectan a los glomérulos pueden dar lugar a esos síndromes. Dado que las glomerulopatías se asocian a menudo a enfermedades sistémicas, principalmente *diabetes mellitus, LES, vasculitis* y *amiloidosis*, es esencial tener en cuenta estas enfermedades sistémicas en cualquier paciente con manifestaciones de enfermedad glomerular.

Estructura del glomérulo

Muchas de las manifestaciones clínicas de las glomerulopatías son consecuencia de alteraciones de los componentes específicos del ovillo glomerular, por lo que antes comentaremos las

Tabla 20-2 Glomerulopatías

Glomerulopatías primarias
Glomerulonefritis aguda proliferativa
Postinfecciosa
Otras
Glomerulonefritis rápidamente progresiva (con semilunas)
Glomerulopatía membranosa
Enfermedad con cambios mínimos
Glomeruloesclerosis focal y segmentaria
Glomerulonefritis membranoproliferativa
Enfermedades por depósitos densos
Nefropatía IgA
Glomerulonefritis crónica
Enfermedades sistémicas con afectación glomerular
Lupus eritematoso sistémico
Diabetes mellitus
Amiloidosis
Síndrome de Goodpasture
Panarteritis/polivasculitis microscópica
Granulomatosis de Wegener
Púrpura de Schönlein-Henoch
Endocarditis bacteriana
Trastornos hereditarios
Síndrome de Alport
Enfermedad de la membrana basal delgada
Enfermedad de Fabry

principales estructuras anatómicas del glomérulo. Los glomérulos están formados por una red de capilares anastomosados revestidos por un endotelio fenestrado y que se rodea de dos capas de células epiteliales (fig. 20-1). Las células epiteliales viscerales (habitualmente llamadas *podocitos*) se incorporan a la pared capilar y se convierten en una parte intrínseca de esta separadas de las células endoteliales por la membrana basal. El epitelio parietal, situado en la cápsula de Bowman, recubre el espacio urinario, la cavidad en la que se recoge primero el plasma filtrado.

La pared del capilar glomerular es la membrana de filtración y está formada por las siguientes estructuras (fig. 20-2):

- Una capa fina de *células endoteliales* fenestradas, cuyas fenestraciones miden cada una entre 70 y 100 nm de diámetro.
- Una *membrana basal glomerular* (MBG) con una capa central gruesa electrodensa, la *lámina densa,* y otras capas periféricas más finas y electrotransparentes, la *lámina rara interna* y *lámina rara externa*. La MBG contiene colágeno (principalmente de tipo IV), laminina, proteoglucanos polianiónicos (principalmente sulfato de heparano), fibronectina, entactina y otras glucoproteínas. El colágeno de tipo IV forma una supraestructura en red a la que se unen otras glucoproteínas. El bloque de construcción (monómero) de esta red es una molécula de triple hélice compuesta por uno o más de seis tipos de cadenas α (de α_1 a α_6, o de COL4A1 a COL4A6), siendo las más frecuentes. Cada molécula contiene un dominio 7S en el extremo N terminal, un dominio de triple hélice en la zona central y un dominio globular no colágeno (NC1) en el extremo C terminal. El dominio NC1 es importante para la formación de la hélice y para el ensamblaje de los monómeros de colágeno en la supraestructura de la membrana basal. Las glucoproteínas (laminina, entactina) y los proteoglucanos (sulfato de heparano, perlecano) se unen a la supraestructura de colágeno. Las propiedades bioquímicas de estos componentes estructurales son críticas para entender las glomerulopatías. Por ejemplo, como veremos más adelante, los antígenos del dominio NC1 son las dianas de los anticuerpos en la nefritis anti-MBG. Los defectos genéticos de las cadenas α son la base de algunas formas de nefritis hereditaria y el contenido de proteoglucanos de la MBG contribuye a sus características de permeabilidad.
- Las *células epiteliales viscerales* (podocitos) poseen prolongaciones embebidas y adheridas a la lámina rara externa de la membrana basal (v. fig. 20-1). Los *pedicelos* están separados por unas *hendiduras de filtración* de 20-30 nm de ancho, que se salvan mediante un fino diafragma (v. fig. 20-2).
- Todo el ovillo glomerular se apoya en las *células mesangiales* que se encuentran entre los capilares. La *matriz mesangial,* similar a la membrana basal, forma una red a través de la cual se incrustan las células mesangiales (v. fig. 20-1). Esas células, de origen mesenquimatoso, son contráctiles, fagocíticas y capaces de proliferar, apoyándose en la matriz y en el colágeno y segregan varios mediadores biológicamente activos. Biológicamente, son más parecidos a las células del músculo liso vascular y a los eritrocitos. Son importantes en muchas formas de glomerulonefritis.

El glomérulo normal es muy permeable al agua y los pequeños solutos, debido a la naturaleza fenestrada del endotelio, e impermeable a las proteínas del tamaño de la albúmina (~3,6 nm de radio; 70 kilodalton [kDa] de peso molecular) o mayores. Las características de permeabilidad de la *barrera de la filtración glomerular* permiten discriminar entre las distintas moléculas proteicas, dependiendo de su tamaño (cuanto mayores sean, menor es la permeabilidad) y su carga (cuanto más catiónicas, más permeable). Esta función de barrera dependiente del tamaño y de la carga se explica por la estructura de la pared capilar. La restricción dependiente de la carga es importante para que la exclusión de la albúmina del filtrado sea prácticamente completa, ya que la albúmina es una molécula aniónica.

La célula epitelial visceral es importante para el mantenimiento de la función de barrera glomerular. Su diafragma en hendidura ofrece una barrera de difusión distal selectiva por tamaños para la filtración de proteínas y es el tipo de células principalmente responsable de la síntesis de los componentes de la MBG. Las proteínas localizadas en el diafragma en hendidura o presentes en grupos de moléculas en las células del epitelio visceral fijadas al diafragma en hendidura se ilustran en la figura 20-3. La nefrina es una proteína transmembrana que tiene una gran porción extracelular compuesta por dominios similares a las inmunoglobulinas (Ig). Las moléculas de nefrina se extienden unas hacia otras desde los podocitos vecinos, formando dímeros a través del diafragma en

Tabla 20-3 Síndromes glomerulares

Síndrome	Manifestaciones
Síndrome nefrítico	Hematuria, azoemia, proteinuria variable, oliguria, edema e hipertensión
Glomerulonefritis rápidamente progresiva	Nefritis aguda, proteinuria e insuficiencia renal aguda
Síndrome nefrótico	Proteinuria $>$ 3,5 g/día, hipoalbuminemia, hiperlipidemia, lipiduria
Insuficiencia renal crónica	Azoemia → uremia que evoluciona durante meses o años
Anomalías urinarias aisladas	Hematuria glomerular o proteinuria subnefrótica

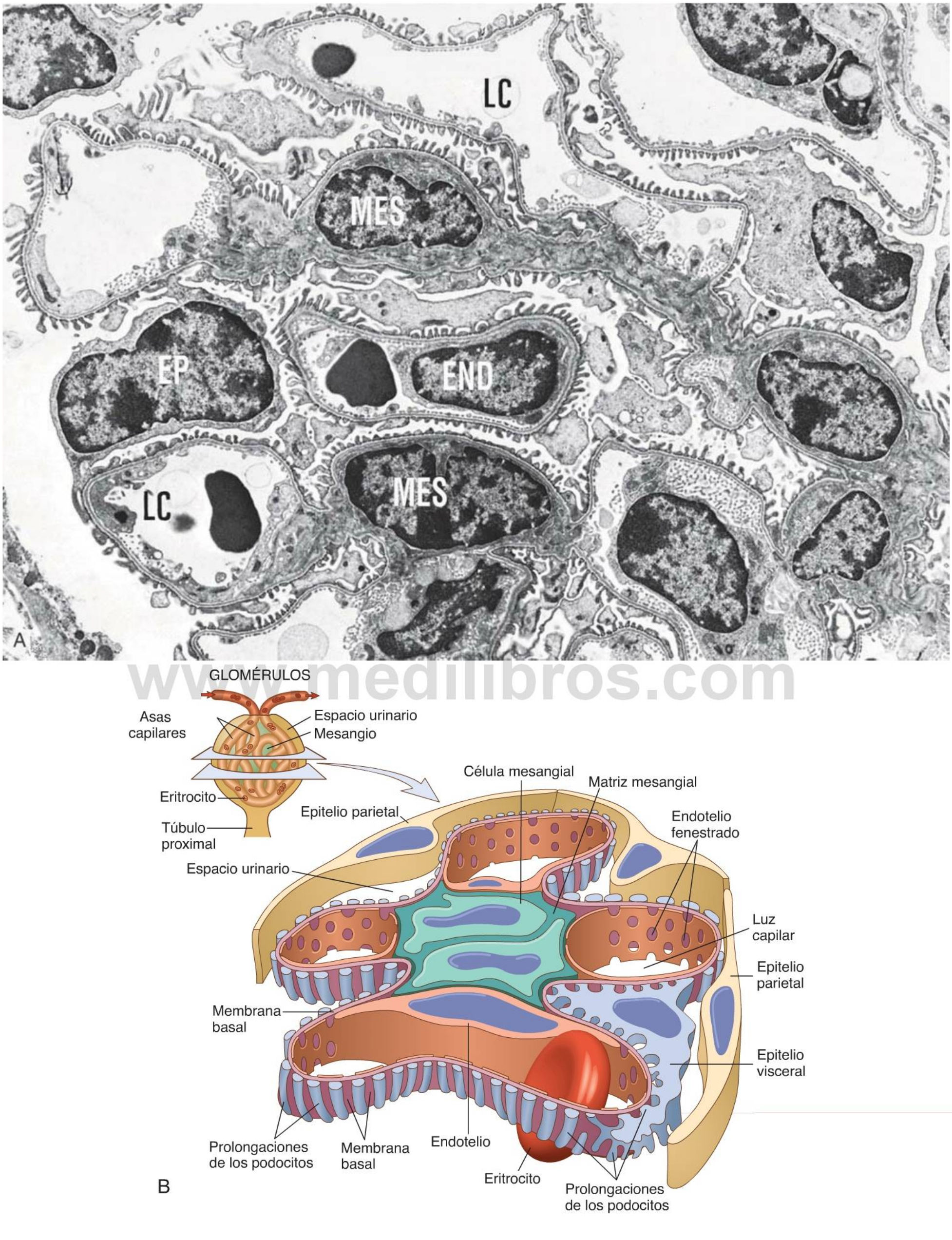


Figura 20-1 **A.** Microfotografía electrónica a bajo aumento de los glomérulos renales. END, endotelio; EP, células epiteliales viscerales con podocitos; LC, luz capilar; MES, mesangio. **B.** Representación esquemática de un lóbulo glomerular. (**A,** por cortesía de la Dra. Vicki Kelley, Brigham and Women's Hospital, Boston, Mass.)



Figura 20-2 Filtro glomerular formado por, de abajo arriba, endotelio fenestrado, membrana basal y prolongaciones de los podocitos de las células epiteliales. Obsérvense las hendiduras de filtración *(flechas)* y el diafragma situado entre las prolongaciones. Obsérvese también que la membrana basal consiste en una lámina densa central rodeada por dos capas más laxas, la lámina rara interna y la lámina rara externa. (Por cortesía del Dr. Helmut Rennke, Brigham and Women's Hospital, Boston, Mass.)

hendidura. Dentro del citoplasma de los podocitos la nefrina forma conexiones moleculares con la podocina, una proteína asociada con el CD2 y, en último término, con el citoesqueleto de actina de las células epiteliales viscerales. Se siguen identificando más proteínas del diafragma en hendidura y se han publicado algunas descripciones más exhaustivas de su localización e interacciones. La importancia de esas proteínas en el mantenimiento de la permeabilidad glomerular se demuestra porque las mutaciones en los genes que las codifican dan lugar a defectos en la permeabilidad y síndrome nefrótico (que se comenta más adelante).

Respuestas patológicas del glomérulo a la lesión

Hay varios tipos de glomerulopatías que se caracterizan por una o más reacciones tisulares básicas.

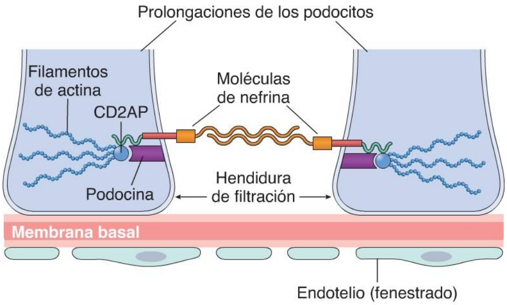


Figura 20-3 Esquema simplificado de algunas de las proteínas mejor conocidas del diafragma en hendidura glomerular. CD2AP, proteína asociada al CD2.

Hipercelularidad. Algunas *enfermedades inflamatorias* de los glomérulos se caracterizan por el aumento del número de células de los ovillos glomerulares. Esta hipercelularidad resulta de una o más de las siguientes características:

- *Proliferación* de células mesangiales o endoteliales.
- *Infiltrado leucocítico,* incluidos neutrófilos, monocitos y, en algunas enfermedades, linfocitos. La combinación de infiltrado de leucocitos e inflamación y proliferación de células mesangiales y/o endoteliales se denomina, a menudo, *proliferación endocapilar*.
- *Formación de semilunas.* Se trata de acumulaciones constituidas por células epiteliales glomerulares proliferativas (predominantemente parietales, pero también algunas viscerales) y leucocitos infiltrantes. La proliferación de células epiteliales que caracteriza a la formación de semilunas se produce después de una lesión inmunitaria/inflamatoria que afecta a las paredes de los capilares. Las proteínas plasmáticas se extravasan al espacio urinario, donde se cree que la exposición a procoagulantes, como el factor tisular, induce el depósito de fibrina. Se sospecha que la activación de factores de coagulación como la trombina desencadena la formación de semilunas, aunque el mecanismo real aún se desconoce. Entre las moléculas implicadas en el reclutamiento de leucocitos en las semilunas se incluyen numerosas citocinas proinflamatorias.

Engrosamiento de la membrana basal. Con el microscopio óptico, este cambio aparece como un engrosamiento de las paredes capilares, que se ve mejor en los cortes teñidos con ácido peryódico de Schiff (PAS). Con el microscopio electrónico, este engrosamiento puede adoptar una de estas tres formas:

- Depósito de material amorfo electrodenso, más a menudo inmunocomplejos, en la vertiente endotelial o epitelial de la membrana basal o dentro de la propia MBG. La fibrina, el amiloide, las crioglobulinas y las proteínas fibrilares anómalas también se pueden depositar en la MBG.
- Engrosamiento de la membrana basal debido al aumento de la síntesis de sus componentes proteicos, como sucede en la glomeruloesclerosis diabética.
- Formación de capas adicionales de matriz de membrana basal, que, a menudo, ocupan localizaciones subendoteliales y pueden variar desde una matriz escasamente organizada a una lámina densa completamente duplicada, como sucede en la glomerulonefritis membranoproliferativa.

Hialinosis y esclerosis. El término *hialinosis,* aplicado a los glomérulos, indica la acumulación de un material de aspecto homogéneo y eosinófilo con el microscopio óptico. La *hialina* es un material extracelular y amorfo compuesto por proteínas plasmáticas que han pasado desde la circulación hacia las estructuras glomerulares. Cuando es extenso, estos depósitos pueden obliterar la luz capilar del ovillo glomerular. La hialinosis suele ser consecuencia de una lesión de la pared endotelial o capilar y es el resultado final de varias formas de daño glomerular.

La *esclerosis* se caracteriza por un depósito de la matriz de colágeno extracelular. Se puede limitar a las áreas mesangiales, como sucede a menudo en la glomeruloesclerosis diabética, o afectar a las asas capilares o a ambas estructuras. El proceso esclerosante también puede dar lugar a la obliteración de algunas o todas las luces capilares en los glomérulos afectados.

Muchas de las glomerulopatías primarias se clasifican por su histología, como se ve en la tabla 20-2. Los cambios

histológicos pueden subdividirse a su vez, según su distribución en las siguientes categoría: *difusos,* que afectan a todos los glomérulos del riñón; *globales,* que afectan a la totalidad de los glomérulos individuales; *focales,* que afectan solo a una parte de los glomérulos del riñón; *segmentarios,* que afectan a una parte de cada glomérulo; y *del asa capilar* o *mesangial,* que afectan predominantemente a las regiones capilares o mesangiales.

CONCEPTOS CLAVE

Lesión de las estructuras glomerulares

- La membrana basal glomerular está compuesta por moléculas de colágeno de tipo IV y otras proteínas de la matriz. Estas proteínas pueden ser la diana de ciertos anticuerpos en algunos tipos de glomerulonefritis. Las anomalías genéticas en su composición son la base de ciertas formas de nefritis hereditaria.
- Las células epiteliales viscerales (podocitos) son un componente esencial de la barrera de filtración glomerular, y la lesión de estas células determina la extravasación de proteínas al espacio urinario, que se manifiesta clínicamente como proteinuria.
- La respuesta glomerular aguda incluye hipercelularidad, con proliferación de células mesangiales y/o endoteliales, aflujo de leucocitos y, en lesiones graves, formación de semilunas.
- Las respuestas glomerulares crónicas a la lesión comprenden engrosamiento de la membrana basal, hialinosis y esclerosis.

Patogenia de la lesión glomerular

Aunque poseemos pocos datos acerca de los agentes etiológicos y los sucesos desencadenantes, está claro que existen **mecanismos inmunitarios asociados a la mayoría de las formas de glomerulopatía primaria y a muchos de los trastornos glomerulares secundarios** (tabla 20-4). Las glomerulonefritis pueden inducirse experimentalmente con facilidad mediante reacciones antígeno-anticuerpo. Asimismo, se encuentran depósitos glomerulares de inmunoglobulinas, a menudo con componentes del complemento, en la mayoría de los sujetos con glomerulonefritis. Las reacciones inmunitarias celulares también pueden participar, normalmente junto con reacciones mediadas por anticuerpos. Comenzaremos este apartado con una revisión de la lesión provocada por anticuerpos.

Se han establecido dos formas de lesiones asociadas a anticuerpos: 1) la lesión mediada por *anticuerpos que reaccionan* in situ *dentro de los glomérulos,* ya sea uniéndose a antígenos glomerulares insolubles fijos (intrínsecos) o a moléculas extrínsecas implantadas dentro de los glomérulos, y 2) la lesión que aparece como consecuencia del *depósito de complejos antígeno-anticuerpo circulantes en los glomérulos.* Está claro que la principal causa de glomerulonefritis por complejos antígeno-anticuerpo es la formación *in situ* de inmunocomplejos y no el depósito de complejos circulantes, como antes se creía.

Enfermedades causadas por formación in situ *de inmunocomplejos*

En esta forma de lesión, los inmunocomplejos son formados localmente por los anticuerpos que reaccionan con el antígeno tisular intrínseco o con antígenos extrínsecos «implantados» en los glomérulos desde la circulación. La nefropatía membranosa es el ejemplo clásico de lesión glomerular debida a la formación local de inmunocomplejos.

Tabla 20-4 Mecanismos inmunitarios de la lesión glomerular

Lesión mediada por anticuerpos
Depósito de inmunocomplejos *in situ*
Antígenos tisulares intrínsecos fijos
Dominio NC1 del antígeno del colágeno de tipo IV (nefritis anti-MBG)
Antígeno de Heymann (glomerulopatía membranosa)
Antígenos mesangiales
Otros
Antígenos implantados
Exógenos (agentes infecciosos, fármacos)
Endógenos (ADN, proteínas nucleares, inmunoglobulinas, inmunocomplejos, IgA)
Depósito circulante de inmunocomplejos
Antígenos endógenos (p. ej., ADN o antígenos tumorales)
Antígenos exógenos (p. ej., productos infecciosos)
Lesión inmunitaria de mecanismo celular
Activación de vía alternativa del complemento

MBG, membrana basal glomerular.

Otro modelo experimental bien conocido en este contexto es la nefritis de Heymann, modelo animal de rata a partir del cual se ha deducido buena parte de la fisiopatología subyacente a las enfermedades mediadas por inmunocomplejos glomerulares.

El modelo de Heymann de glomerulonefritis de rata se induce inmunizando a los animales con un antígeno, que ahora se sabe que es la *megalina,* presente en los podocitos epiteliales (v. fig. 20-4C). La rata desarrolla anticuerpos frente a este antígeno y se genera enfermedad a partir de la reacción del anticuerpo con el complejo proteico que contiene megalina, localizado en la superficie basal de células endoteliales viscerales, dando lugar a formación de inmunocomplejo localizado. Un importante avance en el conocimiento de la glomerulonefritis procede de la identificación del receptor de fosfolipasa A_2 (PLA_2R) de tipo M como antígeno de base en la mayoría de casos de nefropatía membranosa humana. La unión de anticuerpos al PLA_2R presente en la membrana de las células epiteliales glomerulares va seguida de la activación del complemento y de la liberación de los agregados inmunitarios de la superficie celular para formar los característicos depósitos de inmunocomplejos en la *cara subepitelial* de la membrana basal (v. fig. 20-4C). Con el microscopio electrónico, la glomerulopatía se caracteriza por la presencia de numerosos depósitos definidos electrodensos (formados principalmente por reactantes inmunitarios). **El patrón de depósito inmunitario en el microscopio de inmunofluorescencia es granular más que lineal, lo que refleja una interacción antígeno-anticuerpo muy localizada.** Estos complejos subepiteliales, con las consiguientes respuestas del anfitrión, pueden dar lugar a un aspecto engrosado de la membrana basal en el microscopio óptico. En consecuencia, el término *nefropatía membranosa* se ha aplicado tanto al modelo experimental como a la enfermedad humana.

En humanos, la nefropatía membranosa primaria es una enfermedad autoinmunitaria, causada por anticuerpos frente a los componentes tisulares endógenos. No está claro qué desencadena la formación de estos autoanticuerpos. Algunas formas secundarias de nefropatía membranosa pueden ser inducidas por fármacos (p. ej., cloruro mercúrico) y por enfermedad de injerto contra anfitrión (v. capítulo 6). En algunas de estas situaciones puede haber activación de linfocitos B no

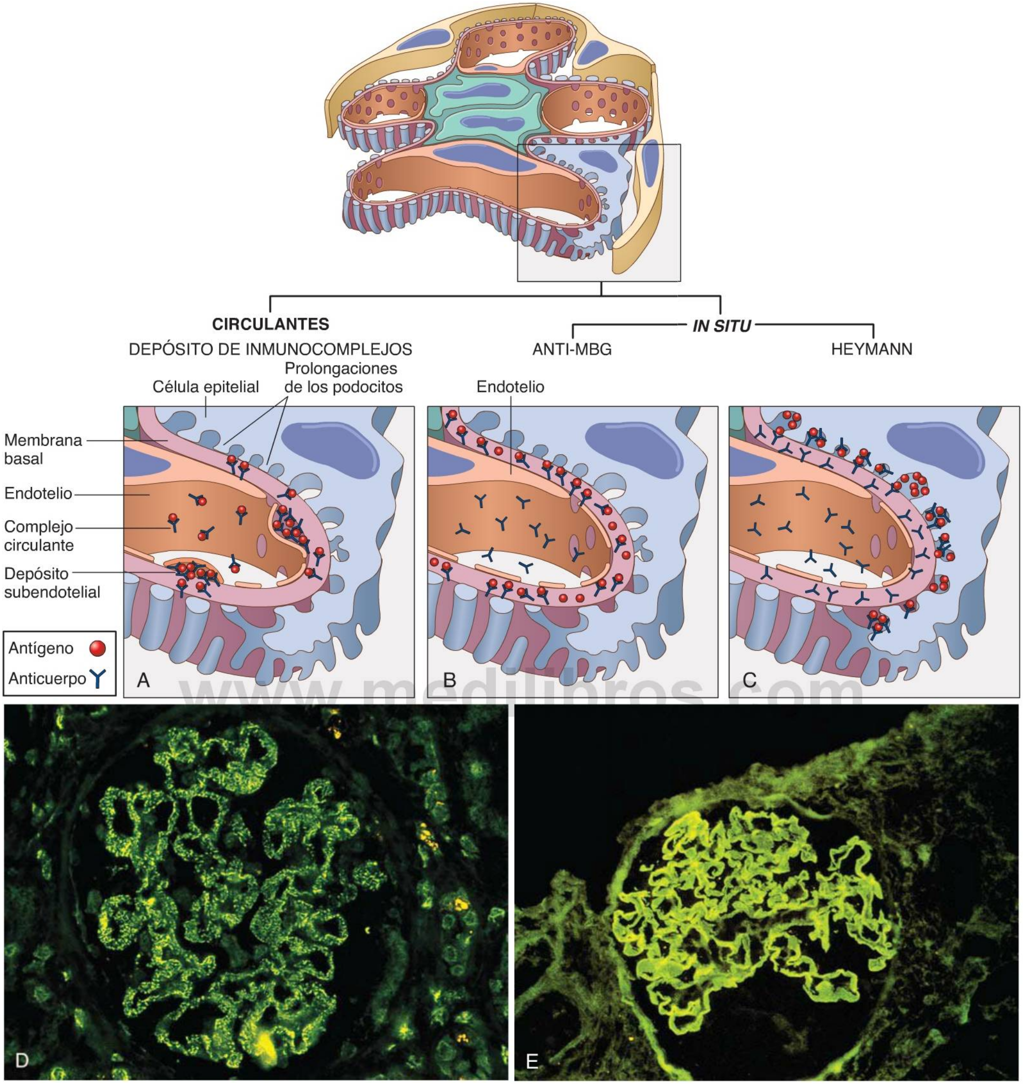


Figura 20-4 La lesión glomerular mediada por anticuerpos puede ser consecuencia del depósito de inmunocomplejos circulantes **(A)** o, con mayor frecuencia, de la formación de complejos *in situ*, por ejemplo, por la enfermedad anti-MBG **(B)** o en la nefritis de Heymann **(C). D** y **E.** Dos patrones de depósito de inmunocomplejos, tal como se ven en el microscopio de inmunofluorescencia: granular, característico de la nefritis por inmunocomplejos circulantes e *in situ* **(D),** y lineal, característico de la enfermedad anti-MBG clásica **(E).**

controlada, que da lugar a producción de autoanticuerpos que reaccionan frente a los antígenos renales.

Anticuerpos frente a antígenos implantados

Los anticuerpos pueden reaccionar *in situ* con antígenos que normalmente no estarían presentes en el glomérulo, pero que se han «implantado» allí. Estos antígenos se pueden localizar en el riñón, interaccionando con varios componentes intrínsecos del glomérulo. Los antígenos implantados son moléculas catiónicas que se unen a los componentes aniónicos de los glomérulos, ADN, nucleosomas y otras proteínas nucleares, que tienen afinidad por los componentes de la MBG, productos bacterianos, grandes agregados de proteínas (p. ej., agregados de inmunoglobulinas) que se depositan en el mesangio por su tamaño, y los propios inmunocomplejos, ya que aún tienen lugares reactivos para continuar las interacciones con el anticuerpo libre, el antígeno libre o el complemento.

No faltan otros antígenos que se puedan implantar, incluidos los víricos, bacterianos y parasitarios, y los fármacos.

Como ejemplo, la nefropatía membranosa se desarrolla en un reducido número de lactantes alimentados con leche de vaca. Se ha observado que estos niños presentan anticuerpos contra la albúmina bovina y sus lesiones contienen antígenos de la leche de vaca, que, presumiblemente, quedan alojados en la membrana basal glomerular tras la absorción intestinal, donde sirven como sustrato para la formación *in situ* de inmunocomplejos. Los anticuerpos que se unen a esos antígenos implantados inducen un patrón discreto de depósito de Ig detectado como tinción granular con el microscopio de inmunofluorescencia, indistinguible del patrón de tinción observado en inmunocomplejos formados a partir de antígenos intrínsecos.

Enfermedad causada por anticuerpos dirigidos contra componentes normales de la membrana basal glomerular

En la glomerulonefritis causada por anticuerpos anti-MBG, los anticuerpos se unen a antígenos intrínsecos distribuidos de manera homogénea a lo largo de toda la longitud de la MBG, generando un patrón lineal difuso de tinción de anticuerpos con las técnicas de inmunofluorescencia (v. fig. 20-4*B* y *E*). Este patrón contrasta con el patrón granular de tinción inmunofluorescente correspondiente a inmunocomplejos discretos que se observa en la nefropatía membranosa u otras glomerulopatías, en las que grandes complejos de antígenos y anticuerpos se forman *in situ*. Estos antígenos fijos intrínsecos no pueden movilizarse para formar grandes complejos discretos.

A menudo, los anticuerpos anti-MBG ocasionan una reacción cruzada con otras membranas basales, especialmente las de los alvéolos pulmonares, con lo que se producen lesiones simultáneas en pulmón y riñón *(síndrome de Goodpasture)*. El antígeno de la MBG que es responsable de la glomerulonefritis inducida por anticuerpos anti-MBG clásica y el síndrome de Goodpasture es un componente del dominio no colágeno (NC1) de la cadena α_3 del colágeno de tipo IV que es esencial para el mantenimiento de la supraestructura de la MBG. Aunque la glomerulonefritis inducida por anticuerpos anti-MBG es responsable de menos del 5% de los casos de glomerulonefritis humana, causa un importante daño glomerular necrosante y con semilunas, así como un síndrome clínico de glomerulonefritis rápidamente progresiva.

Glomerulonefritis por depósito de inmunocomplejos circulantes

En este tipo de nefritis, la lesión glomerular se debe al atrapamiento de complejos antígeno-anticuerpo circulantes dentro de los glomérulos. Los anticuerpos no tienen una especificidad inmunitaria por los componentes glomerulares y los complejos se localizan dentro de los glomérulos por sus propiedades fisicoquímicas y por los factores hemodinámicos propios de los glomérulos (fig. 20-4*A*).

Los antígenos que desencadenan la formación de inmunocomplejos circulantes pueden tener un origen endógeno, como en la glomerulonefritis asociada al LES o en la nefropatía IgA, **o pueden ser exógenos,** como es posible en la glomerulonefritis que se produce después de determinadas infecciones. Los antígenos microbianos implicados son productos bacterianos (proteínas estreptocócicas), el antígeno de superficie del virus de la hepatitis B, los antígenos del virus de la hepatitis C y los antígenos de *Treponema pallidum, Plasmodium falciparum* y varios virus. Algunos antígenos tumorales también causan nefritis mediada por inmunocomplejos. En muchos casos se desconoce el antígeno causante. En la mayoría de los casos de glomerulonefritis mediada por inmunocomplejos asociada a estos trastornos sistémicos, hay evidencias concluyentes de que el episodio generador de la glomerulonefritis es el depósito de antígenos, con ulterior formación de inmunocomplejos *in situ*, más que el depósito de inmunocomplejos preformados procedentes de la circulación.

Mecanismos de lesión glomerular tras la formación de inmunocomplejos

La patogenia de las enfermedades por inmunocomplejos se trata en el capítulo 6. En este apartado se analizan brevemente las características más destacadas relacionadas con la lesión glomerular. **Cualquiera que sea el antígeno, los complejos antígeno-anticuerpo formados o depositados en los glomérulos pueden causar una reacción inflamatoria local generadora de lesión.** Desde hace tiempo se pensaba que la inflamación y la lesión están mediadas y amplificadas por la unión del complemento, pero en estudios recientes de ratones con genes inactivados también se señala la importancia de la participación de los receptores Fc en los leucocitos y quizás de células mesangiales glomerulares o de otro tipo como mediadores del proceso lesivo. Las lesiones glomerulares pueden mostrar infiltrado leucocítico y proliferación de células mesangiales y endoteliales.

El microscopio electrónico revela depósitos electrodensos, que probablemente contienen inmunocomplejos, localizados en el mesangio, entre las células endoteliales y la MBG (depósitos subendoteliales) o entre la superficie externa de la MBG y los podocitos (depósitos subepiteliales). Los depósitos se pueden localizar en más de un lugar en un caso dado. Con el microscopio de inmunofluorescencia, los inmunocomplejos se ven como depósitos granulares a lo largo de la membrana basal (fig. 20-4*D*), en el mesangio o en ambas localizaciones. Una vez depositados en el riñón, los inmunocomplejos pueden ser degradados finalmente, en su mayoría por los neutrófilos y monocitos/macrófagos infiltrantes, las células mesangiales y las proteasas endógenas, y la reacción inflamatoria podría remitir entonces. Esta evolución se produce cuando la exposición al antígeno causante es de corta duración y limitada, como sucede en la mayoría de los casos de glomerulonefritis postestreptocócica. Sin embargo, si los inmunocomplejos se depositan durante períodos prolongados, como se aprecia en el LES o en la hepatitis vírica, es posible que se produzcan ciclos repetidos de lesión, lo que provoca una glomerulonefritis de tipo más crónico, membranosa o membranoproliferativa.

Varios factores condicionan la localización glomerular de los antígenos o anticuerpos o inmunocomplejos. Es evidente que la carga y el tamaño molecular de esos reactantes es importante. Los antígenos altamente catiónicos tienden a atravesar la MBG y los complejos resultantes se encontrarán finalmente en una localización subepitelial. Las macromoléculas altamente aniónicas quedan excluidas fuera de la MBG, atrapadas en el espacio subendotelial o sin actividad nefritógena. Las moléculas de carga neutra y los inmunocomplejos que contienen esas moléculas tienden a acumularse en el mesangio. Los grandes complejos circulantes no son normalmente nefritógenos, porque ya han sido eliminados por el sistema mononuclear fagocito y no entran en la MBG en cantidades significativas. El patrón de localización también se afecta por los cambios de la hemodinámica glomerular, la función mesangial y la integridad de la barrera selectiva de la carga en los glomérulos. Esas influencias pueden verse en el patrón variable del depósito de reactante inmunitario en las distintas formas de glomerulonefritis (fig. 20-5). A su vez, los distintos patrones de localización de los inmunocomple-

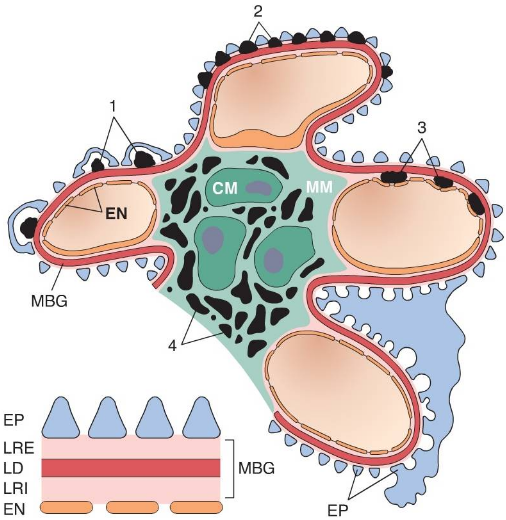


Figura 20-5 Localización de inmunocomplejos en el glomérulo: *1,* jorobas subepiteliales, como en la glomerulonefritis aguda; *2,* depósitos epimembranosos, como en la nefropatía membranosa y nefritis de Heymann; *3,* depósitos subendoteliales, como en la nefritis lúpica y en la glomerulonefritis membranoproliferativa; *4,* depósitos mesangiales, como en la nefropatía IgA. CM, célula mesangial; EN, endotelio; EP, epitelio; LD, lámina densa; LRE, lámina rara externa; LRI, lámina rara interna; MBG, membrana basal glomerular; MM, matriz mesangial. (Modificado de Couser WG: Mediation of immune glomerular injury. J Am Soc Nephrol 1:13, 1990.)

jos son un determinante clave de la respuesta frente a la lesión y de las características histológicas que se desarrollan luego. Los inmunocomplejos localizados en las porciones subendoteliales de los capilares y en las regiones mesangiales son accesibles a la circulación y es más probable que estén implicados en procesos inflamatorios que requieren interacción y activación de leucocitos circulantes. Es característico que las enfermedades en las que los inmunocomplejos están confinados en localizaciones subepiteliales, y en las que las membranas basales de los capilares pueden constituir una barrera para la interacción con los leucocitos circulantes, como sucede en la nefropatía membranosa, presenten patología no inflamatoria.

En resumen, **la mayoría de los casos de glomerulonefritis mediada por inmunocomplejos en los humanos son consecuencia del depósito de inmunocomplejos definidos, que se ven mediante la tinción granular inmunofluorescente siguiendo las membranas basales o en el mesangio.** No obstante, podría ser difícil determinar si el depósito se ha producido *in situ,* por complejos circulantes o por ambos mecanismos, ya que, como se comentó anteriormente, el atrapamiento de los inmunocomplejos circulantes puede iniciar la formación de más complejos *in situ.* Algunos agentes etiológicos aislados, como los virus de la hepatitis B y C, pueden causar un patrón membranoso de glomerulonefritis, con un depósito subepitelial *in situ* de antígenos, o un patrón membranoproliferativo, más indicativo de depósito subendotelial de antígenos o depósito de complejos circulantes. En ese caso, es mejor considerar que el **depósito de antígenos-anticuerpos en los glomérulos es una vía principal de lesión glomerular y que las reacciones inmunitarias *in situ,* los complejos circulantes atrapados, las interacciones entre esos dos sucesos y los determinantes locales hemodinámicos y estructurales de los glomérulos contribuyen a las distintas alteraciones morfológicas y funcionales de la glomerulonefritis.**

Inmunidad celular en la glomerulonefritis

Aunque los mecanismos mediados por anticuerpos pueden iniciar muchas formas de glomerulonefritis, existen datos que indican que los linfocitos T sensibilizados causan algunas formas de lesión glomerular y están implicados en la progresión de algunas glomerulonefritis. El significado de su función en la inmunidad celular incluye la presencia de macrófagos y linfocitos T activados y de sus productos en los glomérulos en algunas formas de glomerulonefritis humana y experimental. Las evidencias *in vitro* e *in vivo* sobre la activación de linfocitos tras su exposición a antígenos en la glomerulonefritis humana y experimental, abolición de la lesión glomerular por la depleción de linfocitos y experimentos en los que se induce la lesión glomerular mediante la transferencia de los linfocitos T desde animales con nefritis a receptores normales. Las evidencias son más convincentes en algunos tipos de glomerulonefritis con semilunas experimental, en la cual los anticuerpos frente a la MBG desencadenan la lesión glomerular y, después, los linfocitos T activados propagan la inflamación. A pesar de este conjunto de evidencias indicativas, no hay pruebas de que la glomerulonefritis en humanos sea consecuencia, principalmente, de la activación de linfocitos T.

CONCEPTOS CLAVE

Patogenia de la lesión glomerular inmunomediada

- La lesión inmunomediada por anticuerpos es un importante mecanismo de daño glomerular, sobre todo a través de las vías del complemento y la inmunomediada por leucocitos. Los anticuerpos también pueden ser directamente citotóxicos para las células en el glomérulo.
- Las formas más comunes de glomerulonefritis mediada por anticuerpos se deben a la formación de inmunocomplejos, que pueden implicar a antígenos endógenos (p. ej., PLA_2R en la nefropatía membranosa) o exógenos (p. ej., microbianos). Los inmunocomplejos muestran un patrón granular de depósitos en la inmunofluorescencia.
- Los autoanticuerpos contra componentes de la MBG son los causantes de la enfermedad mediada por anticuerpos anti-MBG, a menudo asociada a lesión grave. El patrón de depósito de anticuerpos en la inmunofluorescencia es lineal.

Activación de la vía alternativa del complemento

La activación de la vía el complemento alternativa se produce en la entidad clínico-patológica denominada *enfermedad por depósitos densos,* hasta hace poco conocida como *glomerulonefritis membranoproliferativa (GNMP de tipo II)*, y en la emergente categoría de enfermedades genéricamente designadas como *glomerulopatías por C3.* El proceso se describe más adelante en las secciones referidas a estas enfermedades.

Mediadores de la lesión glomerular

Una vez que los reactantes inmunitarios o los linfocitos T sensibilizados se han depositado en los glomérulos, ¿cómo se produce el daño glomerular posterior? Los mediadores –tanto celulares como moleculares– son los sospechosos habitua-

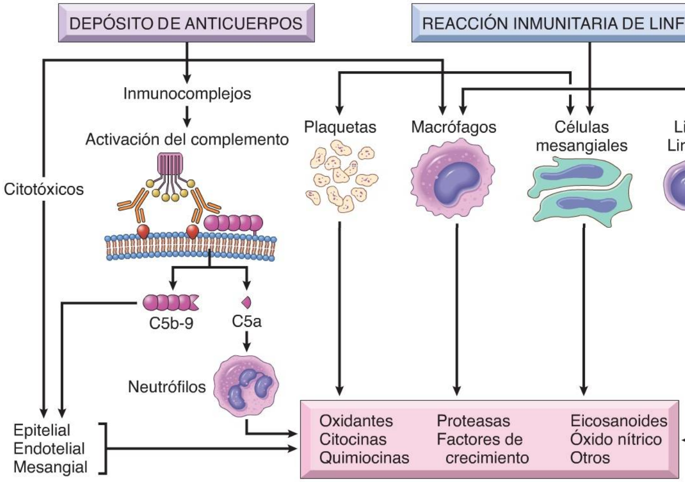


Figura 20-6 Mediadores de la lesión inmunitaria glomerular.

les implicados en la inflamación aguda y crónica que se describe en el capítulo 3 y solo comentaremos algunos (fig. 20-6).

Células

- Los *neutrófilos* y los *monocitos* infiltran los glomérulos en ciertos tipos de glomerulonefritis, principalmente como consecuencia de la activación del complemento, lo que provoca la aparición de sustancias quimiotácticas (principalmente C5a), pero también mediante la adherencia y la activación mediadas por el Fc. Los neutrófilos liberan proteasas que pueden causar la degradación de la MBG, los radicales libres dañan las células y los metabolitos del ácido araquidónico contribuyen a la reducción del FG.
- *Macrófagos y linfocitos T,* que infiltran los glomérulos en reacciones mediadas por anticuerpos y células, cuando se activan liberan una cantidad ingente de moléculas biológicamente activas.
- *Plaquetas,* que se agregan en los glomérulos durante la lesión de mecanismo inmunitario. La liberación de eicosanoides, factores de crecimiento y otros mediadores contribuye a la lesión vascular y a la proliferación de células glomerulares. Los fármacos antiagregantes tienen efectos favorables en la glomerulonefritis humana y experimental.
- Las *células residentes en el glomérulo,* en particular las células mesangiales, se pueden estimular para producir varios mediadores inflamatorios, incluidas las especies reactivas del oxígeno (ERO), citocinas, quimiocinas, factores de crecimiento, eicosanoides, óxido nítrico y endotelina. Incluso en ausencia de infiltrado leucocítico, inician las respuestas inflamatorias en los glomérulos.

Mediadores solubles

Prácticamente todos los mediadores químicos inflamatorios conocidos (v. capítulo 3) se han visto implicados en la lesión glomerular.

- La *activación del complemento* induce la entrada de leucocitos (lesión dependiente del complemento-neutrófilos) y provoca la formación de C5b-C9, el complejo de ataque a la membrana. El componente C5b-C9 causa la lisis celular pero, además, estimula a las células mesangiales para producir oxidantes, proteasas y otros mediadores. En consecuencia, el componente C5b-C9 puede causar proteinuria incluso en ausencia de neutrófilos, como se ha mostrado en la glomerulopatía membranosa experimental.
- Los *eicosanoides,* el *óxido nítrico,* la *angiotensina* y la *endotelina* están implicados en los cambios hemodinámicos.
- Las *citocinas,* en particular la IL-1 y el TNF, son producidas por los leucocitos infiltrantes y las células residentes del glomérulo e inducen la adhesión de los leucocitos, entre otros efectos.
- Las *quimiocinas,* como la proteína 1 quimiotaxina de los monocitos, favorecen la entrada de monocitos y linfocitos. Los *factores de crecimiento,* como el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), están implicados en la proliferación de la célula mesangial. El TGF-β, el factor de crecimiento de tejido conjuntivo y el factor de crecimiento de fibroblastos parecen ser esenciales para el depósito y hialinización de la MEC, lo que da lugar a la glomeruloesclerosis cuando la lesión es crónica. El factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) parece mantener la integridad endotelial y ayuda a regular la permeabilidad capilar.
- El *sistema de la coagulación* también es un mediador del daño glomerular. La fibrina está a menudo presente en los glomérulos y el espacio de Bowman en la glomerulonefritis, lo que indica activación de la cascada de la coagulación, y los factores de coagulación activados, sobre todo la trombina, pueden ser un estímulo para la formación de semilunas.

Lesión de la célula epitelial

La lesión de los podocitos es frecuente en numerosas formas de glomerulopatías primarias y secundarias, de etiología tanto inmunitaria como no inmunitaria. El término *podocitopatía* se ha aplicado a enfermedades de causas dispares, cuya manifestación principal es la lesión de los podocitos. Pueden ser inducidas por anticuerpos frente a antígenos de los podocitos; por toxinas, como en un modelo experimental de proteinuria inducida por aminonucleósido de puromicina; presumiblemente por ciertas citocinas; por ciertas infecciones víricas, como la del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH),

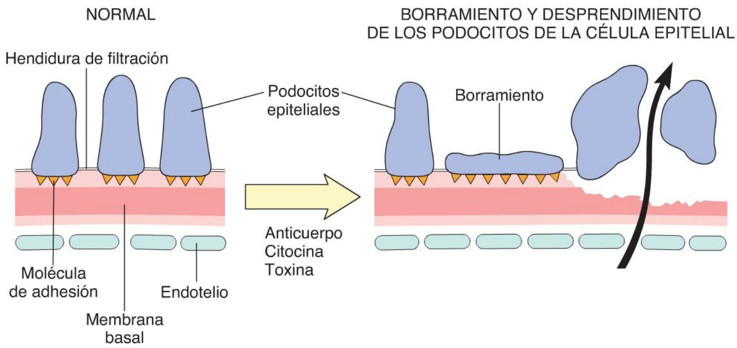


Figura 20-7 Lesión de la célula epitelial. La secuencia propuesta es consecuencia de los anticuerpos específicos frente a antígenos de la célula epitelial, toxinas, citocinas u otros factores que causan la lesión. De esta forma se produce el borramiento de las prolongaciones y el desprendimiento ocasional de las células epiteliales con pérdida de proteínas a través de la MBG defectuosa y de las hendiduras de filtración.

o por factores circulantes aún no caracterizados adecuadamente, como en ciertos casos de glomeruloesclerosis segmentaria focal. Esta lesión es reflejo de cambios morfológicos prototípicos en los podocitos, como borramiento, vacuolización y retracción, y desprendimiento de células de la MBG y, funcionalmente, proteinuria (fig. 20-7).

La pérdida de podocitos, que tienen muy escasa capacidad de replicación y reparación, es un rasgo propio de múltiples tipos de lesión glomerular, como la glomeruloesclerosis focal y segmentaria y la nefropatía diabética. Es característico que dicha pérdida no se identifique en las muestras patológicas, a no ser que se apliquen técnicas morfológicas especializadas. En la mayoría de las lesiones glomerulares, la pérdida de los diafragmas en hendidura normales es un elemento clave para el desarrollo de proteinuria (v. fig. 20-6). Las anomalías funcionales de los diafragmas en hendidura también pueden deberse a mutaciones en sus componentes, como la nefrina y la podocina, sin lesión inflamatoria real del glomérulo. Tales mutaciones producen formas hereditarias infrecuentes de síndrome nefrótico.

Mecanismos de progresión en las glomerulopatías

Por tanto, hasta este momento hemos comentado los mecanismos inmunitarios y los mediadores que *inician* la lesión glomerular. El resultado de esta lesión depende de varios factores, como la intensidad inicial del daño renal, la naturaleza y persistencia de los antígenos y el estado inmunitario, la edad y la predisposición genética del anfitrión.

Hace tiempo que sabemos que **una vez que cualquier nefropatía, glomerular o de otro tipo, destruye las nefronas funcionantes y reduce el FG hasta el 30-50% de lo normal, la progresión a la insuficiencia renal terminal evoluciona a una velocidad constante, independiente del estímulo original o de la actividad de la enfermedad subyacente.** Los factores secundarios que condicionan la progresión son de gran interés clínico, ya que pueden ser dianas del tratamiento para retrasar o prevenir la evolución inexorable a la diálisis o el trasplante.

Las dos principales características histológicas de este daño renal progresivo son la *glomeruloesclerosis focal y segmentaria* (GEFS) y la *fibrosis tubulointersticial*.

Glomeruloesclerosis focal y segmentaria (GEFS). **La fibrosis progresiva que afecta a partes de algunos glomérulos se desarrolla en diversos tipos de lesión renal, y causa proteinuria y aumento del deterioro funcional.** La GEFS se observa incluso en casos en los que la enfermedad primaria no es glomerular. La glomeruloesclerosis parece iniciarse por el *cambio adaptativo* que se produce en los glomérulos relativamente no afectados de los riñones enfermos. Este mecanismo se ha sospechado a raíz de los experimentos efectuados en ratas sometidas a una nefrectomía subtotal. La *hipertrofia compensadora* de los glomérulos restantes sirve para mantener la función renal en esos animales, pero pronto se desarrollan proteinuria y glomeruloesclerosis segmentaria, provocando finalmente la esclerosis glomerular total y la uremia. La hipertrofia glomerular se asocia a *cambios hemodinámicos,* incluidos el aumento del flujo sanguíneo glomerular, la presión de filtración y transcapilar (hipertensión glomerular), y a menudo hipertensión sistémica.

La secuencia de acontecimientos (fig. 20-8) que parece conducir a la esclerosis en este entorno conlleva lesión de las células endoteliales y epiteliales viscerales, pérdida de células epiteliales viscerales, que induce la denudación de fragmentos de MBG de los podocitos subyacentes y, en consecuencia, aumento de la permeabilidad glomerular a las proteínas y acumulación de proteínas en la matriz mesangial. A continuación se observa una proliferación de células mesangiales, infiltrado de macrófagos, aumento de la acumulación de la matriz extracelular (MEC) y esclerosis de los glomérulos, inicialmente segmentaria, y finalmente global. Este proceso da lugar a nuevas reducciones de la masa de las nefronas, con cambios compensadores y un círculo vicioso en el que continúa la glomeruloesclerosis. La mayoría de los mediadores de la inflamación crónica y la fibrosis, en particular el TGF-β, participan en la inducción de la esclerosis. En la actualidad, las intervenciones que interrumpen con éxito esos mecanismos de glomeruloesclerosis progresiva se refieren al empleo de inhibidores del sistema renina-angiotensina, que no solo reduce la hipertensión intraglomerular, sino que también tiene efectos directos sobre cada uno de los mecanismos identificados anteriormente. Es importante señalar que esos fármacos mejoran la progresión de la esclerosis en estudios efectuados tanto con animales como en personas.

Fibrosis tubulointersticial. **La lesión tubulointersticial, que se manifiesta por el daño tubular y la inflamación intersticial, es un componente de muchas glomerulonefritis agudas y crónicas.** La fibrosis tubulointersticial contribuye a

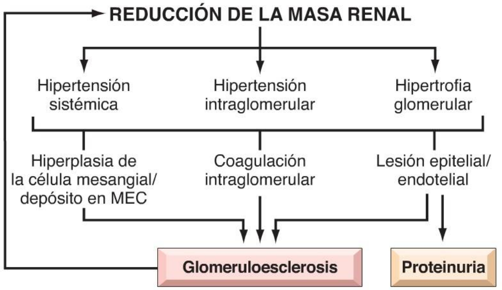


Figura 20-8 Glomeruloesclerosis focal y segmentaria asociada a la pérdida de masa renal. Los cambios adaptativos en los glomérulos (hipertrofia e hipertensión en el capilar glomerular), así como la hipertensión sistémica, causan la lesión epitelial y endotelial y la proteinuria resultante. La respuesta mesangial, que afecta a la proliferación de la célula mesangial y a la producción de la MEC, junto con la coagulación intraglomerular, causa la glomeruloesclerosis. Este proceso da lugar a una mayor pérdida de las nefronas funcionantes y a un círculo vicioso de glomeruloesclerosis progresiva.

la progresión de las glomerulopatías tanto inmunitarias como no inmunitarias, por ejemplo, en la nefropatía diabética. En realidad, **a menudo existe una correlación mucho mayor entre la reducción de la función renal y la extensión del daño tubulointersticial que con la intensidad de la lesión glomerular.** Son muchos los factores que pueden ocasionar este tipo de lesión tubulointersticial, como la isquemia de los segmentos del túbulo distales desde los glomérulos escleróticos, la inflamación aguda y crónica del intersticio adyacente y el daño o pérdida del aporte sanguíneo capilar peritubular. Las líneas de trabajo actuales también señalan hacia los efectos de la *proteinuria* en la estructura y la función de las células tubulares. Es posible que la proteinuria cause una *lesión directa y la activación de las células tubulares.* A su vez, las células tubulares expresan las moléculas de adhesión y elaboran las citocinas proinflamatorias, quimiocinas y factores de crecimiento que contribuyen a la fibrosis intersticial. Las proteínas filtradas que producen esos efectos tubulares son las citocinas, los productos del complemento, el hierro ligado a la hemoglobina, las inmunoglobulinas, las estructuras lipídicas y proteínas plasmáticas modificadas mediante oxidación.

CONCEPTOS CLAVE

Progresión de las glomerulopatías

- La lesión glomerular progresiva es consecuencia de lesiones glomerulares primarias o secundarias, de enfermedades renales limitadas o sistémicas, y de patologías que inicialmente afectan a estructuras renales distintas de los glomérulos.
- La principal manifestación glomerular de lesión progresiva es la glomeruloesclerosis focal y segmentaria, que, en última instancia, genera afectación glomerular global y obsolescencia glomerular.
- La lesión progresiva es consecuencia de un ciclo de pérdida glomerular y de nefronas, en un proceso de cambios compensatorios que inducen nuevas lesiones glomerulares y glomeruloesclerosis y, a la larga, nefropatía terminal.
- Dicha lesión glomerular progresiva va acompañada de lesiones crónicas de otras estructuras renales, que suelen manifestarse en forma de fibrosis tubulointersticial.

Una vez comentados los factores implicados en el inicio y la progresión de la lesión glomerular, a continuación comentaremos cada una de las glomerulopatías. En la tabla 20-5 se resumen las principales características clínico-patológicas de las formas más importantes de las glomerulopatías primarias.

Síndrome nefrítico

Las glomerulopatías que se presentan con un síndrome nefrítico a menudo se caracterizan por la inflamación de los glomérulos. El paciente nefrítico se presenta normalmente con hematuria, cilindros hemáticos en orina, azoemia, oliguria e hipertensión leve o moderada. La proteinuria y el edema son frecuentes, pero no son tan intensas como las que aparecen en el síndrome nefrótico, que se comenta más adelante. El síndrome nefrítico agudo se puede presentar en enfermedades multisistémicas, como el LES y la polivasculitis microscópica. No obstante, la alteración más característica es la glomerulonefritis aguda proliferativa y exudativa y es un componente importante de la glomerulonefritis con semilunas, que se describe más adelante.

Glomerulonefritis aguda proliferativa (postestreptocócica o postinfecciosa)

Como su nombre indica, **este grupo de enfermedades se caracteriza histológicamente por la proliferación difusa de las células del glomérulo, asociada a la entrada (exudado) de leucocitos. Esas lesiones se deben típicamente a inmunocomplejos.** El antígeno desencadenante puede ser exógeno o endógeno. El patrón prototípico de la enfermedad inducida por antígenos exógenos es la glomerulonefritis postinfecciosa, mientras que la nefritis del LES, que se describe en el capítulo 6, es un ejemplo de la enfermedad inducida por antígenos endógenos. Las infecciones más frecuentes son estreptocócicas, pero el trastorno también se puede asociar a otras infecciones.

Glomerulonefritis postestreptocócica

Esta es una prototípica glomerulopatía causada por inmunocomplejos, que está disminuyendo en EE. UU., pero continúa siendo un trastorno bastante frecuente en todo el mundo. Se presenta entre 1 y 4 semanas después de una infección estreptocócica de la faringe o la piel (impétigo). Las infecciones cutáneas a menudo se asocian a hacinamiento e higiene deficiente. La glomerulonefritis postestreptocócica es más frecuente en niños de 6 a 10 años de edad, pero también puede afectar a niños y adultos de cualquier edad.

Etiología y patogenia. **La glomerulonefritis postestreptocócica es causada por inmunocomplejos que contienen antígenos estreptocócicos y anticuerpos específicos, formados *in situ*.** Solo algunas cepas de estreptococos β-hemolíticos del grupo A son nefritógenas y en más del 90% de los casos se consigue identificar los tipos 12, 4 y 1, que se reconocen mediante la tipificación de la proteína M de la pared celular bacteriana.

Múltiples líneas de evidencia avalan la base inmunológica de la glomerulonefritis estreptocócica. El período de latencia entre la infección y el inicio de la nefritis es compatible con el tiempo necesario para la producción de anticuerpos y la formación de inmunocomplejos. En la inmensa mayoría de los pacientes se detectan títulos elevados de anticuerpos frente a uno o más antígenos estreptocócicos. Las concentraciones de complemento sérico son bajas, lo que es compatible con la

Tabla 20-5 Resumen de las principales glomerulonefritis primarias

Enfermedad	Presentación clínica más frecuente	Patogenia	Patología glomerular		
			Microscopio óptico	Microscopio de fluorescencia	Microscopio electrónico
Glomerulonefritis postinfecciosa	Síndrome nefrítico	Mediada por inmunocomplejos; antígeno circulante o implantado	Proliferación endocapilar difusa; infiltrado leucocítico	IgG y C3 granular en la MBG y mesangio; IgA granular en algunos casos	Principalmente jorobas subepiteliales; depósitos subendoteliales en fases tempranas de la enfermedad
Síndrome de Goodpasture	Glomerulonefritis rápidamente progresiva	Antígeno COL4-A3 anti-MBG	Proliferación extracapilar con semilunas; necrosis	IgG lineal y C3; fibrina en semilunas	Sin depósitos; alteraciones de la MBG; fibrina
Glomerulonefritis crónica	Insuficiencia renal crónica	Variable	Glomérulos hialinos	Granular o negativa	
Glomerulopatía membranosa	Síndrome nefrótico	Formación de inmunocomplejos *in situ;* antígeno PLA_2R en la mayoría de las enfermedades primarias habitualmente desconocido	Engrosamiento difuso de la pared capilar	IgG y C3 granular; difuso	Depósitos subepiteliales
Enfermedad con cambios mínimos	Síndrome nefrótico	Desconocida; pérdida de polianiones glomerulares; lesión de podocitos	Normal; lípidos en túbulos	Negativo	Pérdida de podocitos; no hay depósitos
Glomeruloesclerosis focal y segmentaria	Síndrome nefrótico; proteinuria no nefrótica	Desconocida Nefropatía por ablación Factor plasmático (¿?); lesión de los podocitos	Esclerosis focal y segmentaria y hialinosis	Focal; IgM + C3 en muchos casos	Pérdida de podocitos; denudación epitelial
Glomerulonefritis membranoproliferativa (GNMP) de tipo I	Síndrome nefrótico/nefrítico	Inmunocomplejos	Proliferación mesangial y endocapilar; engrosamiento de la MBG; desdoblamiento	IgG ++ C3; C1q++ C4	Depósitos subendoteliales
Enfermedad por depósitos densos (GNMP de tipo II)	Hematuria Insuficiencia renal crónica	Autoanticuerpos; vía alternativa del complemento	Proliferación mesangial y endocapilar; engrosamiento de la MBG; desdoblamiento	C3; no hay C1q ni C4	Depósitos densos
Nefropatía IgA	Hematuria o proteinuria de repetición	Desconocida	Glomerulonefritis focal mesangial proliferativa; ensanchamiento mesangial	IgA ± IgG, IgM y C3 en el mesangio	Depósitos densos mesangiales y paramesangiales

MBG, membrana basal glomerular.

activación del sistema de complemento y con el consumo de sus componentes. Existen depósitos inmunitarios granulares en los glomérulos, indicativos de mecanismo mediado por inmunocomplejos.

El componente antigénico estreptocócico responsable de la reacción inmunitaria ha eludido su identificación por mucho tiempo, si bien la evidencia preponderante indica que la exotoxina piógena estreptocócica B (SpeB) es el principal determinante antigénico de la mayoría de los casos de glomerulonefritis postestreptocócica, aunque no de todos. Esta proteína puede activar directamente el complemento, suele ser secretada por cepas nefritógenas de estreptococos y ha sido localizada en los depósitos con aspecto de «joroba» característicos de esta enfermedad (descritos más adelante). Al comienzo, los antígenos desencadenantes son implantados de forma exógena desde la circulación en localizaciones subendoteliales de las paredes capilares glomerulares, lo que induce formación *in situ* de inmunocomplejos, generadora de una respuesta inflamatoria. Posteriormente, a través de mecanismos no bien determinados, los complejos antígeno-anticuerpo se disocian, migran a través de la MBG y se reconstituyen en el lado subepitelial de dicha MBG.

MORFOLOGÍA

El cuadro histológico clásico es el de unos **glomérulos hipercelulares aumentados de tamaño** (fig. 20-9). La hipercelularidad se debe a: 1) la infiltración por leucocitos, tanto neutrófilos como monocitos; 2) la proliferación de las células endoteliales y mesangiales, y 3) en los casos graves la formación de semilunas. La proliferación y el infiltrado leucocíticos son habitualmente globales y difusos, es decir, afectan a todos los lóbulos de todos los glomérulos. También se produce la tumefacción de las células endoteliales y la combinación de la proliferación, inflamación e infiltrado leucocito oblitera la luz capilar. Puede haber edema e inflamación en el intersticio y los túbulos contienen a menudo cilindros hemáticos.

Con el **microscopio de inmunofluorescencia** se observan depósitos granulares de IgG, C3 y, a veces, IgM en el mesangio y a lo largo de la MBG (v. fig. 20-9*D*). Aunque se reconocen de forma casi universal depósitos de inmunocomplejos, a menudo son focales y están dispersos. Característicos en el **estudio con el microscopio electrónico** son los depósitos definidos, amorfos y electrodensos en la vertiente epitelial de la membrana, a menudo con aspecto de «jorobas» (v. fig. 20-9*C*), que presumiblemente representan los complejos

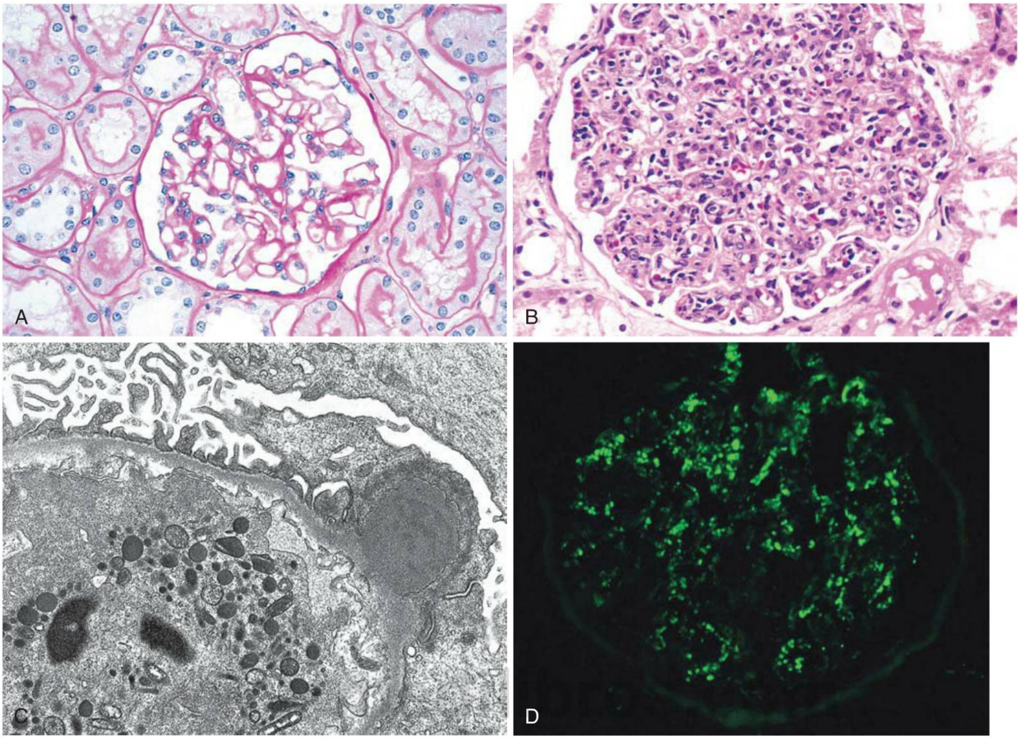


Figura 20-9 Glomerulonefritis proliferativa aguda. **A.** Glomérulos normales. **B.** La hipercelularidad glomerular se debe a los leucocitos intracapilares y a la proliferación de células intrínsecas del glomérulo. **C.** «Joroba» subepitelial electrodensa típica y un neutrófilo en la luz. **D.** La tinción inmunofluorescente demuestra depósitos definidos, groseramente granulares, de la proteína C3 del complemento (la tinción para IgG era similar), que corresponde a las «jorobas» que se muestran en la parte **C.** (**A-C,** por cortesía del Dr. H. Rennke, Brigham and Women's Hospital, Boston, Mass. **D,** por cortesía de D. J. Kowaleska, Cedars-Sinai Medical Center, Los Angeles, Calif.)

complejos antígeno-anticuerpo en la superficie de la célula subepitelial. También es frecuente encontrar depósitos subendoteliales, típicamente al inicio de la enfermedad, y mesangiales e intramembranosos.

Evolución clínica. En el caso típico, un niño pequeño desarrolla bruscamente malestar, fiebre, náuseas, oliguria y hematuria (orina con hollín o del color del refresco de cola), 1 o 2 semanas después de recuperarse de un catarro. Los pacientes tienen eritrocitos dismórficos o cilindros hemáticos en orina, proteinuria leve (normalmente, menor de 1 g/día), edema periorbitario e hipertensión leve y moderada. En adultos, es más probable que el inicio sea atípico, con aparición brusca de hipertensión o edema y elevación frecuente de BUN. La glomerulonefritis es subclínica en algunas personas infectadas, identificándose solo en la detección sistemática de la hematuria sistemática en el curso de brotes epidémicos. En la analítica se pueden encontrar elevaciones de los títulos de anticuerpos antiestreptocócicos y descenso de la concentración sérica de C3 y otros componentes de la cascada del complemento.

Más del 95% de los niños afectados recuperarán la función renal con el tratamiento conservador, con el objetivo de mantener el balance de sodio y agua. Una minoría de los niños (quizá menos del 1%) no mejoran, presentan una oliguria más intensa y una forma rápidamente progresiva de glomerulonefritis (que se describe más adelante). De los demás pacientes algunos presentan una lenta progresión a glomerulonefritis crónica con o sin reaparición de un cuadro nefrítico activo. La proteinuria prolongada y persistente con un FG gravemente alterado marca un pronóstico desfavorable.

En los adultos la enfermedad no es tan benigna. Aunque el pronóstico global es bueno en las epidemias, solo el 60% de los casos esporádicos se recuperan con prontitud. En el resto, las lesiones glomerulares no se resuelven con rapidez, como se demuestra por la persistencia de proteinuria, hematuria e hipertensión. En algunos de esos pacientes las lesiones llegan a desaparecer, pero otros desarrollan una glomerulonefritis crónica o, incluso, un síndrome de glomerulonefritis rápidamente progresiva.

Glomerulonefritis aguda no estreptocócica (glomerulonefritis postinfecciosa)

Hay una forma similar de glomerulonefritis que se presenta esporádicamente en relación con otras infecciones, bacterianas (p. ej., endocarditis estafilocócica, neumonía neumocócica y meningococemia), víricas (p. ej., hepatitis B, hepatitis C, parotiditis, varicela y mononucleosis infecciosa) y parasitarias (paludismo, toxoplasmosis). En estos casos se aprecian los depósitos granulares inmunofluorescentes y las jorobas sub-

epiteliales característicos de la nefritis por inmunocomplejos. La glomerulonefritis postinfecciosa por infecciones estafilocócicas se distingue porque, en ocasiones, produce depósitos inmunitarios que contienen IgA en vez de IgG.

Glomerulonefritis rápidamente progresiva (con semilunas)

La glomerulonefritis rápidamente progresiva (GNRP) es un síndrome asociado a una lesión glomerular importante, pero no denota una etiología específica de la glomerulonefritis. Se caracteriza por la pérdida rápida y progresiva de la función renal asociada a oliguria intensa y signos de síndrome nefrítico. Sin tratamiento, la muerte por insuficiencia renal se presenta en semanas o meses. *El cuadro histológico más frecuente es la presencia de semilunas en la mayoría de los glomérulos (en la glomerulonefritis con semilunas).* Como se comentó anteriormente, estos se producen, sobre todo, por la proliferación de las células epiteliales parietales que recubren la cápsula de Bowman y por el infiltrado de monocitos y macrófagos.

Tabla 20-6 Glomerulonefritis rápidamente progresiva

Tipo I (anticuerpos anti-MBG)
Limitada al riñón
Síndrome de Goodpasture
Tipo II (inmunocomplejos)
Idiopática
Glomerulonefritis postinfecciosa
Nefritis lúpica
Púrpura de Schönlein-Henoch
Nefropatía IgA
Otras
Tipo III (pauciinmunitaria)
Asociada a ANCA
Idiopática
Granulomatosis con polivasculitis (anteriormente granulomatosis de Wegener)
Polivasculitis microscópica

ANCA, anticuerpos citoplásmicos antineutrófilos; MBG, membrana basal glomerular.

Clasificación y patogenia. La GNRP se puede deber a varias enfermedades diferentes, algunas de ellas restringidas al riñón y a otros órganos y sistemas. Aunque no existe un mecanismo único que pueda explicar todos los casos, hay pocas dudas de que, **en la mayoría de los casos, la lesión glomerular se produce por un mecanismo inmunitario.** En una clasificación práctica, se puede dividir la GNRP en tres grupos según el estudio inmunológico (tabla 20-6). En cada grupo, la enfermedad se asocia a un trastorno conocido o puede ser idiopática. El denominador común de todos los tipos de GNRP es una lesión glomerular grave. En este contexto se han descrito varios mecanismos patógenos:

- *La enfermedad mediada por anticuerpos anti-MBG se caracteriza por depósitos lineales de IgG y, en muchos casos, C3 en la MBG.* En algunos de esos pacientes, los anticuerpos anti-MBG muestran una reacción cruzada con las membranas basales de los alvéolos pulmonares para producir el cuadro clínico de hemorragia pulmonar asociada a insuficiencia renal *(síndrome de Goodpasture)*. La plasmaféresis para eliminar los anticuerpos circulantes forma parte del tratamiento, que también incluye la supresión de la respuesta inmunitaria subyacente.

  El antígeno común a los alvéolos y a la MBG es un péptido contenido en la porción no colágena de la cadena α del colágeno de tipo IV. En la mayoría de los casos se desconoce el factor desencadenante de esos anticuerpos. La exposición a virus o disolventes hidrocarburos (en pinturas y colorantes) se ha relacionado con algunos casos, al igual que algunos fármacos y cánceres. La prevalencia de algunos subtipos y haplotipos del HLA (p. ej., HLA-DRB1) es alta en los pacientes afectados, un dato compatible con la predisposición genética a la autoinmunidad.
- *Enfermedades causadas por el depósito de inmunocomplejos. La GNRP puede ser una complicación de cualquiera de las nefritis por inmunocomplejos, como la glomerulonefritis postinfecciosa, la nefritis lúpica, la nefropatía IgA y la púrpura de Schönlein-Henoch.* En todos esos casos, la inmunofluorescencia pone de manifiesto el patrón granular característico de la tinción de los inmunocomplejos. En este tipo de GNRP es frecuente demostrar la proliferación celular y entrada de linfocitos dentro del ovillo glomerular, además de la formación de semilunas. En general, la plasmaféresis no es de utilidad y es necesario tratar la enfermedad subyacente.
- *La GNRP pauciinmunitaria se define por la ausencia de anticuerpos anti-MBG o inmunocomplejos en la inmunofluorescencia y el microscopio electrónico.* La mayoría de los pacientes que presentan este tipo de GNRP tiene *anticuerpos citoplásmicos antineutrófilos* (ANCA) circulantes que producen patrones de tinción citoplásmicos (c) o perinucleares (p) y se sabe que participan en algunas vasculitis. (v. capítulo 11). Este tipo de GNRP puede ser un componente de una vasculitis sistémica, como la granulomatosos con polivasculitis (antes llamada *polivasculitis de Wegener*) o la polivasculitis microscópica. No obstante, en muchos casos la glomerulonefritis con semilunas pauciinmunitaria se limita al riñón y, por tanto, se considera *idiopática*. Más del 90% de estos casos idiopáticos tiene ANCA-c o ANCA-p en suero. La presencia de ANCA circulante en la glomerulonefritis con semilunas idiopática y en los casos de glomerulonefritis con semilunas que forman parte de una vasculitis sistémica y las características anatomopatológicas similares en ambos casos llevan a pensar que ambos trastornos están patogénicamente relacionados. De acuerdo con esta idea, todos los casos de glomerulonefritis con semilunas del tipo pauciinmunitario son manifestaciones de una vasculitis o polivasculitis de pequeños vasos que se limita a los capilares glomerulares y quizás a los capilares peritubulares en caso de glomerulonefritis idiopática con semilunas. Dado que estas entidades se contemplan como parte del espectro de la enfermedad vasculítica, se ha restado importancia a la distinción clínica entre vasculitis sistémica con afectación renal pauciinmunitaria y glomerulonefritis con semilunas idiopática. La determinación de los ANCA ha sido de gran valor como marcador muy sensible de la glomerulonefritis con semilunas del tipo pauciinmunitario, pero no se ha podido demostrar claramente su participación como causa directa. Más recientemente, se han detectado evidencias de su potencial patógeno en estudios con ratones, en los que se demostró que la transferencia de anticuerpos frente a la mieloperoxidasa (el antígeno diana de la mayoría de los ANCA-p) induce una forma de GNRP.

En resumen, una quinta parte de los pacientes con GNRP tienen glomerulonefritis mediada por anticuerpos anti-MBG sin afectación pulmonar, otra cuarta parte tiene glomerulonefritis con semilunas mediada por inmunocomplejos y el resto tiene el tipo pauciinmunitario.

MORFOLOGÍA

Los riñones están aumentados de tamaño y pálidos, a menudo con hemorragias petequiales en las superficies corticales. Dependiendo de la causa, los glomérulos con frecuencia muestran necrosis focal y segmentaria, proliferación endotelial difusa o focal variable y proliferación mesangial. La necrosis glomerular segmentaria adyacente a segmentos glomerulares no afectados por cambios inflamatorios o proliferativos es el rasgo más característico de la GNRP. No obstante, el cuadro histológico está dominado por unas **semilunas** claramente diferenciadas (fig. 20-10). Las semilunas se forman por proliferación de las células parietales y la migración de los monocitos y macrófagos hacia el espacio urinario. Puede haber neutrófilos y linfocitos. Las semilunas pueden obliterar el espacio urinario y comprimir el ovillo glomerular. **Las hebras de fibrina son con frecuencia prominentes entre las capas celulares de las semilunas;** en realidad, como se indicó previamente, el escape de factores procoagulantes, fibrina y citocinas al espacio de Bowman puede contribuir a la formación de semilunas. Con el microscopio de inmunofluorescencia, los casos mediados por inmunocomplejos muestran los depósitos granulares; en los casos de síndrome de Goodpasture se ve una fluorescencia lineal en la MBG para Ig y complemento y el depósito de los reactantes inmunitarios es escaso o ausente en los casos pauciinmunitarios. Con microscopio electrónico pueden verse los depósitos en los casos debidos al depósito de inmunocomplejos (tipo II). Con independencia del tipo, el microscopio electrónico muestra las **roturas en la MBG,** la lesión más grave que permite que los leucocitos, las proteínas plasmáticas, como los factores de la coagulación y el complemento, y los mediadores inflamatorios alcancen el espacio urinario, donde activan la formación de las semilunas (fig. 20-11). Con el tiempo, la mayoría de las semilunas sufren organización y los focos de necrosis segmentaria remiten como cicatrices segmentarias (una forma de esclerosis de este tipo), pero el tratamiento intensivo precoz permite recuperar la estructura glomerular normal.

Evolución clínica. Las manifestaciones renales de todas las formas de la glomerulonefritis con semilunas consisten en hematuria con cilindros hemáticos en orina, proteinuria moderada que en ocasiones puede alcanzar valores nefróticos e hipertensión y edema variables. En el síndrome de Goodpasture, la evolución puede estar dominada por la hemoptisis recurrente o incluso una hemorragia pulmonar potencialmente mortal. El análisis sérico de los anticuerpos anti-MBG, anticuerpos antinucleares y ANCA es útil para establecer el diagnóstico de los subtipos específicos. Aunque las formas más leves de la lesión glomerular pueden remitir, la afectación renal es normalmente progresiva en cuestión de semanas y culmina en una oliguria intensa. La recuperación de la función renal puede producirse tras una plasmaféresis intensiva (intercambio de plasma) combinada con corticoesteroides y agentes citotóxicos en el síndrome de Goodpasture. Este tratamiento puede revertir tanto la hemorragia pulmonar como la insuficiencia renal. Otras formas de GNRP también responden bien a los corticoesteroides y a los fármacos citotóxicos, aunque algunos pacientes requerirán finalmente la diálisis crónica o el trasplante a pesar del tratamiento, en particular si la enfermedad se descubre en su estadio avanzado.

CONCEPTOS CLAVE

Síndrome nefrítico

- El síndrome nefrítico se caracteriza por hematuria, oliguria con azoemia, proteinuria e hipertensión.
- Sus causas más comunes son lesiones glomerulares mediadas inmunológicamente, caracterizadas por cambios proliferativos e infiltración por leucocitos.
- La **glomerulonefritis postinfecciosa aguda** suele desarrollarse tras una infección estreptocócica en niños y adultos jóvenes, aunque también aparece tras las infecciones por otros muchos organismos. Es causada por depósito de inmunocomplejos (principalmente en los espacios subepiteliales), con abundantes neutrófilos y proliferación de células glomerulares. La mayoría de los niños afectados se recuperan. El pronóstico es peor en adultos.
- La **glomerulonefritis rápidamente progresiva** (GNRP) es una entidad clínica con rasgos del síndrome nefrítico y pérdida rápida de función renal.
- La GNRP se suele asociar a una lesión glomerular grave con necrosis y roturas de la MBG y ulterior proliferación de células epiteliales parietales (semilunas en formación).

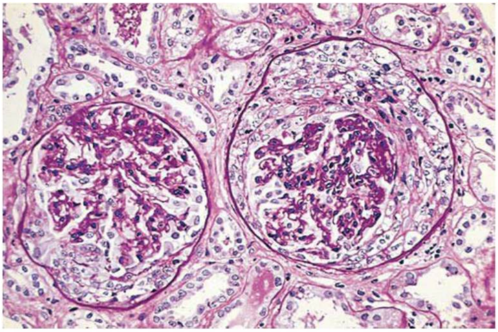


Figura 20-10 Glomerulonefritis con semilunas (tinción de PAS). Obsérvense los ovillos glomerulares colapsados y la masa con forma de semiluna de las células epiteliales parietales proliferantes y los leucocitos en el interior de la cápsula de Bowman. (Por cortesía del Dr. M.A. Venkatachalam, University of Texas Health Sciences Center, San Antonio, Tex.)

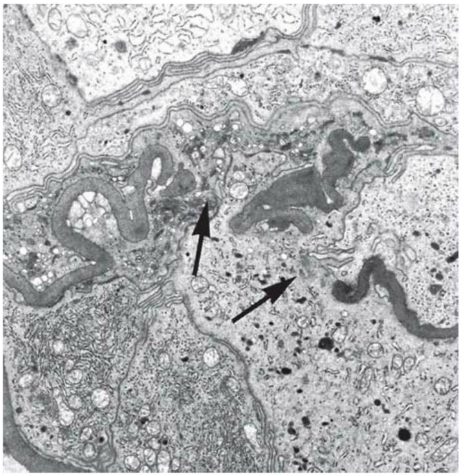


Figura 20-11 Glomerulonefritis con semilunas. Microfotografía electrónica que muestra el arrugamiento característico de la membrana basal glomerular con roturas focales *(flechas)*.

- La GNRP puede ser mediada por anticuerpos, causada por autoanticuerpos contra la MBG, o consecuencia de depósito de inmunocomplejos. Asimismo, se desarrolla en ausencia de depósitos de anticuerpos significativos, aunque los pacientes más afectados en este tipo de GNRP presentan anticuerpos citoplásmicos antineutrófilos (ANCA).

Síndrome nefrótico

Algunas glomerulopatías producen prácticamente siempre un síndrome nefrótico. Además, detrás de este síndrome podemos encontrar muchas otras formas de glomerulopatías primarias y secundarias que se comentan en este capítulo. Antes de pasar a comentar las principales enfermedades asociadas al síndrome nefrótico, revisaremos brevemente las causas y la fisiopatología de este complejo clínico.

Fisiopatología. **El síndrome nefrótico es causado por una alteración de las paredes capilares glomerulares que produce aumento de la permeabilidad a las proteínas plasmáticas.** Las manifestaciones del síndrome son las siguientes:

- *Proteinuria masiva,* con pérdidas diarias de 3,5 g o más de proteínas (menor en niños).
- *Hipoalbuminemia,* con concentraciones plasmáticas de albúmina inferiores a 3 g/dl.
- *Edema generalizado.*
- *Hiperlipidemia y lipiduria.*

Los distintos componentes del síndrome nefrótico guardan una relación lógica entre sí. La pared capilar glomerular, con su endotelio, la MBG y las células epiteliales viscerales, actúan como barrera para el tamaño y la carga a través de la cual pasa el filtrado del plasma. El aumento de la permeabilidad como consecuencia de alteraciones estructurales o fisicoquímicas en esta barrera permite a las proteínas escapar del plasma hacia el espacio urinario, lo que lleva a una proteinuria masiva.

La intensa proteinuria agota las concentraciones séricas de albúmina con una velocidad mayor que la capacidad de síntesis compensadora del hígado, dando lugar a hipoalbuminemia. El aumento del catabolismo renal de la albúmina filtrada también contribuye a la hipoalbuminemia. El edema generalizado es consecuencia directa de la *disminución de la presión osmótica coloide de la sangre intravascular.* También se produce *retención de sodio y agua,* que agrava el edema (v. capítulo 4). Esta última alteración parece deberse a varios factores, como la secreción compensadora de aldosterona mediada por la secreción de renina potenciada por la hipovolemia, la estimulación del sistema simpático y la reducción de la secreción de los factores natriuréticos, como los péptidos auriculares. El edema es típicamente blando y deja fóvea, y es más marcado en las regiones periorbitarias y partes declives del cuerpo. Si es intenso, puede producir derrame pleural y ascitis.

La mayor proporción de la pérdida de proteínas en orina corresponde a la albúmina, pero también se excretan globulinas en algunas enfermedades. La relación entre las proteínas de bajo y alto peso molecular en orina en los distintos tipos de síndrome nefrótico se debe a la *selectividad* de la proteinuria. Una *proteinuria muy selectiva* consiste principalmente en proteínas de bajo peso molecular (albúmina, 70 kDa; transferrina, 76 kDa de peso molecular), mientras que la *proteinuria poco selectiva* contiene globulinas de mayor peso molecular, además de la albúmina.

La génesis de la *hiperlipidemia* es compleja. La mayoría de los pacientes con síndrome nefrótico tienen concentraciones sanguíneas elevadas de colesterol, triglicéridos, lipoproteínas de muy baja densidad, lipoproteínas de baja densidad, lipoproteína Lp(a) y apoproteínas, con reducción de las lipoproteínas de alta densidad en algunos pacientes. Esos defectos parecen deberse en parte al aumento de la síntesis de lipoproteínas en el hígado, transporte anómalo de partículas lipídicas circulantes y descenso del catabolismo lipídico. La lipiduria se presenta después de la hiperlipidemia porque las lipoproteínas también se pierden a través de la pared capilar glomerular. Los lípidos aparecen en la orina en forma de grasa libre o como *cuerpos grasos ovales,* que representan las lipoproteínas reabsorbidas por las células epiteliales tubulares y que después se dispersan junto a células tubulares dañadas desprendidas de la membrana basal.

Los pacientes nefróticos son particularmente vulnerables a la *infección,* especialmente estafilocócica y neumocócica, probablemente en relación con la pérdida de inmunoglobulinas en orina. Las *complicaciones trombóticas y tromboembólicas* también son frecuentes en el síndrome nefrótico, en parte por la pérdida de anticoagulantes endógenos (p. ej., antitrombina III) en orina. La *trombosis de la vena renal,* que antes se consideraba una causa del síndrome nefrótico, es más bien una *consecuencia* de este estado hipercoagulable, en particular en pacientes con nefropatía membranosa (v. más adelante).

Causas. Las frecuencias de varias causas del síndrome nefrótico varían dependiendo de la edad y de la ubicación geográfica. En los niños menores de 17 años en Norteamérica, por ejemplo, el síndrome nefrótico casi siempre se debe a una lesión primaria del riñón. Por el contrario, entre los adultos a menudo puede asociarse a una enfermedad sistémica. En la tabla 20-7 se representa un resumen obtenido a partir de varios estudios sobre la causa del síndrome nefrótico y, por tanto, solo es una aproximación. Las *causas sistémicas* más frecuentes del síndrome nefrótico son la diabetes, la amiloidosis y el LES. Las *lesiones glomerulares primarias* más importantes son la *enfermedad con cambios mínimos,* la *glomerulopatía membranosa* y la *glomeruloesclerosis focal y segmentaria.* La primera es más frecuente en niños en Norteamérica, la segunda es más frecuente en adultos de mayor edad y la glomeruloesclerosis focal y segmentaria se presenta en todas las edades. Esas tres lesiones se comentan por separado en las secciones siguientes. Otras causas menos frecuentes de síndrome nefrótico son los diversos tipos de glomerulonefritis, como la GNMP y la nefropatía IgA.

Nefropatía membranosa

La nefropatía membranosa se caracteriza por el engrosamiento difuso de la pared capilar glomerular debido a la acumulación de depósitos de Ig siguiendo la vertiente subepitelial de la membrana basal. Alrededor del 75% de los casos de nefropatía membranosa son primarios. El resto de los casos se presentan asociados a otras enfermedades sistémicas y a varios agentes etiológicos identificables, y se consideran nefropatía membranosa secundaria. Las asociaciones más notables son las siguientes:

- *Fármacos* (penicilamina, captopril, oro, fármacos antiinflamatorios no esteroideos [AINE]). El 1-7% de los pacientes con artritis reumatoide tratados con penicilamina u oro (fármacos que en la actualidad no se emplean para esta indicación) desarrollan una nefropatía membranosa.
- *Tumores malignos subyacentes,* en particular carcinomas de pulmón y colon y melanoma. De acuerdo con algunos estu-

Tabla 20-7 Causas del síndrome nefrótico

Causas	Prevalencia aproximada (%)*	
	Niños	Adultos
Glomerulopatías primarias		
Nefropatía membranosa	3	30
Enfermedad con cambios mínimos	75	8
Glomeruloesclerosis focal y segmentaria	10	35
Glomerulonefritis membranoproliferativa y enfermedad por depósitos densos†	10	10
Otras glomerulonefritis proliferativas (focal, «mesangial pura», nefropatía IgA)†	2	17
Enfermedades sistémicas		
Diabetes mellitus		
Amiloidosis		
Lupus eritematoso sistémico		
Fármacos (fármacos antiinflamatorios no esteroideos, penicilamina, heroína)		
Infecciones (paludismo, sífilis, hepatitis B y C, VIH)		
Enfermedad maligna (carcinoma, linfoma)		
Otros (alergia a la picadura de abejas, nefritis hereditaria)		

*Prevalencia aproximada de la enfermedad primaria = 95% de los síndromes nefróticos en niños, 60% en adultos. Prevalencia aproximada de la enfermedad sistémica = 5% en niños, 40% en adultos.
†Las glomerulonefritis membranoproliferativas y otras glomerulonefritis proliferativas pueden dar lugar a síndromes mixtos nefróticos/nefríticos.

dios, se presentan hasta en el 5-10% de los adultos con una nefropatía membranosa.

- *LES*. Aproximadamente el 10-15% de las glomerulonefritis del LES son del tipo membranoso.
- *Infecciones* (hepatitis B crónica, hepatitis C, sífilis, esquistosomiasis, paludismo).
- *Otros trastornos autoinmunitarios*, como la tiroiditis, pueden asociarse a una nefropatía membranosa.

Patogenia. La nefropatía membranosa es una forma de enfermedad crónica mediada por inmunocomplejos. En la nefropatía membranosa secundaria los antígenos desencadenantes a veces se pueden identificar en los inmunocomplejos. Los antígenos pueden ser endógenos o exógenos. Los primeros, a su vez, pueden ser renales o no renales. Por ejemplo, la nefropatía membranosa del LES se asocia a depósito de proteínas nucleares propias y autoanticuerpos. Otro ejemplo de antígeno endógeno es la endopeptidasa neutra, una proteína de membrana reconocida por anticuerpos maternos transferidos a través de la placenta en casos de nefropatía membranosa neonatal. Entre los antígenos exógenos cabe citar los derivados del virus de la hepatitis B y de *Treponema pallidum* en pacientes infectados por estos microorganismos.

La nefropatía membranosa primaria (también llamada idiopática), cuya causa permaneció desconocida durante mucho tiempo, actualmente se considera una *enfermedad autoinmunitaria vinculada a ciertos alelos de HLA, como HLA-DQA1, y causada en la mayoría de los casos por anticuerpos frente a un autoantígeno renal.* En numerosos casos de adultos, el autoantígeno es el receptor de la fosfolipasa A_2. Las lesiones son notablemente semejantes a las de la nefritis experimental de Heymann, que, como se recordará, es inducida por anticuerpos frente a un complejo antigénico de megalina presente en el podocito de rata, que es el homólogo antigénico del receptor de la fosfolipasa A_2.

¿Cómo se producen las fugas a través de la pared capilar glomerular en la nefropatía membranosa? Los neutrófilos, monocitos o plaquetas son escasos en los glomérulos. La presencia virtualmente sistemática del complemento y los estudios experimentales de confirmación indican que el complejo de ataque a membrana C5b-C9 del complemento desempeña un importante papel. Se ha propuesto que ese complejo C5b-C9 activa las células epiteliales glomerulares y mesangiales, induciendo liberación de proteasas y oxidantes que causan la lesión de la pared capilar y el aumento de la pérdida de proteínas. Una subclase de IgG, la IgG4, que se diferencia de otras subclases de IgG por ser mala activadora de la vía clásica del complemento, es la principal inmunoglobulina que se deposita en casos de neuropatía membranosa primaria. El modo en el que la IgG4 activa el sistema del complemento no está claro, aunque es probable que se aprovechen otras modalidades de activación.

MORFOLOGÍA

Con el microscopio óptico, los glomérulos tienen un aspecto normal en los primeros estadios de la enfermedad o muestran un engrosamiento **uniforme difuso de la pared capilar glomerular** (fig. 20-12*A*). Con el microscopio electrónico se comprueba que el engrosamiento se debe a depósitos de electrones densos e irregulares que contienen inmunocomplejos entre la membrana basal y las células epiteliales supraadyacentes, con afectación de los podocitos (fig. 20-12*B* y *D*). El material de la membrana basal se localiza entre esos depósitos, con el aspecto de espículas irregulares que protruyen desde la MBG. Esas espículas se ven mejor con las tinciones de plata, que tiñen la membrana basal pero no los depósitos, negros. Con el tiempo, esas espículas se engruesan para protruir a modo de cúpulas y, finalmente, se cierran sobre los depósitos inmunitarios, enterrándolos dentro de una membrana irregular y muy engrosada. Con el microscopio de inmunofluorescencia se demuestra que los depósitos granulares contienen tanto inmunoglobulinas como complemento (fig. 20-12*C*). A medida que avanza la enfermedad se puede producir esclerosis segmentaria. Con el paso del tiempo, los glomérulos pueden esclerosarse por completo. Las células epiteliales de los túbulos proximales contienen gotículas por la reabsorción de proteínas y puede verse una considerable inflamación intersticial con células mononucleadas.

Características clínicas. Este trastorno se suele presentar con el inicio insidioso del síndrome nefrótico o, en el 15% de los pacientes, con proteinuria no nefrótica. La hematuria y la hipertensión leve se dan en el 15-35% de los casos. Es necesario descartar siempre las causas secundarias descritas anteriormente, ya que el tratamiento de la afección subyacente (neoplasia maligna, infección o LES) o la retirada del fármaco agresor pueden revertir o mejorar la lesión.

La evolución de la enfermedad es variable, pero generalmente de curso lento. Al contrario de lo que sucede en la enfermedad con cambios mínimos, que se describe más adelante, la proteinuria no es selectiva y no responde bien a los corticoesteroides. Las remisiones totales o parciales se registran hasta en el 40% de los pacientes, en algunos casos incluso sin tratamiento. La progresión se asocia a un aumento de la esclerosis de los glomérulos y el incremento de la creatinina sérica refleja la insuficiencia renal y el desarrollo de hipertensión. Aunque la proteinuria persiste en más del 60% de los pacientes, solo el 10% fallecen o progresan a insuficiencia renal antes de 10 años y no más del 40% desarrollarán finalmente nefropatía crónica grave o nefropatía terminal. La enfermedad recae hasta en el 40% de los pacientes sometidos a trasplante por nefropatía terminal. Las remisiones espontá-

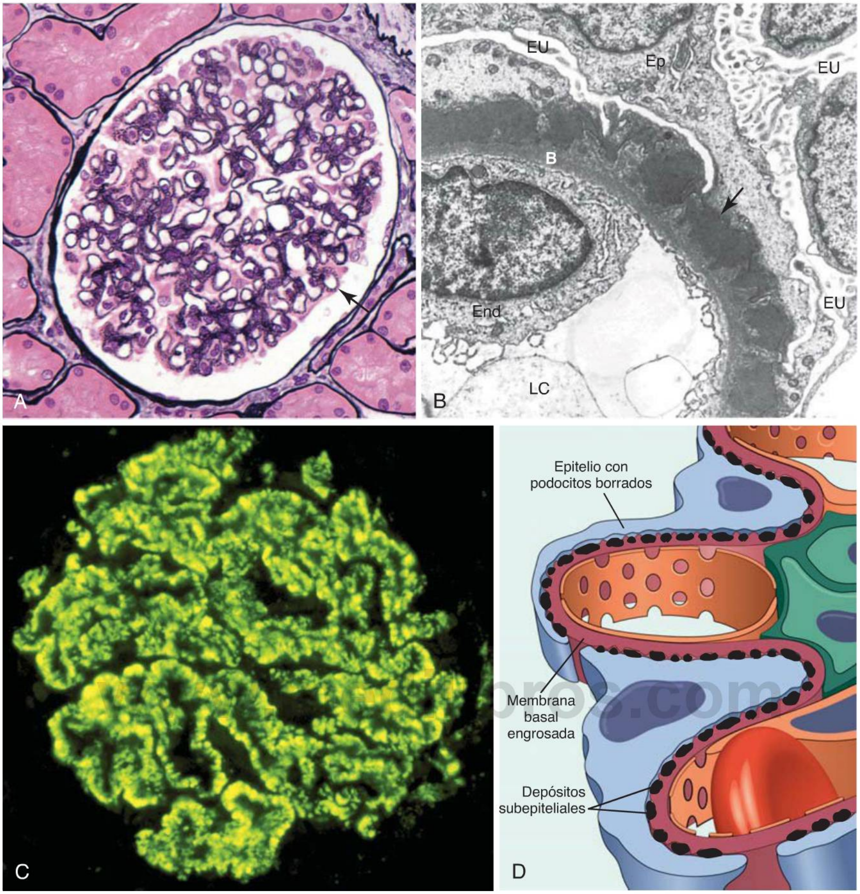


Figura 20-12 Nefropatía membranosa. **A.** Tinción con metenamina de plata. Obsérvese el importante engrosamiento difuso de las paredes capilares sin incremento del número de células. Existen «espículas» prominentes de la matriz que se tiñen con plata *(flecha)* proyectándose desde la lámina densa de la membrana basal hacia el espacio urinario, que separan y rodean los inmunocomplejos depositados que no muestran afinidad por la tinción de plata. **B.** Microfotografía electrónica que muestra depósitos electrodensos *(flecha)* a lo largo de la vertiente epitelial de la membrana basal (B). Obsérvese el borramiento de los podocitos que recubren los depósitos. End, endotelio; Ep, epitelio; EU, espacio urinario; LC, luz capilar. **C.** Depósitos inmunofluorescentes granulares característicos de IgG en la membrana basal glomerular. **D.** Representación esquemática de la nefropatía membranosa. (**A,** por cortesía del Dr. Charles Lassman, UCLA School of Medicine, Los Angeles, Calif.)

neas y la evolución relativamente benigna son más frecuentes en mujeres y en sujetos con proteinuria en el rango no nefrótico.

Dada la evolución variable de la enfermedad, ha sido difícil evaluar la eficacia global de los corticoesteroides o de otro tratamiento inmunodepresor en el control o progresión de la proteinuria. Se cree que los anticuerpos frente al receptor PLA_2 pueden ser un biomarcador útil de la actividad de la enfermedad y, por tanto, ayudar en el diagnóstico y el tratamiento de la nefropatía membranosa primaria en el futuro.

Enfermedad con cambios mínimos

Este trastorno relativamente benigno se caracteriza por el borramiento difuso de las prolongaciones de las células epiteliales viscerales (podocitos), detectables solo con el microscopio electrónico, en los glomérulos, que tienen un aspecto prácticamente normal en el microscopio óptico. Es la causa más frecuente de síndrome nefrótico en niños, aunque es menos habitual en adultos (v. tabla 20-7). La incidencia máxima se sitúa entre los 2 y los 6 años de edad. La enfermedad a veces se presenta después de una infección respiratoria o de una vacunación profiláctica.

Etiología y patogenia. Aunque la ausencia de depósitos inmunitarios en los glomérulos excluye los mecanismos clásicos por inmunocomplejos, varias características de la enfermedad señalan una base inmunitaria, como son: 1) la asociación clínica a infecciones respiratorias y vacunas profilácticas; 2) la respuesta a los corticoesteroides u otros tratamientos inmunodepresores; 3) la asociación a otros trastornos atópicos (como eccema o rinitis); 4) la mayor pre-

valencia de determinados haplotipos HLA en los pacientes con enfermedad con cambios mínimos asociada a atopia (lo que indicaría una predisposición genética), y 5) el aumento de la incidencia de enfermedad con cambios mínimos en pacientes con linfoma de Hodgkin, en los cuales es de sobra conocido el defecto de la inmunidad mediada por linfocitos T.

La principal hipótesis vigente en estos momentos es que la enfermedad con cambios mínimos implica cierta disfunción inmunitaria, que da lugar a la elaboración de factores que dañan las células epiteliales viscerales y causan proteinuria. En modelos animales se han identificado factores patógenos candidatos, como la proteína similar a angiopoyetina 4, aunque no se ha demostrado que ninguno sea el agente causal en la enfermedad humana. Los cambios de la ultraestructura sugieren una *lesión visceral primaria de la célula epitelial* (podocitopatía), y en estudios con modelos animales se ha propuesto la pérdida de polianiones glomerulares. Por tanto, los defectos en la carga de la barrera pueden contribuir también a la proteinuria. La vía real por la cual las proteínas atraviesan la porción de células epiteliales de la pared capilar sigue siendo un enigma. Las posibilidades son el paso transcelular a través de las células epiteliales, el paso a través de los espacios residuales entre los podocitos que persisten, que están dañados, o a través de los espacios anómalos que se desarrollan bajo la porción de las prolongaciones de los podocitos, que protruyen directamente en la membrana basal, o perdiéndose a través de huecos en los cuales las células epiteliales se han desprendido de la base.

MORFOLOGÍA

Los glomérulos son normales en el microscopio óptico (fig. 20-13). Con el microscopio electrónico, la MBG parece normal y no se aprecian depósitos de material electrodenso. **La principal lesión se encuentra en las células epiteliales viscerales, que muestran un borramiento uniforme y difuso de los podocitos,** que quedan reducidos a un ribete de citoplasma con pérdida de los diafragmas en hendidura interpuestos (v. fig. 20-13). Este cambio, que a menudo se denomina incorrectamente «fusión» de los podocitos, en realidad representa la simplificación de la estructura de la célula epitelial con aplanamiento, retracción y tumefacción de los podocitos. El borramiento de las prolongaciones también se presenta en otros estados proteinúricos (p. ej., en la glomerulopatía membranosa o la nefropatía diabética) y el diagnóstico de la enfermedad con cambios mínimos se puede establecer únicamente cuando el borramiento se asocia a glomérulos normales en el microscopio óptico. Los cambios del epitelio visceral son completamente reversibles después del tratamiento con corticoesteroides y se asocian a una desaparición de la proteinuria. Las células de los túbulos proximales están cargadas a menudo con lípidos y proteínas, reflejando la reabsorción tubular de las lipoproteínas que atraviesan los glomérulos enfermos (de donde deriva el nombre histórico de **nefrosis lipoidea** para esta enfermedad). En la inmunofluorescencia no se aprecian depósitos de Ig o complemento.

Características clínicas. A pesar de la proteinuria masiva, la función renal sigue siendo buena y no es frecuente encontrar hipertensión o hematuria. La proteinuria es normalmente muy selectiva, siendo la mayoría de las proteínas, albúmina. **Un rasgo característico es la respuesta, habitualmente espectacular, al tratamiento con corticoesteroides.** La mayoría de los niños (> 90%) con enfermedad con cambios mínimos responden rápidamente a este tratamiento. No obstante, la proteinuria puede reaparecer y algunos pacientes se vuelven dependientes o resistentes a los corticoesteroides. No obstante, el pronóstico a largo plazo es excelente e incluso la enfermedad dependiente de corticoesteroides se suele resolver cuando los niños llegan a la pubertad. Aunque los adultos responden más lentamente, su pronóstico a largo plazo también es excelente.

Como ya hemos comentado, la enfermedad con cambios mínimos en adultos se puede asociar al linfoma de Hodgkin y, con menor frecuencia, a otros linfomas y leucemias. Además, la enfermedad con cambios mínimos secundaria puede presentarse después del tratamiento con AINE, normalmente en relación con una nefritis intersticial aguda, que se describe más adelante en este capítulo.

Glomeruloesclerosis focal y segmentaria (GEFS)

La glomeruloesclerosis focal y segmentaria es la principal causa de síndrome nefrótico en adultos en EE. UU. A veces se considera un trastorno primario de los podocitos, como la enfermedad con cambios mínimos. Como su nombre indica,

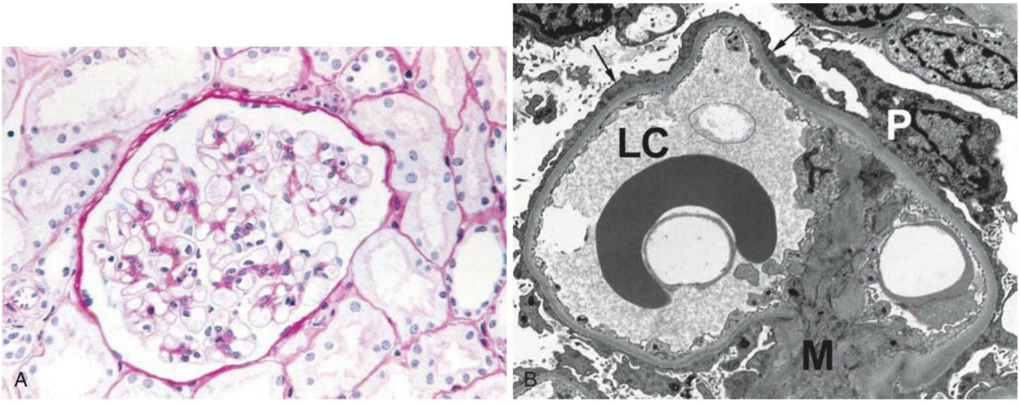


Figura 20-13 Enfermedad con cambios mínimos. **A.** Glomérulos teñidos con PAS. Obsérvense las membranas basales normales y la ausencia de proliferación. **B.** Las características ultraestructurales de la enfermedad con cambios mínimos consisten en borramiento de podocitos *(flechas)* y ausencia de depósitos. LC, luz capilar; M, mesangio; P, cuerpo celular del podocito.

esta lesión se caracteriza por la esclerosis de algunos glomérulos, aunque no de todos (por tanto, es focal), y en los glomérulos afectados solo se afecta una porción del ovillo capilar (por tanto, es segmentaria). La glomeruloesclerosis focal y segmentaria a menudo se manifiesta clínicamente por inicio agudo o subagudo de síndrome nefrótico o proteinuria no nefrótica. Cuando la enfermedad se reconoce por primera vez, es habitual la presencia de hipertensión, hematuria microscópica y cierto grado de azoemia.

Clasificación y tipos. La glomeruloesclerosis focal y segmentaria se presenta en las siguientes situaciones:

- Como enfermedad primaria (glomeruloesclerosis focal y segmentaria idiopática).
- En asociación con otras enfermedades conocidas como la infección por el VIH (nefropatía asociada al VIH), adicción a la heroína (nefropatía por heroína), enfermedad de células falciformes y obesidad masiva.
- Como un proceso secundario que reflejaría la cicatrización de lesiones necrosantes previamente activas, en casos de glomerulonefritis focal (p. ej., nefropatía IgA).
- Como componente de la respuesta adaptativa a la pérdida del tejido renal (ablación renal, descrita anteriormente), por anomalías congénitas (p. ej., agenesia renal unilateral o displasia renal) o por causas adquiridas (p. ej., nefropatía por reflujo), en los estadios avanzados de otras enfermedades renales como la nefropatía hipertensiva.
- En las formas hereditarias infrecuentes del síndrome nefrótico en las que la enfermedad se debe a mutaciones en los genes que codifican las proteínas localizadas hacia el diafragma en hendidura, por ejemplo, la podocina, la α-actinina 4 y el canal 6 del potencial receptor transitorio de calcio (TRPC6).

La *glomeruloesclerosis focal y segmentaria idiopática* es responsable del 10-35% de los casos de síndrome nefrótico en niños y adultos, respectivamente. La incidencia de la GEFS (en sus formas tanto primarias como secundarias) ha aumentado y ahora es la causa más frecuente de síndrome nefrótico en adultos en EE. UU., en particular en hispanos y afroamericanos. Los signos clínicos son diferentes de los que se presentan en la enfermedad con cambios mínimos en los siguientes aspectos: 1) la mayor incidencia de hematuria, descenso del FG e hipertensión; 2) la proteinuria es principalmente no selectiva; 3) la respuesta al tratamiento con corticoesteroides es insuficiente, y 4) progresa a nefropatía crónica, desarrollándose una nefropatía terminal al menos en el 50% de los casos antes de 10 años.

Patogenia. La degeneración característica y la alteración focal de las células epiteliales viscerales con borramiento de podocitos que se asemeja a un cambio celular epitelial difuso de la enfermedad con cambios mínimos y otras podocitopatías. *Este daño epitelial es el rasgo característico de la GEFS*. Son muchos los mecanismos diferentes que pueden causar este daño epitelial, como los factores circulantes y los defectos genéticamente determinados que afectan a los componentes del diafragma en los complejos de hendiduras. La hialinosis y la esclerosis derivan del atrapamiento de las proteínas plasmáticas en focos extremadamente hiperpermeables y potencian el depósito en la MEC. La reaparición de la proteinuria tras el trasplante, a veces en las 24 h siguientes, con la ulterior progresión a lesiones manifiestas de GEFS, indica que un factor circulante desconocido puede ser la causa del daño epitelial en algunos pacientes.

El descubrimiento de una base genética en algunos casos de GEFS y otras causas del síndrome nefrótico ha mejorado nuestros conocimientos acerca de la patogenia de la proteinuria en el síndrome nefrótico y ha proporcionado nuevos métodos para el diagnóstico y pronóstico de los pacientes afectados. Ejemplos destacados son los siguientes:

- El primer gen relevante que se identificó, *NPHS1*, se localiza en el cromosoma 19q13 y codifica la proteína *nefrina*. La nefrina es un componente clave del diafragma en hendidura (v. fig. 20-3), la estructura que controla la permeabilidad glomerular. Se han identificado varias mutaciones del gen *NPHS* que dan lugar al *síndrome nefrótico congénito* de tipo finlandés, que produce una glomerulopatía de tipo cambios mínimos con el borramiento extenso de las prolongaciones.
- Un patrón diferenciado de la GEFS autosómica recesiva es consecuencia de mutaciones en el gen *NPHS2*, que se localiza en el cromosoma 1q25-q31 y codifica la proteína *podocina*. La podocina también se ha localizado en el diafragma en hendidura y las mutaciones en el gen *NPHS2* dan lugar a un síndrome nefrótico resistente a corticoesteroides de inicio en la infancia.
- Un tercer grupo de mutaciones afectan a la codificación genética de la proteína α-actinina 4 de unión a la actina de los podocitos y son responsables de algunos casos de GEFS autosómica dominante que pueden tener un inicio insidioso, pero con una tasa alta de progresión a insuficiencia renal.
- Un cuarto tipo de mutación se encontró en algunos familiares con GEFS de inicio en el adulto en el gen que codifica el TRPC6. Esta proteína se expresa en muchos territorios, incluidos los podocitos, y esas mutaciones patógenas perturban la función de estos últimos aumentando el flujo de calcio en esas células.

Estas proteínas comparten su localización en el diafragma en hendidura y en las estructuras del citoesqueleto de los podocitos adyacentes. Sus funciones e interacciones específicas no se comprenden con detalle, pero está claro que es necesaria la integridad de cada componente para mantener la barrera normal de la filtración glomerular. Recientemente, se ha establecido una fuerte correlación entre dos variantes de secuencia en el gen de la apolipoproteína 1 (APOL1) en el cromosoma 22 y un aumento del riesgo de GEFS e insuficiencia renal en personas de origen africano, aunque los mecanismos subyacentes a dicha asociación aún no se conocen. Estas variantes de secuencia son particularmente reseñables, debido a que las presiones selectivas para su conservación en las poblaciones de origen africano son consecuencia de la resistencia a la infección por tripanosomas conferida por estos polimorfismos.

La GEFS por ablación renal, una forma secundaria de GEFS, se presenta como complicación de las glomerulopatías y no glomerulares que causan la reducción del tejido renal funcionante. Ejemplos particularmente sorprendentes en los que ello ocurre son la nefropatía por reflujo y la agenesia unilateral. Esas patologías pueden provocar una glomeruloesclerosis e insuficiencia renal progresivas. La patogenia de la GEFS en esta situación se ha descrito anteriormente en este mismo capítulo.

MORFOLOGÍA

Al microscopio óptico, **las lesiones focales y segmentarias pueden afectar a una minoría de los glomérulos** y, a veces, pasan desapercibidas si las muestras de biopsia contienen un número insuficiente

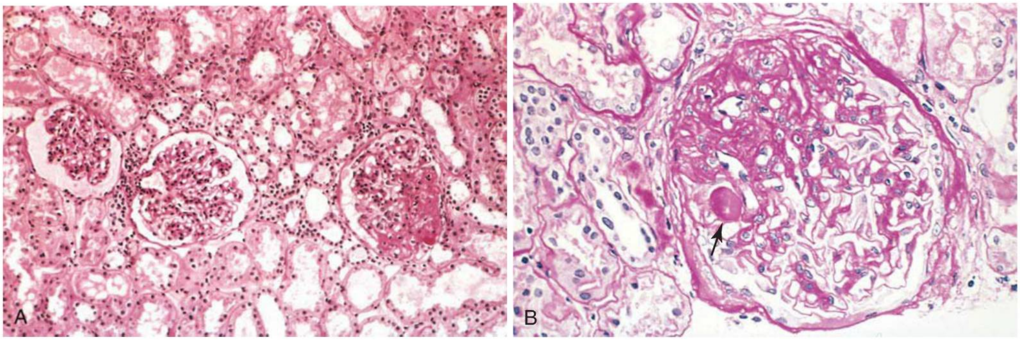


Figura 20-14 Glomeruloesclerosis focal y segmentaria, tinción con PAS. **A.** Imagen a bajo aumento que muestra la esclerosis segmentaria en uno de los tres glomérulos (en la posición de las 3 h). **B.** Imagen a mayor aumento que muestra la insudación hialina *(flecha)* y los lípidos (pequeñas vacuolas) en la zona esclerótica.

de glomérulos (fig. 20-14*A*). En los segmentos escleróticos hay colapso de las asas capilares y aumento de la matriz con depósitos segmentarios de proteínas plasmáticas a lo largo de la pared capilar (hialinosis), que pueden llegar a ser tan pronunciados como para ocluir las luces de los capilares. A menudo existen gotículas lipídicas y células espumosas (fig. 20-14*B*). Los glomérulos que no tienen lesiones segmentarias suelen aparecer normales al microscopio óptico, aunque pueden mostrar incremento de la matriz mesangial. Al microscopio electrónico, tanto las áreas escleróticas como las no escleróticas presentan **borramiento difuso de los podocitos,** y es posible que haya también desprendimiento focal de células epiteliales y desnudamiento de la MBG subyacente. Con el microscopio de inmunofluorescencia se observan, en ocasiones, IgM y C3 en las áreas escleróticas y/o el mesangio. Además de la esclerosis focal, puede haber una hialinosis pronunciada y engrosamiento de las arteriolas aferentes. Con la progresión de la enfermedad, aumenta el número de glomérulos afectados y la esclerosis se extiende dentro de cada uno de ellos. Con el tiempo, se observa una esclerosis total (es decir, global) de los glomérulos, con atrofia tubular y fibrosis intersticial muy marcadas.

Una variante morfológica de la GEFS, denominada **glomerulopatía colapsante,** se caracteriza por la retracción y/o colapso de todo el ovillo glomerular, con o sin nuevas lesiones de GEFS del tipo descrito anteriormente (fig. 20-15). Una característica es la proliferación e hipertrofia de las células epiteliales viscerales glomerulares. Esta lesión puede ser idiopática, aunque también se ha asociado a ciertas reacciones farmacológicas adversas (p. ej., frente a pamidronato), y es la lesión más característica de la nefropatía relacionada con el VIH. En ambos casos, se aprecia una lesión tubular prominente con formación de microquistes. Tiene un pronóstico particularmente malo.

Evolución clínica. No hay una gran tendencia a la remisión espontánea en la GEFS idiopática y las respuestas al tratamiento con corticoesteroides son variables. En general, los niños tienen un mejor pronóstico que los adultos. La progresión a la insuficiencia renal se produce a velocidades variables. El 20% de los casos siguen una evolución inusualmente rápida, con proteinuria masiva intratable que culmina en insuficiencia renal antes de 2 años. Entre los factores asociados a la progresión rápida se cuentan la gravedad de la proteinuria y de la insuficiencia renal en el momento del diagnóstico y el subtipo histológico (la variante colapsante presenta una evolución desfavorable, mientras que la variante de las puntas presenta un pronóstico relativamente bueno). Se observan recaídas en el 25-50% de los pacientes que reciben aloinjertos.

Nefropatía asociada al VIH

La infección por VIH puede dar lugar directa o indirectamente a varias complicaciones renales, incluida la insuficiencia renal aguda o la nefritis intersticial aguda inducidas por fármacos o infección, microangiopatías trombóticas, glomerulonefritis postinfecciosa y, con mayor frecuencia, una forma grave de la variante colapsante de la GEFS, llamada *nefropatía asociada a VIH*. Esta última se presenta en el 5-10% de los sujetos infectados por VIH en algunas series, con mayor frecuencia en sujetos de raza negra que en los de raza blanca. Con la introducción del tratamiento antirretrovírico de gran actividad para la infección por VIH, la incidencia de esta lesión se ha reducido significativamente. Las

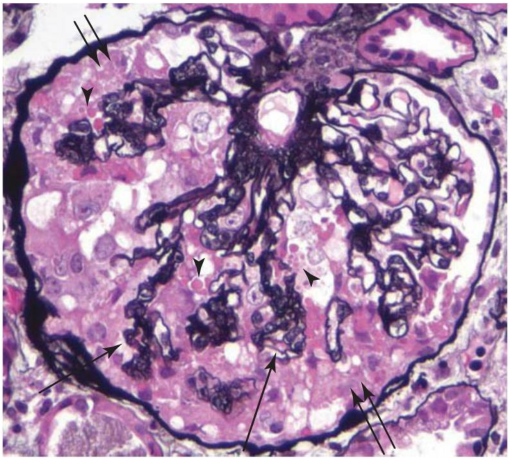


Figura 20-15 Glomerulopatía colapsante. Son visibles la retracción del ovillo glomerular *(flecha),* el estrechamiento de las luces capilares, la proliferación y la tumefacción de las células epiteliales viscerales y la acumulación prominente de gotículas intracelulares de las proteínas absorbidas en las células epiteliales viscerales *(flechas dobles)*. Tinción con metenamina de plata. (Por cortesía de la Dra. Jolanta Kowalewska, Cedars-Sinai Medical Center, Los Angeles, Calif.)

características morfológicas de la nefropatía asociada a VIH son las siguientes:

- Una frecuencia elevada de la variante colapsante de la GEFS (v. fig. 20-15).
- Una dilatación quística focal muy importante de los segmentos tubulares, que están llenos de un material proteináceo con inflamación y fibrosis.
- La presencia de un gran número de inclusiones tubulorreticulares en las células endoteliales, detectadas en el microscopio electrónico. Estas inclusiones, también presentes en el LES, son modificaciones del retículo endoplásmico inducidas por el interferón α circulante. No suelen aparecer en la GEFS idiopática y, por tanto, pueden tener un valor diagnóstico en una muestra de biopsia.

La patogenia de la GEFS asociada a VIH no está clara. Hay evidencias que indican que el VIH puede infectar las células epiteliales tubulares y los podocitos, aunque aún es necesaria más información al respecto.

Glomerulonefritis membranoproliferativa (GNMP)

La GNMP es considerada más una pauta de lesión inmunomediada que una enfermedad específica. Cada vez existe más consenso en clasificar este proceso en dos grupos, uno (tipo I) caracterizado por depósitos de inmunocomplejos que contienen IgG y complemento, y un segundo grupo (tipo II, a menudo llamado de *enfermedad por depósitos densos*), en el que la activación del complemento parece ser el factor principal. Este último pertenece a las llamadas *glomerulopatías por C3*. Los criterios que definen este grupo se hallan actualmente en proceso de desarrollo.

La GNMP se caracteriza histológicamente por alteraciones de la membrana basal glomerular, proliferación de las células del glomérulo, infiltrado leucocítico y presencia de depósitos en las regiones mesangiales y las paredes de los capilares glomerulares. Como se indica más adelante, estos depósitos constan de inmunocomplejos en la GNMP de tipo I y de cierto material desconocido en la GNMP de tipo II. En el tipo II, existe C3 en la MBG, pero no en los depósitos densos. Esta diferencia es importante y apunta a que, a pesar de ser morfológicamente similares, las GNMP de tipos I y II son patogénicamente distintas. En ambos tipos, dado que la proliferación se localiza predominantemente en el mesangio, aunque también puede afectar a las asas capilares, es frecuente utilizar el sinónimo *glomerulonefritis mesangiocapilar*.

La GNMP es responsable del 10% de los casos de síndrome nefrótico en niños y adultos jóvenes. Algunos pacientes presentan únicamente hematuria o proteinuria en rango no nefrótico, aunque muchos otros tienen un cuadro combinado nefrótico-nefrítico. Cada vez con mayor frecuencia se reconoce la GNMP en asociación a otras enfermedades sistémicas y agentes etiológicos conocidos (GNMP secundaria), aunque aún hay un porcentaje de casos de etiología desconocida (GNMP primaria).

Patogenia. **En la mayoría de los casos de GNMP de tipo I hay indicios de inmunocomplejos en los glomérulos y activación de las vías clásica y alternativa del complemento.** Se desconocen los antígenos implicados en la GNMP idiopática. En muchos casos se cree que son proteínas derivadas de agentes infecciosos, como los virus de la hepatitis C y B, que presumiblemente se comportan como antígenos «implantados» después de su primera unión o se quedan atrapados dentro de las estructuras glomerulares o formando parte de inmunocomplejos preformados depositados desde la circulación.

MORFOLOGÍA

Los **glomérulos son grandes e hipercelulares.** La hipercelularidad se produce tanto por la proliferación de las células en el mesangio como en lo que se conoce como proliferación endocapilar, que afecta al endotelio capilar y a los leucocitos infiltrantes. Los glomérulos tienen un aspecto «lobulado» acentuado debido a la **proliferación de las células mesangiales y al aumento de la matriz mesangial** (fig. 20-16). La MBG está engrosada y, a menudo, muestra el **aspecto de «doble contorno» o en «vía de tren»,** especialmente evidente con las tinciones de plata o PAS. Esta morfología se debe a la **«duplicación» de la membrana basal** (que también se denomina desdoblamiento), normalmente como consecuencia de la síntesis de una nueva membrana basal en respuesta a los depósitos subendoteliales de los inmunocomplejos. Dentro de las membranas basales desdobladas se detecta la inclusión o interposición de elementos celulares, que pueden ser de origen mesangial, endotelial o leucocítico. Esta interposición también da lugar a la aparición de membranas basales «desdobladas» (fig. 20-17*A*). Se reconocen semilunas en muchos casos.

La **GNMP de tipo I** se caracteriza por la presencia de **depósitos electrodensos subendoteliales delimitados.** También puede haber depósitos mesangiales y, en ocasiones, subepiteliales (v. fig. 20-17*A*). Mediante inmunofluorescencia, la IgG y el factor C3 se depositan en un patrón granular y es frecuente encontrar también los primeros componentes del complemento (C1q y C4), lo que indicaría la patogenia por inmunocomplejos.

Características clínicas. La mayoría de los pacientes con GNMP primaria se presentan en la adolescencia o al inicio de la edad adulta con un síndrome nefrótico y un componente nefrítico que se manifiesta por hematuria o, más insidiosamente, como proteinuria leve. Se producen pocas remisiones espontáneas en ambos tipos y la enfermedad sigue una evolución lentamente progresiva, pero inexorable. En algunos pacientes se desarrollan numerosas semilunas y un cuadro clínico de GNRP. El 50% desarrollan una insuficiencia renal

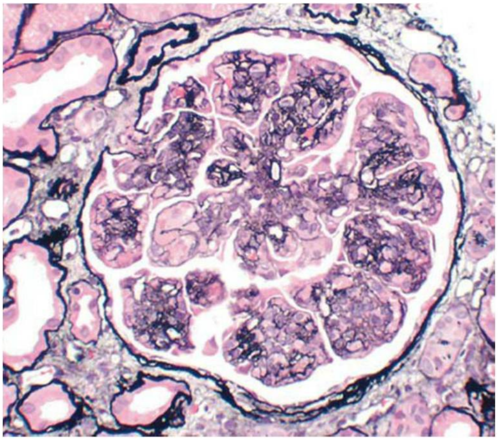
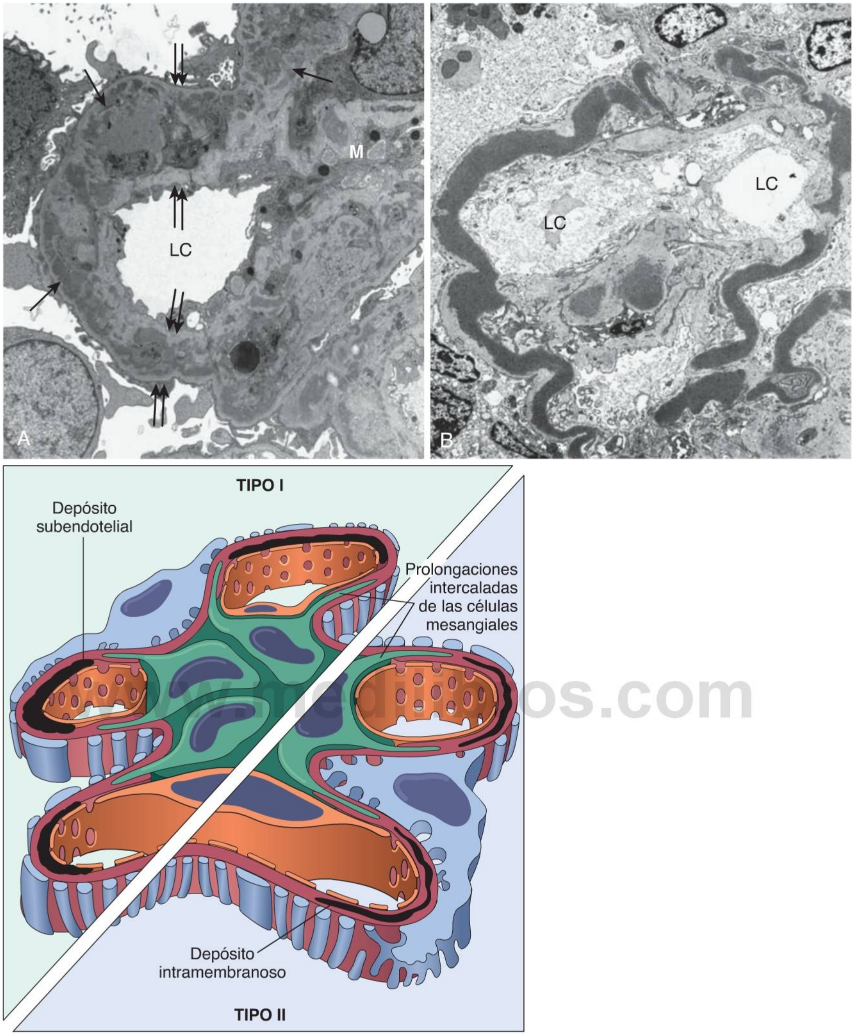


Figura 20-16 Glomerulonefritis membranoproliferativa; se muestran la proliferación de la célula mesangial, el aumento de la matriz mesangial (se tiñe de negro con la tinción de plata), el engrosamiento de la membrana basal con división segmentaria, la acentuación de la arquitectura lobular, la tumefacción de las células que recubren los capilares periféricos y la entrada de leucocitos (proliferación endocapilar).



C

Figura 20-17 A. Glomerulonefritis membranoproliferativa de tipo I. Obsérvense los depósitos electrodensos delimitados *(flechas)* incorporados en la pared capilar glomerular entre las membranas basales duplicadas (desdobladas) *(flechas dobles)* y en las regiones mesangiales (M); LC, luz capilar. **B.** Enfermedad por depósitos densos (glomerulonefritis membranoproliferativa). Se observan depósitos homogéneos densos dentro de la membrana basal propia. LC, luz capilar. En ambos casos, la interposición mesangial da el aspecto de una membrana desdoblada cuando se ve con el microscopio óptico. **C.** Representación esquemática de los patrones en los dos tipos de glomerulonefritis membranoproliferativa. En el tipo I se aprecian depósitos subendoteliales; el tipo II se caracteriza por depósitos intramembranosos (enfermedad por depósitos densos). En ambos casos, la interposición mesangial da el aspecto de membranas basales desdobladas cuando se observa con el microscopio óptico. (**A,** por cortesía de la Dra. Jolanta Kowalewska, Cedars-Sinai Medical Center, Los Angeles, Calif.)

crónica antes de 10 años. No se ha demostrado que el tratamiento con corticoesteroides, inmunodepresores y antiagregantes sea eficaz.

GNMP secundarias

Las GNMP secundarias (invariablemente, de tipo I) son más frecuentes en adultos y surgen en las siguientes circunstancias:

- Trastornos crónicos por inmunocomplejos, como el LES, la infección por hepatitis B, la infección por hepatitis C, normalmente con crioglobulinemia, endocarditis, derivaciones auriculoventriculares infectadas, abscesos viscerales crónicos, infección por VIH y esquistosomiasis.
- Deficiencia de α_1-antitripsina.

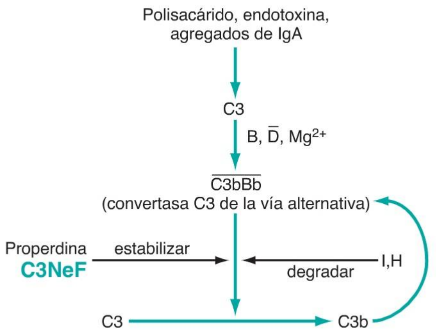


Figura 20-18 Vía alternativa del complemento en la enfermedad por depósitos densos (GNMP de tipo II). Obsérvese que el C3NeF, un anticuerpo presente en el suero de sujetos con glomerulonefritis membranoproliferativa, actúa en el mismo paso que la properdina, sirviendo para estabilizar la convertasa C3 de la vía alternativa, con lo que se mejoran la activación y el consumo del C3 y se provoca hipocomplementemia.

- Enfermedades malignas, en particular tumores linfoides, como la leucemia linfática crónica, habitualmente complicadas con el desarrollo de autoanticuerpos.

Enfermedad por depósitos densos

La mayoría de los pacientes con enfermedad por depósitos densos (antes llamada GNMP de tipo II) presentan anomalías que dan lugar a activación excesiva de la vía alternativa del complemento. Estos pacientes muestran una reducción sistemática del C3 sérico, pero las concentraciones de C1 y C4, los componentes iniciales del complemento, son normales. También tienen concentraciones séricas más bajas de factor B y properdina, componentes de la vía alternativa del complemento. En los glomérulos se depositan el factor C3 y la properdina, pero no la IgG. Conviene recordar que, en la vía alternativa del complemento, el C3 se escinde directamente para formar C3b (fig. 20-18; v. también capítulo 3 y fig. 3-12). La reacción depende de la interacción inicial del C3 con sustancias como los polisacáridos bacterianos, las endotoxinas y los agregados de IgA por medio de una vía que implica a los factores B y D. De esta forma, se genera el factor C3bBb, la convertasa C3 de la vía alternativa. Normalmente, esta convertasa C3 es lábil, aunque más del 70% de los pacientes con enfermedad por depósitos densos tienen un autoanticuerpo circulante denominado *factor nefrítico C3 (C3NeF),* que se une a la convertasa C3 de la vía alternativa, protegiéndola de la inactivación (v. fig. 20-18). Ello favorece la activación persistente del factor C3 y la hipocomplementemia. También disminuye la síntesis hepática de C3, lo que, a su vez, contribuye a la intensa hipocomplementemia. Se desconoce la naturaleza precisa de los depósitos densos. Las mutaciones en los componentes de la vía alternativa, como el factor H, también se asocian a la enfermedad por depósitos densos.

MORFOLOGÍA

Aunque algunos casos de enfermedad por depósitos densos comparten características histológicas con la GNMP, hay un amplio espectro de alteraciones histológicas propias de aquella. Muchos casos presentan un patrón de lesión proliferativa predominantemente mesangial, mientras que otros tienen aspecto inflamatorio, con semilunas focales. En ciertos casos se observan depósitos densos de material celular que atraviesan las membranas basales glomerulares en los cortes histológicos. El rasgo definitorio se identifica mediante microscopia electrónica, que pone de manifiesto la permeación de la lámina densa de la MBG por un material extremadamente electrodenso, homogéneo y a modo de cinta, de composición desconocida (v. fig. 20-17*B*). Por inmunofluorescencia se observa que el factor C3 se encuentra en focos irregulares granulares o lineales a ambos lados de las membranas basales, pero no en los depósitos densos. Asimismo, se reconoce factor C3 en el mesangio, en forma de agregados circulares característicos (anillos mesangiales). La IgG está normalmente ausente, al igual que la vía clásica de la activación del complemento (como C1q y C4). Las glomerulopatías por C3 distintas de la enfermedad por depósitos densos pueden tener una distribución similar, con afectación mesangial y de la pared capilar, pero con ausencia de los depósitos extremadamente electrodensos propios de aquella.

Características clínicas. La enfermedad por depósitos densos afecta, sobre todo, a niños y adultos jóvenes. La presentación clínica con síndrome nefrítico con hematuria y/o síndrome nefrótico con proteinuria se solapa con la de la GNMP. El pronóstico es malo y la mitad de los pacientes afectados progresan a una nefropatía terminal. La incidencia de recaídas es alta en los receptores de trasplantes. Los depósitos densos pueden reaparecer en el 90% de estos pacientes, si bien la insuficiencia renal en el aloinjerto es mucho menos frecuente.

CONCEPTOS CLAVE

Síndrome nefrótico

- La **nefropatía membranosa** es causada por una respuesta autoinmunitaria, habitualmente dirigida contra el receptor de la fosfolipasa A_2 en los podocitos. Se caracteriza por depósitos subepiteliales granulares de anticuerpos, con engrosamiento de la MBG y pérdida de podocitos, con poca o nula inflamación. La enfermedad es, a menudo, resistente al tratamiento con corticoesteroides.
- El síndrome nefrótico se caracteriza por proteinuria, que da lugar a hipoalbuminemia y edema.
- La lesión de los podocitos es un mecanismo subyacente de la proteinuria, que puede deberse a causas no inmunitarias (como en la enfermedad con cambios mínimos y en la GEFS) o a mecanismos inmunitarios (como en la nefropatía membranosa).
- La **enfermedad con cambios mínimos** es la causa más frecuente de síndrome nefrótico en niños. Se manifiesta con proteinuria y borramiento de podocitos, sin depósitos de anticuerpos. La patogenia es desconocida. Responde bien al tratamiento con corticoesteroides.
- La **glomeruloesclerosis focal y segmentaria** (GEFS) es primaria (lesión de podocitos por mecanismos desconocidos) o secundaria (p. ej., como consecuencia de glomerulonefritis previa, hipertensión o infección, como la del VIH). Los glomérulos muestran obstrucción focal y segmentaria de las luces de los capilares y pérdida de podocitos. La enfermedad es, a menudo, resistente al tratamiento y puede evolucionar a una nefropatía terminal.
- En la mayoría de los casos, la **glomerulonefritis membranoproliferativa** (GNMP) es inducida por depósitos de inmunocomplejos en las regiones mesangiales y en las paredes de los capilares. Puede asociarse a infecciones sistémicas.
- La **enfermedad por depósitos densos (GNMP de tipo II)**, definida por una singular permeación de las membranas basales glomerulares por material electrodenso, afecta principalmente a niños y adultos jóvenes. Se asocia a una desregulación adquirida o genética de la vía alternativa del complemento.

Anomalías glomerulares aisladas

Nefropatía IgA (enfermedad de Berger)

La nefropatía IgA se caracteriza por la presencia de depósitos prominentes de IgA en las regiones mesangial y hematuria de repetición, y es el tipo de glomerulonefritis más común a escala mundial. La enfermedad se sospecha por el estudio con el microscopio óptico, pero el diagnóstico se establece únicamente por la detección de depósitos de IgA en los glomérulos (fig. 20-19). Normalmente hay proteinuria leve y en ocasiones se puede desarrollar un síndrome nefrótico. Más raramente, los pacientes se presentan con una GNRP con formación de semilunas.

Aunque la nefropatía IgA es típicamente una nefropatía aislada, pueden verse depósitos similares de IgA en una enfermedad sistémica de la infancia, la *púrpura de Schönlein-Henoch,* que se comenta más adelante y que presenta muchas características que se superponen con la nefropatía IgA. Además, la *nefropatía IgA secundaria* se da en pacientes con enfermedades hepáticas y renales, como se comenta más adelante.

Patogenia. Las actuales evidencias son indicativas de etiología «múltiple», desarrollada en varias etapas. La IgA, la principal Ig de las secreciones mucosas, se encuentra en el plasma en concentraciones bajas, principalmente en su forma monomérica, y sus formas poliméricas se catabolizan en el hígado. En los pacientes con una nefropatía IgA, las concentraciones de IgA polimérica plasmática están aumentadas, aunque el incremento de la producción no es suficiente para causar esta enfermedad. Un indicio es que, en la nefropatía IgA, los depósitos glomerulares constan predominantemente de moléculas de IgA con glucosilación aberrante. Se cree que una faceta esencial de la nefropatía IgA es un defecto, hereditario o adquirido, en la formación normal o la fijación de cadenas de azúcares que contienen galactosa, llamados glucanos unidos a O, a la región bisagra de la molécula de IgA (sobre todo, los de la subclase IgA1) antes de su secreción por los linfocitos B. Esta IgA1 glucosilada de forma aberrante se deposita por sí misma en los glomérulos o genera una respuesta inmunitaria y forma inmunocomplejos en la circulación con autoanticuerpos IgG dirigidos contra las moléculas de IgA anómalas. Los inmunocomplejos se depositan en el mesangio. Alternativamente, la IgA1 anómala se deposita en el mesangio con ulterior formación de inmunocomplejos *in situ*. A continuación, los depósitos inmunitarios mesangiales activan las células del mesangio para que proliferen, producen mayores cantidades de matriz extracelular y secretan numerosas citocinas y factores de crecimiento. Es posible que estos mediadores secretados no solo participen en una ulterior activación de células mesangiales, sino que también recluten células inflamatorias para los glomérulos. Los leucocitos reclutados contribuyen al desarrollo de lesión glomerular, aunque también generan una respuesta reparadora, que comprende opsonización y eliminación de inmunocomplejos. La IgA depositada y los inmunocomplejos que contienen IgA activan el complemento a través de su vía alternativa y, en consecuencia, la presencia de C3 y la ausencia de C1q y C4 en los glomérulos son características de este trastorno. Una posible influencia genética es apuntada por la aparición de esta afección en familias y en hermanos con HLA idéntico, y por el aumento de la frecuencia de algunos genotipos de HLA y complemento en ciertas poblaciones, así como por los resultados de amplios estudios de asociación genómica, que vinculan los *loci* de clase II del CPH con la sensibilidad a la enfermedad.

Las características epidemiológicas de este trastorno indican que el aumento de la síntesis de IgA anómala puede deberse a una respuesta a la exposición respiratoria o digestiva a agentes ambientales (p. ej., virus, bacterias, proteínas alimentarias). Los desencadenantes específicos son desconocidos, habiéndose relacionado con el proceso diversos microorganismos infecciosos y productos alimentarios. La nefropatía IgA se produce con creciente frecuencia en personas con *enteropatía por gluten* (enfermedad celíaca), en las que los defectos de la mucosa intestinal están bien definidos, o con *enfermedad hepática,* en la que hay una eliminación hepatobiliar deficiente de los complejos de IgA *(nefropatía IgA secundaria)*.

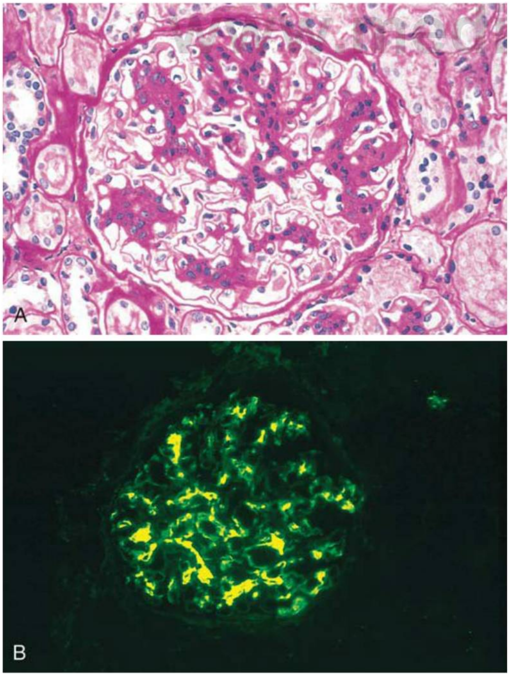


Figura 20-19 Nefropatía IgA. **A.** Imagen con microscopio óptico que muestra la proliferación mesangial y el incremento de la matriz. **B.** Depósito característico de IgA, principalmente en las regiones mesangiales, detectado mediante inmunofluorescencia.

MORFOLOGÍA

En el estudio histológico, las lesiones varían considerablemente. Los glomérulos pueden ser normales o pueden mostrar ensanchamiento mesangial y proliferación endocapilar (glomerulonefritis mesangioproliferativa), proliferación segmentaria confinada a algunos glomérulos (glomerulonefritis proliferativa focal) o, más raramente, glomerulonefritis con semilunas franca. La presencia de leucocitos en los capilares glomerulares es una característica variable. El ensanchamiento mesangial puede ser resultado de la proliferación celular, acumulación de matriz, depósitos inmunitarios o combinaciones de esas anomalías. La curación de la lesión proliferativa focal conduce a una esclerosis focal y segmentaria secundaria. El cuadro de inmunofluorescencia

característico es de **depósito mesangial de IgA** (fig. 20-19*B*), a menudo con C3 y properdina y cantidades menores de IgG o IgM. Normalmente, los componentes iniciales del complemento están ausentes. Con el microscopio electrónico se confirma la presencia de depósitos electrodensos, sobre todo, en el mesangio; los depósitos en las paredes capilares, si existen, suelen estar dispersos.

Características clínicas. La enfermedad afecta a personas de cualquier edad, pero los niños mayores y los adultos jóvenes son los más afectados. Muchos casos se presentan con hematuria macroscópica después de una infección de vías respiratorias o, con menor frecuencia, digestiva o de vías urinarias. El 30-40% de los casos solo presentan hematuria microscópica, con o sin proteinuria y el 5-10% desarrollan un síndrome nefrítico agudo, algunos, incluso, con glomerulonefritis rápidamente progresiva. La hematuria dura varios días y después remite, pero solo para reaparecer cada pocos meses. La evolución posterior es muy variable. En muchos casos, la función renal se mantiene durante décadas. Se produce la progresión lenta a insuficiencia renal crónica en el 15-40% de los casos en un período de 20 años. El inicio en una edad más avanzada y la presencia de proteinuria intensa o hipertensión y la extensión de la glomeruloesclerosis en la biopsia son las claves para detectar el aumento de riesgo de progresión. Es frecuente la reaparición de los depósitos de IgA en los riñones trasplantados. En el 15% de los casos con depósitos repetidos de IgA se observa la enfermedad clínica resultante, que sigue una evolución lentamente progresiva como la nefropatía IgA primaria.

Nefritis hereditaria

El término nefritis hereditaria se refiere a un grupo de nefropatías familiares heterogéneas asociadas a mutaciones en los genes del colágeno que se manifiestan principalmente con una lesión glomerular. Dos de ellas merecen un comentario: el *síndrome de Alport,* porque se conocen con detalle sus lesiones y defectos genéticos, y la *lesión de la membrana basal delgada,* la causa más frecuente de *hematuria familiar benigna.*

Síndrome de Alport

El síndrome de Alport, cuando se desarrolla en su plenitud, se manifiesta con hematuria con progresión a una insuficiencia renal crónica, acompañada por sordera de conducción y varios trastornos oculares, cataratas posteriores y distrofia corneal. La enfermedad se hereda como rasgo ligado al cromosoma X en el 85% de los casos. En la forma ligada al cromosoma X, los hombres expresan el síndrome completo, mientras que las mujeres heterocigóticas suele presentar hematuria. Alrededor del 90% de los hombres afectados evolucionan a una nefropatía terminal antes de los 40 años. También existen familias con herencia autosómica recesiva y autosómica dominante, en cuyo caso ambos sexos son igualmente susceptibles de presentar el síndrome florido.

Patogenia. Las manifestaciones de la enfermedad se deben a mutaciones en uno de los numerosos genes que codifican las subunidades del colágeno de tipo IV. Se han identificado más de 500 mutaciones que determinan un ensamblaje defectuoso del colágeno de tipo IV, crucial para el funcionamiento de la MBG, el cristalino y la cóclea. Como la MBG está constituida por redes de moléculas triméricas de colágeno de tipo IV compuestas por cadenas α_3, α_4 y α_5, las mutaciones que afectan a una cadena derivan en ensamblaje defectuoso de la red de colágeno. Dado que las cadenas de colágeno de tipo IV son codificadas en los autosomas (cromosomas 2 y 13) y en el cromosoma X, el patrón de herencia puede ser autosómico o ligado al cromosoma X. Se han identificado mutaciones de sentido erróneo y diversos tipos de sitios de empalme, inserciones y deleciones. Los análisis genéticos han demostrado que, en los pacientes con enfermedad ligada al cromosoma X, las grandes deleciones en la cadena α_5 del colágeno de tipo IV (COL4A5) se asocian a una nefropatía terminal a edad temprana.

MORFOLOGÍA

El síndrome de Alport plenamente desarrollado presenta signos característicos en el microscopio electrónico. La MBG muestra focos irregulares de engrosamiento que se alternan con atenuación (adelgazamiento), escisión y laminación pronunciada de la lámina densa, dando lugar a un aspecto claramente distintivo en red de mimbre (fig. 20-20). Se pueden ver alteraciones similares en las membranas basales tubulares.

La inmunohistoquímica puede ser útil en casos de lesiones ausentes o límites en la membrana basal, porque los anticuerpos frente a las cadenas α_3, α_4 y α_5 del colágeno no tiñen las membranas basales glomerulares y tubulares en la forma clásica ligada al cromosoma X. También se observa la ausencia de tinción de las cadenas α_5 en las muestras de biopsia cutánea en esos pacientes. A medida que la enfermedad evoluciona, se desarrolla una glomeruloesclerosis focal y segmentaria y otros cambios propios de la lesión renal progresiva, como esclerosis vascular, atrofia tubular y fibrosis intersticial.

Características clínicas. El signo de presentación más frecuente es la hematuria macro o microscópica, acompañada con frecuencia por cilindros hemáticos. La proteinuria puede desarrollarse más tarde y, raramente, aparece un síndrome nefrótico. Los síntomas se manifiestan entre los 5 y los 20 años de edad, y el inicio de la insuficiencia renal franca tiene lugar entre los 20 y los 50 años en los hombres. Los defectos auditivos pueden ser sutiles y requieren un estudio muy detenido.

Lesión de la membrana basal delgada (hematuria familiar benigna)

Se trata de una entidad hereditaria bastante frecuente que se manifiesta *clínicamente por hematuria familiar asintomática*

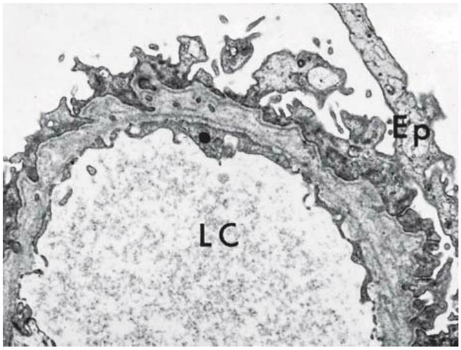


Figura 20-20 Nefritis hereditaria (síndrome de Alport). Microfotografía electrónica de los glomérulos con engrosamiento irregular de la membrana basal, laminación de la lámina densa y focos de rarefacción. Estos cambios pueden estar presentes en otras enfermedades, pero son más pronunciados y más dispersos en la nefritis hereditaria. Ep, epitelio; LC, luz capilar.

–normalmente se descubre en un análisis de orina rutinario– y *morfológicamente por el adelgazamiento difuso de la MBG* hasta anchuras de 150 a 225 nm (comparado con los 300-400 nm en los adultos sanos). Aunque también puede aparecer una proteinuria leve o moderada, la función renal es normal y el pronóstico es excelente. Se estima que la anomalía afecta al 1% de la población general.

El trastorno debe diferenciarse de la nefropatía IgA, otra causa frecuente de hematuria, y el síndrome de Alport ligado al cromosoma X. Al contrario de lo que sucede en el síndrome de Alport, faltan la pérdida de la audición, las anomalías oculares y los antecedentes familiares de insuficiencia renal.

La anomalía en la lesión de la membrana basal delgada también ha llevado a la detección de mutaciones en genes que codifican las cadenas α_3 o α_4 del colágeno de tipo IV. Generalmente, la enfermedad obedece a un patrón de herencia autosómico y la mayoría de los pacientes son heterocigotos para el gen defectuoso. El trastorno en los homocigotos es similar al síndrome de Alport autosómico recesivo. Los sujetos homocigóticos o heterocigóticos compuestos pueden progresar a insuficiencia renal. Por tanto, estas enfermedades ilustran el continuo de cambios que se producen como consecuencia de mutaciones en los genes del colágeno de tipo IV.

CONCEPTOS CLAVE

Anomalías glomerulares aisladas

- La **nefropatía IgA,** caracterizada por depósitos mesangiales de inmunocomplejos que contienen IgA, es la causa más frecuente de glomerulonefritis a escala mundial. Es desencadenante frecuente tanto de síndrome nefrítico como de hematuria aislada, a menudo de repetición. Suele afectar a niños y adultos jóvenes, y presentar evolución variable.
- El **síndrome de Alport,** una forma de **nefritis hereditaria,** es causado por mutaciones en los genes que codifican el colágeno de tipo IV de la MBG. Se manifiesta en forma de hematuria y proteinuria de progresión lenta y deterioro de la función renal. Los glomérulos aparecen normales al microscopio óptico hasta fases tardías de la enfermedad.
- La **lesión de la membrana basal delgada** presenta curso clínico benigno y es consecuencia de mutaciones en los genes que codifican el colágeno de tipo IV de la MBG; puede considerarse parte de un espectro de enfermedades que incluye la nefritis hereditaria.

Glomerulonefritis crónica

El término glomerulonefritis crónica alude a una glomerulopatía terminal ocasionada por varios tipos específicos de glomerulonefritis o que puede desarrollarse sin antecedentes de ninguna de las formas reconocidas de glomerulonefritis aguda. La glomerulonefritis postestreptocócica es un antecedente raro de la glomerulonefritis crónica, excepto en los adultos. Si sobreviven al episodio agudo, los pacientes con glomerulonefritis con semilunas normalmente evolucionan a una glomerulonefritis crónica. La nefropatía membranosa, la GNMP, la nefropatía IgA y la GEFS pueden evolucionar a insuficiencia renal crónica. **No obstante, en cualquier serie de sujetos con glomerulonefritis crónica surge misteriosamente un porcentaje variable de casos que no tienen ningún antecedente de glomerulonefritis aguda.** Estos casos deben representar el resultado final de formas relativamente asintomáticas de glomerulonefritis, conocidas o aún por conocer, que progresan a uremia. Posiblemente, la proporción de estos casos no explicados depende de la disponibilidad de biopsias renales obtenidas al comienzo de la enfermedad.

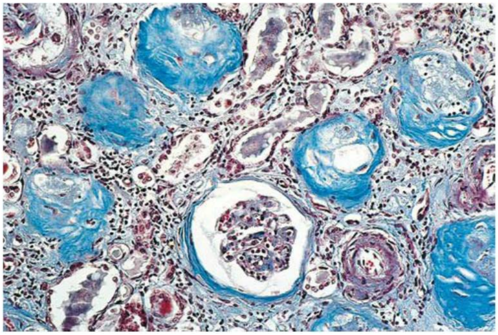


Figura 20-21 Glomerulonefritis crónica. La tinción con tricrómico de Masson muestra la sustitución completa de prácticamente todos los glomérulos por colágeno, que se tiñe de azul. (Por cortesía del Dr. M.A. Venkatachalam, Department of Pathology, University of Texas Health Sciences Center, San Antonio, Tex.)

MORFOLOGÍA

Los riñones muestran una reducción asimétrica del tamaño y superficies corticales con granulado difuso. En el corte, **la corteza está adelgazada** y se observa un incremento de la grasa peripélvica. La histología glomerular depende del estadio de la enfermedad. En los casos iniciales, los glomérulos aún pueden mostrar indicios de enfermedad primaria (p. ej., nefropatía membranosa o GNMP), pero finalmente se produce la **obliteración de los glomérulos,** que los transforma en masas eosinófilas acelulares que representan una combinación de proteínas plasmáticas, aumento de la matriz mesangial, material similar a la membrana basal y colágeno (fig. 20-21). Al ser la hipertensión un acompañante casi obligado de la glomerulonefritis crónica, **la esclerosis arterial y arteriolar puede ser evidente.** También puede verse una atrofia importante de los túbulos asociados, fibrosis intersticial irregular e infiltrado leucocítico mononuclear del intersticio.

Evolución clínica. En la mayoría de los casos, la glomerulonefritis crónica se desarrolla insidiosamente y evoluciona de forma lenta a insuficiencia renal o muerte por uremia durante un período de años o, posiblemente, décadas (v. comentario sobre insuficiencia renal crónica). No es infrecuente que los pacientes se presenten con molestias inespecíficas, como pérdida de apetito, anemia, vómitos o debilidad. En algunos casos, la nefropatía se sospecha al descubrir una proteinuria, hipertensión o azoemia en una exploración rutinaria. En otros, el trastorno renal subyacente se descubre al estudiar un edema. La mayoría de los pacientes tiene hipertensión y a veces el cuadro clínico dominante se relaciona con la enfermedad cerebral o cardiovascular. En todo caso, la enfermedad es implacablemente progresiva, si bien con velocidades variables. En los pacientes nefróticos, la pérdida de proteínas disminuye cuando los glomérulos van obliterándose y, en consecuencia, disminuye el FG, también se reduce la pérdida de proteínas en orina. Si los pacientes con glomerulonefritis crónica no reciben diálisis o si no reciben un trasplante renal, sucumbirán a su enfermedad.

Lesiones glomerulares asociadas a enfermedades sistémicas

Son muchas las enfermedades sistémicas de mecanismo inmunitario, metabólico o hereditario que se asocian a una lesión glomerular. En algunos casos (p. ej., LES y diabetes mellitus), la afectación glomerular es una manifestación clínica mayor. La mayoría de esas enfermedades se comentan en otros lugares de esta obra. A continuación, recordaremos brevemente algunas de ellas, y comentaremos solamente las que no se abordan en otras secciones.

Nefritis lúpica

Ya describimos los distintos tipos de nefritis lúpica en el capítulo 6. Como ya hemos comentado, el LES da lugar a una amplia variedad de lesiones y presentaciones clínicas renales. El cuadro clínico puede consistir en una hematuria repetida macro o microscópica, síndrome nefrítico, glomerulonefritis rápidamente progresiva, síndrome nefrótico, insuficiencia renal aguda y crónica e hipertensión.

Púrpura de Schönlein-Henoch

Este síndrome de la infancia consiste en lesiones cutáneas de tipo púrpura, dolor abdominal y hemorragia intestinal, y artralgias acompañadas de anomalías renales. Las lesiones cutáneas afectan de forma característica a las superficies extensoras de brazos y piernas y a las nalgas, con manifestaciones abdominales como dolor, vómitos y hemorragia intestinal. Las manifestaciones renales se presentan en un tercio de los pacientes y consisten en hematuria macro o microscópica, síndrome nefrítico y síndrome nefrótico o combinaciones de ellos. Un pequeño número de casos, principalmente adultos, desarrollan una forma rápidamente progresiva de glomerulonefritis con muchas semilunas. No es necesaria la presencia de todos los componentes del síndrome para el diagnóstico y algunos casos pueden presentar púrpura, dolor abdominal o anomalías urinarias como característica dominante. La enfermedad es más frecuente en niños de 3-8 años de edad, pero también se presenta en adultos, en los cuales las manifestaciones renales son más graves. Existe una base importante de atopia en un tercio de los casos y el cuadro suele debutar después de una infección de vías respiratorias altas. La IgA se deposita en el mesangio glomerular siguiendo una distribución similar a la de la nefropatía IgA, lo que ha llevado a plantear el concepto de que *la nefropatía IgA y la púrpura de Schönlein-Henoch son manifestaciones de la misma enfermedad.* Este hallazgo de depósitos de Ig y C3 en los glomérulos indica que los inmunocomplejos están implicados en la enfermedad.

MORFOLOGÍA

En el estudio histológico, las lesiones renales varían desde una proliferación mesangial focal leve a la proliferación mesangial o endocapilar difusa y hasta la glomerulonefritis con semilunas. Con independencia de las lesiones histológicas, la característica patognomónica con el microscopio de fluorescencia es el **depósito de IgA, a veces con IgG y C3, en la región mesangial,** a veces con depósitos que se extienden a las asas capilares. Las lesiones cutáneas consisten en hemorragias subepidérmicas y vasculitis necrosante, que afecta a los pequeños vasos de la dermis. En estos vasos también existen depósitos de IgA, IgG y C3. La vasculitis también se produce en otros órganos, como en el tubo digestivo, pero es rara en el riñón.

La evolución de la enfermedad es variable, pero las recaídas de la hematuria pueden persistir durante muchos años tras su inicio. La mayoría de los niños tienen un pronóstico excelente. Los pacientes con las lesiones más difusas, semilunas o síndrome nefrótico tienen un pronóstico algo peor.

Glomerulonefritis asociada a endocarditis bacteriana y otras infecciones sistémicas

Las lesiones glomerulares que se presentan en el curso de una endocarditis bacteriana u otras infecciones sistémicas, como las derivaciones auriculoventriculares infectadas, representan un tipo de nefritis por inmunocomplejos iniciada por complejos de antígeno bacteriano y anticuerpo. La hematuria y la proteinuria en grados variables definen clínicamente esta entidad, pero no es infrecuente encontrar una presentación nefrítica e incluso en casos raros puede verse una GNRP. Cuando aparecen, las lesiones histológicas reflejan ese cuadro clínico. Las características histológicas pueden variar desde una glomerulonefritis necrosante focal y segmentaria hasta una glomerulonefritis exudativa y proliferativa, difusa y más global, que puede presentar un patrón de GNMP. Las formas más graves presentan glomerulonefritis proliferativa difusa. Las lesiones son agudas (flujo de entrada de neutrófilos) o crónicas (patrón de GNMP desarrollado con cambios en la membrana basal); las formas rápidamente progresivas muestran un gran número de semilunas. La inmunofluorescencia y el microscopio electrónico muestran la presencia de depósitos inmunitarios glomerulares.

Nefropatía diabética

La diabetes mellitus es una causa importante de morbimortalidad renal y la nefropatía diabética es la causa principal de insuficiencia renal crónica en EE. UU. La nefropatía avanzada o terminal se presenta hasta en el 40% de los diabéticos insulinodependientes, ya sean de tipo 1 o 2.

Glomerulonefritis fibrilar

La *glomerulonefritis fibrilar* es una variante morfológica de la glomerulonefritis asociada a depósitos fibrilares característicos en el mesangio y paredes capilares glomerulares que se parecen superficialmente a las fibrillas de amiloide, pero que difieren ultraestructuralmente y no se tiñen con rojo Congo. Las lesiones glomerulares normalmente muestran patrones membranoproliferativos o mesangioproliferativos en el microscopio óptico. En el microscopio de inmunofluorescencia se aprecia el depósito selectivo de IgG policlonal, a menudo de la subclase IgG4, del factor C3 del complemento y de las cadenas ligeras Igκ e Igλ. Clínicamente, los pacientes desarrollan síndrome nefrótico, hematuria e insuficiencia renal progresiva. La enfermedad reaparece en los riñones trasplantados. Se desconoce la patogenia de ambas entidades.

Otras enfermedades sistémicas

El *síndrome de Goodpasture* (v. capítulo 15), la *polivasculitis microscópica* y la *granulomatosis con polivasculitis (antes llamada granulomatosis de Wegener)* (v. capítulo 11) se asocian habitualmente a lesiones glomerulares, como se describe al hablar de esas enfermedades. Baste decir que las lesiones glomerulares de estos tres procesos pueden ser histológicamente similares y que se caracterizan principalmente por focos de necrosis glomerular y formación de semilunas. En las formas iniciales o leves de afectación renal se aprecia una glomerulonefritis focal y segmentaria, a veces necrosante, y la mayoría de esos pacientes tendrá hematuria con una leve reducción del FG. En los casos más graves, que se pueden asociar a GNRP, se aprecia una mayor extensión de la necrosis, de los depósitos de fibrina y de la formación de semilunas epitelial (celulares), que se puede organizar y formar semilunas fibro-

celulares y fibrosas si la lesión glomerular evoluciona hacia una cicatrización segmentaria o global (esclerosis).

La *crioglobulinemia mixta esencial* es otro trastorno sistémico en el que los depósitos de crioglobulinas compuestos principalmente por complejos IgG-IgM inducen vasculitis cutánea, sinovitis y una glomerulonefritis proliferativa, normalmente una GNMP. La mayoría de los casos de crioglobulinemia mixta esencial se han asociado a la infección por el virus de la hepatitis C. Se asocia en particular a una glomerulonefritis, normalmente una GNMP de tipo I.

Las inmunoglobulinas secretadas por neoplasias de células plasmáticas también inducen lesiones glomerulares, como la amiloidosis.

Enfermedades tubulares e intersticiales

La mayoría de las formas de lesión tubular afectan también al intersticio. Por tanto, las enfermedades que afectan a ambos componentes se comentan de manera conjunta. Bajo este encabezamiento consideraremos dos grupos mayores de afectación: 1) la lesión tubular isquémica o tóxica, y 2) las reacciones inflamatorias de los túbulos y del intersticio *(nefritis tubulointersticial).*

Lesión/necrosis tubular aguda

La lesión tubular aguda (LTA) es una entidad clínico-patológica caracterizada clínicamente por insuficiencia renal aguda y, con frecuencia, pero no invariablemente, por evidencias morfológicas de lesión tubular, en forma de necrosis de las células epiteliales tubulares. Dado que la necrosis no es invariable, el término LTA se prefiere actualmente al antiguo de necrosis tubular aguda (NTA). Es la causa más frecuente de lesión renal aguda (insuficiencia renal aguda). La LTA puede ser causada por varios trastornos, entre los que cabe citar los siguientes:

- *Isquemia, debida a la reducción o interrupción del flujo sanguíneo,* ejemplos de los cuales son la afectación difusa de los vasos sanguíneos intrarrenales como en la polivasculitis microscópica, la hipertensión maligna, las microangiopatías y los procesos sistémicos asociados a trombosis (p. ej., síndrome hemolítico urémico [SHU], púrpura trombocitopénica trombótica [PTT] y coagulación intravascular diseminada [CID]) o a la reducción del volumen sanguíneo circulante eficaz, como sucede en el shock hipovolémico (v. capítulo 4).
- *Lesión tóxica directa de los túbulos por agentes endógenos* (p, ej., mioglobina, hemoglobina, cadenas ligeras monoclonales, bilis/bilirrubina) o *exógenos* (p. ej., fármacos, contrastes radiológicos, metales pesados, disolventes orgánicos).

La LTA es responsable del 50% de los casos de insuficiencia renal aguda en pacientes hospitalizados. Otras causas de insuficiencia renal aguda se comentan en otros apartados de este capítulo.

La LTA es una lesión renal reversible que se asocia a varias situaciones clínicas. En su mayoría, varían desde un traumatismo grave a la pancreatitis aguda y tienen en común un período de flujo sanguíneo inadecuado hacia los órganos periféricos, acompañado normalmente por hipotensión importante y shock. Este patrón de LTA se denomina *LTA isquémica.* El segundo patrón, denominado *LTA nefrotóxica,* se puede deber a muchos fármacos, como gentamicina, medios de contraste radiológico y tóxicos, incluidos los metales pesados (p. ej., mercurio) y disolventes orgánicos (p. ej., tetracloruro de carbono). También se aprecian combinaciones de LTA isquémica y nefrotóxica, por ejemplo, en el caso de transfusiones sanguíneas incompatibles y otras crisis hemolíticas que causan *hemoglobinuria* y lesiones musculoesqueléticas que causan *mioglobinuria.* Estas lesiones determinan la aparición de cilindros intratubulares de hemoglobina o mioglobina característicos, respectivamente. El contenido de hierro tóxico de esas moléculas de globina también contribuye a la LTA. Además de su frecuencia, la posible reversibilidad de la LTA aumenta su importancia clínica. El tratamiento apropiado significa la diferencia entre la recuperación y la muerte.

Patogenia. **Los episodios críticos de LTA tanto isquémica como nefrotóxica parecen deberse a: 1) la lesión tubular, y 2) a trastornos persistentes y graves del flujo sanguíneo** (fig. 20-22).

- *Lesión de la célula tubular:* las células epiteliales tubulares son particularmente sensibles a la isquemia y también son vulnerables a las toxinas. Hay varios factores que predisponen a la lesión tóxica en los túbulos, incluida una super-

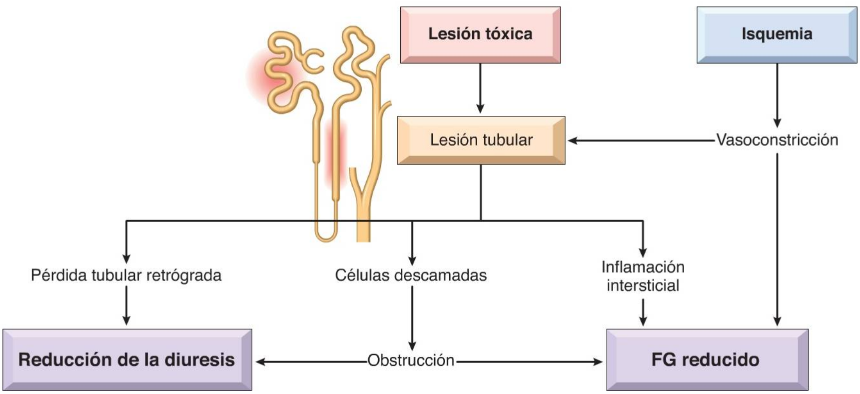


Figura 20-22 Secuencia propuesta para la lesión tubular aguda isquémica o tóxica.

ficie aumentada cargada para la reabsorción tubular, los sistemas de transporte activos para iones y ácidos orgánicos, una tasa metabólica elevada y el aumento de las necesidades de oxígeno para realizar esos transportes, y funciones de reabsorción y concentración de toxinas.

La isquemia causa numerosas alteraciones estructurales y funcionales en las células epiteliales, como se comenta en el capítulo 2. Un resultado precoz reversible de la isquemia es la *pérdida de la polaridad celular* debida a la redistribución de las proteínas de membrana (p. ej., enzima Na^+,K^+-ATPasa) desde la superficie basolateral a la superficie luminal de las células tubulares, lo que altera el transporte iónico anómalo a través de las células y *aumenta la liberación de sodio hacia los túbulos distales.* Este último paso provoca la vasoconstricción mediante la *retroalimentación tubuloglomerular*. Además, las células tubulares isquémicas expresan citocinas (como la proteína 1 quimiotaxina de los monocitos) y moléculas de adhesión (como la molécula 1 de adhesión intercelular), reclutando a los leucocitos que parecen participar en la lesión subsecuente. A su vez, las células lesionadas se desprenden de las membranas basales y causan la *obstrucción luminal*, aumentando la presión intratubular y disminuyen el FG. Además, el filtrado glomerular en la luz de los túbulos dañados se escapa de vuelta hacia el intersticio, produciendo edema intersticial y aumentando la presión intersticial y el daño del túbulo. Todos esos efectos, como se demuestra en la figura 20-22, contribuyen al descenso del FG.

- *Trastornos del flujo sanguíneo:* la lesión renal también se caracteriza por *alteraciones hemodinámicas* que reducen el FG. Entre ellas, la principal es la *vasoconstricción intrarrenal,* que reduce el flujo sanguíneo glomerular y el aporte de oxígeno hacia los túbulos funcionalmente importantes en la médula externa (rama ascendente gruesa y segmento recto del túbulo proximal). Se ha implicado la participación de varias vías vasoconstrictoras, como el sistema renina-angiotensina, estimuladas por el aumento del aporte distal de sodio (mediante la *retroalimentación tubuloglomerular*) y por la *lesión endotelial subletal,* lo que aumenta la liberación de la *endotelina* vasoconstrictora y disminuye la producción de los vasodilatadores *óxido nítrico* y *prostaciclina (prostaglandina I_2)*. También existen algunas evidencias del efecto directo de la isquemia o las toxinas en los glomérulos, lo que reduce el coeficiente de ultrafiltración glomerular, posiblemente debido a la contracción mesangial.

El carácter parcheado de la necrosis tubular y el mantenimiento de la integridad de la membrana basal en muchos segmentos permiten reparar con facilidad los focos necróticos y recuperar la función si se elimina la causa precipitante. Esta reparación depende de la capacidad de las células epiteliales que han sufrido una lesión reversible de proliferar y diferenciarse. La reepitelización está mediada por varios factores de crecimiento y citocinas producidas localmente por las propias células tubulares o por células inflamatorias situadas en las cercanías de los focos necróticos.

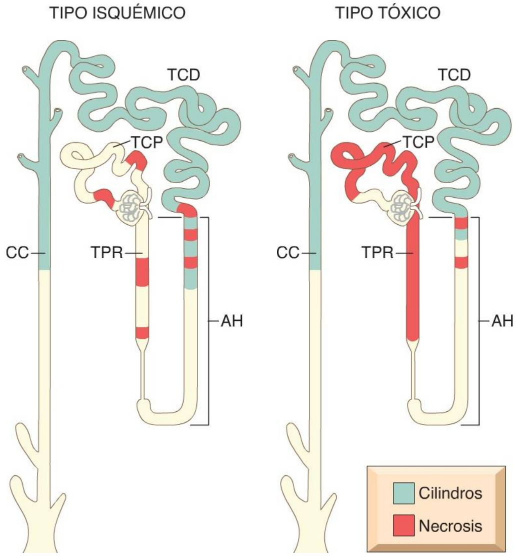


Figura 20-23 Patrones de daño tubular en la lesión renal aguda isquémica y tóxica. En el tipo isquémico, la necrosis tubular es parcheada, se afectan longitudes relativamente cortas de los túbulos, y los segmentos rectos de los túbulos proximales (TPR) y ramas ascendentes del asa de Henle (AH) son los más vulnerables. En la lesión tubular aguda tóxica se aprecia una necrosis extensa en los segmentos del túbulo contorneado proximal (TCP) con muchas toxinas (p. ej., mercurio), pero también hay necrosis del túbulo distal, en particular en el AH ascendente. En ambos tipos, las luces de los túbulos contorneados distales (TCD) y los conductos colectores (CC) contienen cilindros.

MORFOLOGÍA

La LTA isquémica se caracteriza por **necrosis epitelial tubular focal** en varios puntos a lo largo de la nefrona, con grandes zonas intactas entre ellas, a menudo acompañada por la rotura de las membranas basales (tubulorrexis) y **oclusión de las luces tubulares con cilindros** (figs. 20-23 y 20-24). Los distintos patrones de lesión tubular en las LTA isquémica y tóxica se muestran en la figura 20-23. La porción recta del túbulo proximal y la rama ascendente gruesa de la médula renal son especialmente vulnerables, pero las lesiones focales también pueden aparecer en el túbulo distal, a menudo junto con cilindros. Debemos señalar que la intensidad de los hallazgos morfológicos no siempre se correlaciona con la intensidad de las manifestaciones clínicas.

Es frecuente encontrar cilindros hialinos eosinófilos, así como cilindros granulares pigmentados, en particular en los túbulos distales y

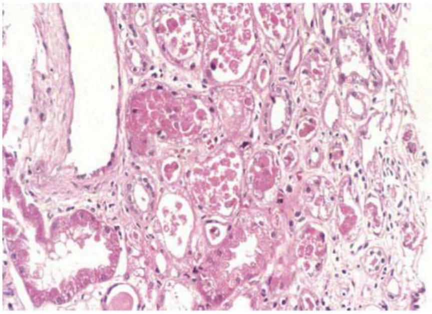


Figura 20-24 Lesión tubular aguda. Parte de las células epiteliales tubulares se ven necróticas y muchas se han desprendido (de sus membranas basales) y depositado en las luces tubulares, mientras que otras están tumefactas, vacuoladas y en regeneración. (Por cortesía de la Dra. Agnes Fogo, Vanderbilt University, Nashville, Tenn.)

los conductos colectores. Esos cilindros contienen principalmente la proteína de Tamm-Horsfall (una glucoproteína urinaria segregada normalmente por las células de la rama gruesa ascendente y los túbulos distales) junto con otras proteínas plasmáticas. Otros signos de LTA isquémica son el edema intersticial y las acumulaciones de leucocitos dentro de los vasos rectos dilatados. También hay evidencias de regeneración epitelial en forma de células epiteliales aplanadas con núcleos hipercromáticos y figuras mitóticas. A lo largo del tiempo, esta regeneración repuebla los túbulos de manera que no se aprecian indicios residuales de daños.

La LTA tóxica se manifiesta por una lesión tubular aguda, más evidente en los túbulos contorneados proximales. En el estudio histológico, la necrosis tubular puede ser inespecífica, pero también es muy evidente en caso de envenenamiento con algunos fármacos. Por ejemplo, en el caso del cloruro mercúrico, las células que han sufrido graves daños pueden contener grandes inclusiones acidófilas. Más tarde, esas células se vuelven necróticas y se descaman hacia la luz y pueden calcificarse. Por el contrario, el envenenamiento con tetracloruro de carbono se caracteriza por la acumulación de lípidos neutros en las células lesionadas; de nuevo, después de este cambio graso se produce necrosis. El etilenglicol produce balonamiento y degeneración hidrópica o vacuolar de los túbulos contorneados proximales. En estos casos de envenenamiento por etilenglicol, es frecuente encontrar cristales de oxalato cálcico en la luz tubular.

Evolución clínica. La evolución clínica de una LTA es muy variable, pero el caso clásico puede dividirse en *tres* estadios.

- La *fase de inicio,* que dura unas 36 h, está dominada por el episodio médico, quirúrgico u obstétrico desencadenante. El único signo de la afectación renal es un ligero descenso de la diuresis con aumento del BUN. En este momento, la oliguria solo podría explicarse por el descenso transitorio del flujo sanguíneo y del FG.
- La *fase de mantenimiento* se caracteriza por el descenso mantenido de la diuresis a entre 40 y 400 ml/día (oliguria), sobrecarga de sal y agua, aumento de BUN, hiperpotasemia, acidosis metabólica y otras manifestaciones de la uremia. Con el tratamiento apropiado, el paciente puede superar esta crisis de oliguria.
- La *fase de recuperación* se manifiesta por el incremento paulatino de la diuresis, que puede alcanzar los 3 l/día. Los túbulos aún están dañados, por lo que se pierden por la fuga de la orina grandes cantidades de agua, sodio y potasio. La *hipopotasemia se convierte en un problema clínico, en lugar de la hiperpotasemia.* Existe un incremento peculiar de la vulnerabilidad a la infección en este estadio. Finalmente se restaura la función renal y mejora la capacidad de concentración. Al mismo tiempo, los valores de BUN y creatinina comienzan a normalizarse. El deterioro funcional tubular persiste durante meses pero la mayoría de los pacientes que llegan a esta fase se recuperarán por completo al final.

El pronóstico de la LTA depende del tamaño y la duración de la lesión. Cabe esperar la recuperación en la LTA nefrotóxica, cuando la toxina no haya causado un daño grave en otros órganos como el hígado o el corazón. Con el tratamiento sintomático actual se recuperan el 95% de los casos que no sucumben a la causa precipitante. Por el contrario, la tasa de mortalidad puede superar el 50% en caso de un shock relacionado con sepsis, quemaduras extensas u otras causas de fracaso multiorgánico.

CONCEPTOS CLAVE

Lesión tubular aguda

- La lesión tubular aguda es la causa más común de lesión renal aguda y se atribuye a isquemia y/o a toxicidad por una sustancia endógena o exógena.
- La lesión de las células epiteliales tubulares y la hemodinámica intrarrenal alterada son los principales factores que contribuyen a la lesión tubular aguda.
- La magnitud y la duración de la lesión tubular aguda determinan el pronóstico clínico.

Nefritis tubulointersticial

Este grupo de nefropatías se caracteriza por lesiones inflamatorias de los túbulos y el intersticio, de inicio gradual y que se manifiestan principalmente por azoemia. Previamente hemos observado que la lesión tubulointersticial crónica es una consecuencia importante de la progresión de algunas enfermedades que afectan principalmente a los glomérulos (v. fig. 20-21). La *nefritis tubulointersticial secundaria* también aparece en varios trastornos vasculares, quísticos (nefropatía poliquística) y metabólicos (diabetes), en los cuales también puede contribuir al daño progresivo. A continuación se analizan las causas principales de lesión tubulointersticial (tabla 20-8). También pueden aparecer anomalías glomerulares y vasculares en estadios avanzados de esas enfermedades.

Tabla 20-8 Causas de nefritis tubulointersticial

Causas
Infecciones
Pielonefritis aguda bacteriana
Pielonefritis crónica (incluida la nefropatía por reflujo)
Otras infecciones (p. ej., virus o parásitos)
Toxinas
Fármacos
Nefritis intersticial aguda por hipersensibilidad
Analgésicos
Metales pesados
Plomo, cadmio
Enfermedades metabólicas
Nefropatía por uratos
Nefrocalcinosis (nefropatía hipercalcémica)
Nefropatía aguda por fosfatos
Nefropatía hipopotasémica
Nefropatía por oxalato
Factores físicos
Obstrucción crónica de las vías urinarias
Neoplasias
Mieloma múltiple (nefropatía por cilindros de cadenas ligeras)
Reacciones inmunitarias
Rechazo del trasplante
Síndrome de Sjögren
Sarcoidosis
Vasculopatías
Misceláneas
Nefropatía de los Balcanes
Complejo nefronoptisis-enfermedad quística medular
Nefritis intersticial «idiopática»

La nefritis tubulointersticial puede ser aguda o crónica. La *nefritis tubulointersticial aguda* tiene un inicio clínico rápido y se caracteriza histológicamente por edema intersticial, a menudo acompañado por infiltrado leucocítico en el intersticio y los túbulos y por una necrosis tubular. En la *nefritis intersticial crónica* se produce un infiltrado predominantemente leucocítico mononuclear, fibrosis intersticial prominente y atrofia tubular diseminada. Las características morfológicas que son útiles para distinguir la nefritis tubulointersticial aguda de la crónica son el edema y, cuando aparecen, los eosinófilos y neutrófilos en la forma aguda, mientras que la fibrosis y la atrofia tubular caracterizan la forma crónica.

Esas afecciones se distinguen clínicamente de las glomerulopatías por los siguientes marcadores característicos:

- La ausencia del síndrome nefrítico o nefrótico.
- La presencia de defectos en la función tubular. Estos últimos pueden ser sutiles e incluyen el deterioro de la capacidad de concentrar orina, como se demuestra clínicamente por poliuria o nicturia, pérdida de sal, disminución de la capacidad de excretar ácidos (acidosis metabólica) y defectos aislados de la reabsorción o secreción tubulares. No obstante, las formas avanzadas pueden ser difíciles de distinguir en la clínica de otras causas de insuficiencia renal.

Las enfermedades específicas que se mencionan en la tabla 20-8 se comentan en otros capítulos de este libro. En esta sección nos centraremos principalmente en la pielonefritis y en las enfermedades intersticiales inducidas por fármacos.

Pielonefritis e infección de las vías urinarias

La pielonefritis es una de las enfermedades renales más comunes, y se define como inflamación que afecta a los túbulos, el intersticio y la pelvis renal. Se presenta en dos formas. La *pielonefritis aguda* se suele deber a una infección bacteriana y se asocia a la infección de vías urinarias. La *pielonefritis crónica* es un trastorno más complejo. La infección bacteriana tiene una función dominante, pero hay otros factores (reflujo vesicoureteral u obstrucción) que predisponen a episodios repetidos de pielonefritis.

La pielonefritis es una complicación grave de las *infecciones de las vías urinarias* que afectan a la vejiga (cistitis) o a los riñones y sistemas colectores (pielonefritis), o a ambos. La infección bacteriana de vías urinarias bajas puede ser asintomática (bacteriuria asintomática) y, con frecuencia, permanece localizada en la vejiga sin desarrollarse una infección renal. No obstante, la infección de vías urinarias bajas se puede diseminar hacia el riñón.

Etiología y patogenia. **Más del 85% de los casos de infección de vías urinarias están producidos por bacilos gramnegativos, que son habitantes normales del tubo digestivo.** En la mayoría de las infecciones urinarias, los organismos infectantes derivan de la propia flora fecal del paciente. El germen más frecuente con diferencia es *Escherichia coli,* seguido por *Proteus, Klebsiella* y *Enterobacter.* Asimismo, *Streptococcus faecalis,* también de origen entérico, estafilococos y prácticamente cualquier otro agente bacteriano y micótico pueden causar infección de vías urinarias bajas y renal. Los organismos micobacterianos y micóticos inducen inflamación granulomatosa, caseificante o no caseificante, respectivamente. En las personas inmunocomprometidas, en particular con órganos trasplantados, los virus como *poliomavirus*, citomegalovirus y adenovirus también pueden causar infección renal.

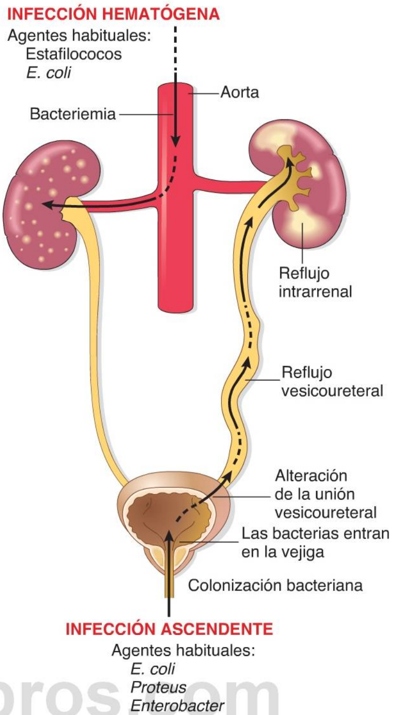


Figura 20-25 Representación esquemática de las vías de infección renal. La infección hematógena es consecuencia de la diseminación bacteriémica. Más frecuente es la infección ascendente, que es consecuencia de una combinación de infección en la vejiga urinaria, reflujo vesicoureteral y reflujo intrarrenal.

Hay dos vías por las cuales las bacterias pueden llegar a los riñones: 1) a través del torrente sanguíneo (infección hematógena), y 2) desde las vías urinarias bajas (infección ascendente) (fig. 20-25). La vía hematógena es menos frecuente y es consecuencia de la siembra hacia los riñones de bacterias desde focos a distancia en el curso de una septicemia o infecciones localizadas, como la endocarditis infecciosa. La infección hematógena es más probable en presencia de obstrucción ureteral, en pacientes debilitados. Normalmente, en pacientes que reciben tratamiento inmunodepresor, están implicados microorganismos no entéricos, como estafilococos y determinados hongos y virus.

La infección ascendente es la causa más frecuente de pielonefritis clínica. La vejiga humana normal y la orina que contiene son estériles. Por tanto, deben producirse varios acontecimientos para que se produzca la infección renal:

- El primer paso de la infección ascendente es la *colonización de la uretra distal y del introito vaginal* (en las mujeres) por bacterias coliformes. Esta colonización depende de la capacidad de la bacteria de adherirse a las células epiteliales de la mucosa uretral. Esta adherencia bacteriana, que se comenta en el capítulo 8, implica la participación de moléculas adhesivas (adhesinas) en las fimbrias P *(pili)* de las bacterias, que interaccionan con los receptores en la superficie de las células uroteliales. Existen unas adhesinas específicas (p. ej., las codificadas por el gen de los *pili* asociados

a la pielonefritis *[pap]*) asociadas a la infección. Además, algunos tipos de fimbrias favorecen el tropismo renal, la persistencia de la infección o el aumento de la respuesta inflamatoria.
- *Desde la uretra a la vejiga,* los microorganismos consiguen entrar durante un sondaje uretral u otra instrumentación. En particular, el sondaje a largo plazo comporta un riesgo de infección. En ausencia de instrumentación, *las infecciones urinarias son mucho más frecuentes en las mujeres,* de lo cual se ha responsabilizado a su uretra más corta y a la ausencia de las propiedades antibacterianas encontradas en el líquido prostático, a los cambios hormonales que afectan a la adherencia de las bacteria a la mucosa y al traumatismo que sufre la uretra durante las relaciones sexuales, o a una combinación de todos esos factores.

Los mecanismos a través de los cuales los microbios se desplazan *de la vejiga a los riñones* se describen a continuación.

- *Obstrucción de vías urinarias y estasis de orina.* Los microorganismos introducidos en la vejiga se eliminan normalmente a través de la micción continuada y los mecanismos antibacterianos. No obstante, la obstrucción en el tracto de salida o una disfunción vesical dan lugar al vaciamiento incompleto y orina residual. En presencia de estasis, las bacterias introducidas en la vejiga pueden multiplicarse libremente. Por tanto, la infección de vías urinarias es frecuente en pacientes con obstrucción de las vías urinarias bajas, como puede suceder con la hipertrofia prostática benigna, tumores o cálculos o con disfunción de la vejiga neurógena causada por diabetes o lesión de la médula espinal.
- *Reflujo vesicoureteral.* Si bien la obstrucción es un factor predisponente importante en la infección ascendente, es la *incompetencia de la válvula vesicoureteral* la que permite a las bacterias ascender por el uréter hacia la pelvis renal. La inserción ureteral normal en la vejiga constituye una válvula unidireccional que impide el flujo retrógrado de la orina cuando aumenta la presión intravesical, como durante la micción. El orificio vesicoureteral incompetente permite el reflujo de la orina desde la vejiga hacia los uréteres *(reflujo vesicoureteral)* (fig. 20-26). En la mayoría de los casos, el reflujo se debe a la ausencia congénita o acortamiento de la porción intravesical del uréter, de forma que este no se comprime durante la micción. Además, puede ser adquirido por infección de la vejiga. Se ha propuesto que las propias bacterias o la inflamación asociada a ellas puedan acentuar el reflujo vesicoureteral, en particular en niños. Se calcula que afecta al 1-2% de niños por lo demás sanos. El *reflujo vesicoureteral adquirido* en los adultos puede ser consecuencia de la atonía persistente de la vejiga por una lesión de la médula espinal. El efecto del reflujo vesicoureteral es similar al de una obstrucción porque queda orina residual en las vías urinarias después de la micción, lo que favorece el crecimiento bacteriano.
- *Reflujo intrarrenal.* El reflujo vesicoureteral también supone un mecanismo sencillo por el cual la orina infectada de la vejiga puede impulsarse ascendiendo hasta la pelvis renal y la zona profunda del parénquima renal a través de los conductos abiertos en las puntas de las papilas (reflujo intrarrenal). El reflujo intrarrenal es más frecuente en los polos superior e inferior del riñón, donde las papilas tienden a mostrar unas puntas aplanadas o cóncavas en lugar de la punta convexa presente en las zonas medias del riñón (y que representan la mayoría de los libros de texto). El reflujo puede demostrarse radiológicamente mediante la cistouretrografía miccional, en el que la vejiga se llena con un medio de contraste radiopaco y se obtienen imágenes durante la micción. El reflujo vesicoureteral puede demostrarse mediante este método en el 30% de los lactantes y niños con infección de las vías urinarias (v. fig. 20-26).



Figura 20-26 Reflujo vesicoureteral demostrado en una cistouretrografía miccional. El colorante inyectado en la vejiga refluye hacia los uréteres dilatados, rellenando la pelvis y los cálices.

En ausencia de reflujo vesicoureteral, la infección se mantiene localizada en la vejiga. Por tanto, la mayoría de los sujetos con colonización bacteriana repetida o persistente de las vías urinarias padecen cistitis y uretritis *(infección de vías urinarias bajas)* en lugar de pielonefritis.

Pielonefritis aguda

La pielonefritis aguda es una inflamación supurativa del riñón causada por una infección bacteriana, y a veces vírica (p. ej., poliomavirus), que puede alcanzar el riñón por diseminación hematógena o, más habitualmente, a través de los uréteres, en asociación con reflujo vesicoureteral.

MORFOLOGÍA

Las características que definen la pielonefritis aguda son **la inflamación supurativa intersticial parcheada, los agregados intratubulares de neutrófilos, la tubulitis neutrófila y la necrosis tubular.** La supuración se produce como abscesos focales delimitados o zonas grandes en forma de cuña y pueden estar afectados uno o ambos riñones (fig. 20-27).

En los primeros estadios, el infiltrado neutrófilo se limita a los túbulos. Las luces tubulares sirven como conducto para la extensión de la infección y, pronto, la infección se expande al intersticio y produce abscesos, con destrucción de los túbulos implicados (fig. 20-28). Es característico que los glomérulos sean relativamente resistentes a la infección, pero, en última instancia, la afectación extensa destruye los

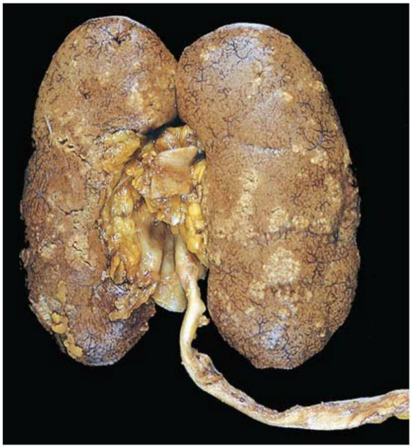


Figura 20-27 Pielonefritis aguda. La superficie cortical muestra zonas blancas grisáceas de inflamación y formación de abscesos.

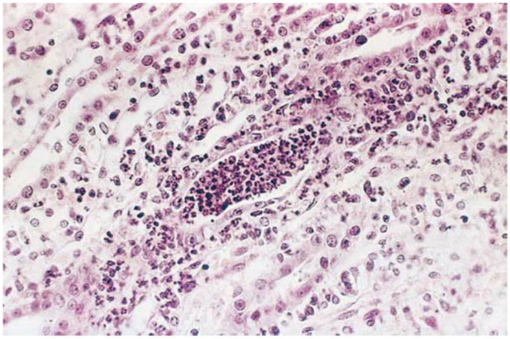


Figura 20-28 Pielonefritis aguda caracterizada por un exudado neutrófilo agudo dentro de los túbulos e inflamación intersticial.

glomérulos y la pielonefritis micótica (p. ej., por *Candida*) los afecta, produciendo una inflamación intersticial granulomatosa.

Pueden desarrollarse tres complicaciones de la pielonefritis aguda.

- La **necrosis papilar** se describe principalmente en diabéticos, en la drepanocitosis y en sujetos con obstrucción de vías urinarias. La necrosis papilar es normalmente bilateral, pero puede ser unilateral. Puede afectar a una o a todas las pirámides del riñón afectado. Al corte, las puntas o los dos tercios distales de las pirámides muestran áreas de necrosis blanca grisácea o amarilla (fig. 20-29). En el microscopio, el tejido necrótico muestra necrosis coagulativa isquémica característica con conservación de los esbozos de los túbulos. La respuesta leucocítica se limita a los límites entre el tejido conservado y destruido.
- La **pionefrosis** se observa cuando la obstrucción es total o casi completa, en particular cuando es alta en las vías urinarias. El exudado supurativo no puede drenarse y, por tanto, la pelvis renal, los cálices y el uréter se llenan de pus.
- El **absceso perinéfrico** es una extensión de una inflamación supurada a través de la cápsula renal en el tejido perinéfrico.

Después de la fase aguda de la pielonefritis, la lesión cicatriza y el infiltrado neutrófilo es reemplazado por otro compuesto predominantemente por macrófagos, células plasmáticas y linfocitos. Los focos inflamatorios se reemplazan finalmente con cicatrices irregulares que se pueden ver en la superficie cortical como depresiones fibrosas. En el estudio con el microscopio estas cicatrices se caracterizan por atrofia tubular, fibrosis intersticial e infiltrado linfocítico en un patrón característico en sierra dentada parcheado, con parénquima conservado interpuesto. **La cicatriz de la pielonefritis casi siempre se asocia a inflamación, fibrosis y deformación del cáliz y de la pelvis subyacentes,** lo que refleja la función de la infección ascendente y el reflujo vesicoureteral en la patogenia de la enfermedad.

Características clínicas. Con frecuencia, la pielonefritis aguda se asocia a los siguientes problemas predisponentes:

- *Obstrucción de vías urinarias,* congénita o adquirida.
- *Instrumentación* de las vías urinarias, principalmente un sondaje.
- *Reflujo vesicoureteral.*
- *Embarazo.* Entre el 4 y el 6% de las mujeres gestantes desarrollan bacteriuria en algún momento durante el embarazo, y el 20-40% de ellas finalmente tendrán una infección urinaria sintomática si no recibe tratamiento.

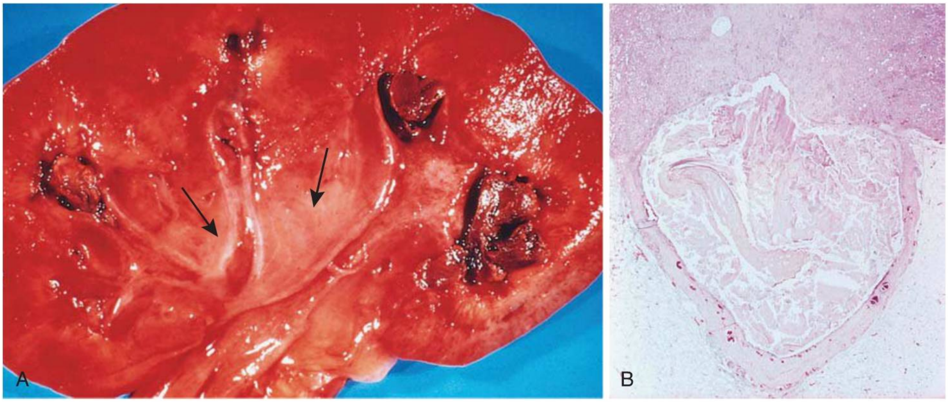


Figura 20-29 Necrosis papilar. Áreas de necrosis de color gris claro que afectan a las papilas *(flechas).*

- *Sexo y edad.* Después del primer año de vida (cuando las anomalías congénitas en los hombres se hacen evidentes) y hasta los 40 años de edad, las infecciones son mucho más frecuentes en las mujeres. Al aumentar la edad, la incidencia aumenta en los hombres como consecuencia de la hipertrofia prostática y la instrumentación.
- *Lesiones renales preexistentes,* que causan cicatrización intrarrenal y obstrucción.
- *Diabetes mellitus,* en la cual el aumento de la susceptibilidad a la infección, la disfunción de la vejiga neurógena y la mayor frecuencia de instrumentaciones son factores predisponentes.
- *Inmunodepresión e inmunodeficiencia.*

La pielonefritis aguda suele presentarse con dolor de inicio súbito en el ángulo costovertebral y evidencias sistémicas de infección, como fiebre y malestar. Normalmente, hay signos de irritación vesical y uretral, como disuria, polaquiuria y tenesmo. La orina contiene muchos leucocitos (piuria) procedentes del infiltrado inflamatorio, pero la piuria no permite diferenciar entre infección de vías urinarias altas y bajas. El hallazgo de *cilindros* leucocíticos, normalmente ricos en neutrófilos (cilindros de pus), indica la afectación renal porque los cilindros se forman solo en los túbulos. El diagnóstico de infección se establece mediante el cultivo cuantitativo de la orina.

La pielonefritis aguda no complicada sigue un curso benigno y los síntomas desaparecen pocos días después de comenzar el tratamiento antibiótico apropiado. No obstante, las bacterias pueden persistir en la orina o puede reaparecer la infección por nuevos tipos serológicos de *E. coli* u otros microorganismos. Esta bacteriuria desaparece o puede persistir, a veces durante años. La pielonefritis aguda puede ser más grave en presencia de una obstrucción urinaria no aliviada, diabetes mellitus o inmunodeficiencia, con episodios recurrentes o septicémicos. La superposición de una *necrosis papilar* provoca insuficiencia renal aguda.

Un patógeno vírico emergente que causa pielonefritis en los aloinjertos de riñón es el *poliomavirus.* La infección latente con poliomavirus está muy extendida en la población general y la inmunodepresión del receptor del aloinjerto provoca la reactivación de la infección latente y el desarrollo de una nefropatía con el fracaso consecuente del aloinjerto hasta en el 5% de los receptores de un trasplante renal. Esta forma de pielonefritis, que ahora se denomina nefropatía por poliomavirus, se caracteriza por la infección del núcleo de la célula epitelial tubular, que provoca el aumento de tamaño del núcleo y la aparición de inclusiones intranucleares visibles con el microscopio óptico (efecto vírico citopático). Las inclusiones están formadas por viriones organizados en un entramado de tipo cristalino cuando se ve en el microscopio electrónico (fig. 20-30). Invariablemente se observa una respuesta inflamatoria intersticial. El tratamiento consiste en reducir la dosis de inmunodepresores.

Pielonefritis crónica y nefropatía por reflujo

La pielonefritis crónica es un trastorno en el que la inflamación tubulointersticial crónica y la cicatrización afectan a los cálices y a la pelvis (fig. 20-31). Aunque varias enfermedades producen alteraciones tubulointersticiales crónicas (v. tabla 20-8), solo la pielonefritis crónica y la nefropatía por analgésicos afectan a los cálices, haciendo de la afectación pielocalicial un dato importante para el diagnóstico. La pielonefritis crónica en una época fue responsable del 10-20% de los pacientes en las unidades de trasplante renal o diálisis, hasta que se pudieron reconocer mejor los trastornos predisponentes, como el reflujo. Este cuadro sigue siendo una causa importante de destrucción renal en niños con malformaciones importantes de vías urinarias bajas.

La pielonefritis crónica se divide en dos formas:

- *Nefropatía por reflujo.* Esta es, con diferencia, la forma más frecuente de cicatrización por pielonefritis crónica. La nefropatía por reflujo se produce en la primera infancia como consecuencia de la superposición de una infección urinaria en un reflujo vesicoureteral congénito y reflujo intrarrenal. El reflujo puede ser unilateral o bilateral, de forma que el daño renal resultante puede causar cicatrización y atrofia de un riñón o afectar a ambos, provocando una insuficiencia renal. El reflujo vesicoureteral puede causar lesiones renales en ausencia de infección (reflujo estéril), pero solo cuando la obstrucción es grave.

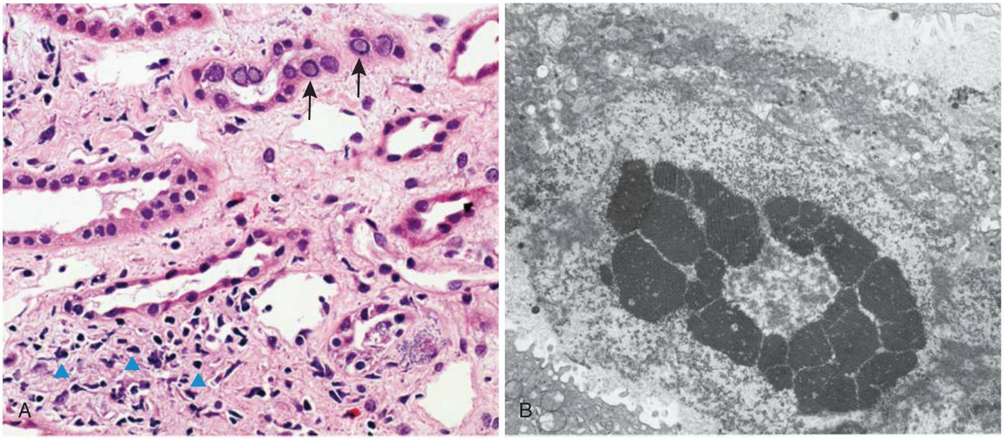


Figura 20-30 Nefropatía por poliomavirus. **A.** El riñón muestra un aumento de tamaño de las células epiteliales tubulares con inclusiones nucleares *(flechas)* e inflamación intersticial *(puntas de flecha)*. **B.** Las inclusiones víricas intranucleares se ven con el microscopio electrónico. (Por cortesía de la Dra. Jean Olson, Department of Pathology, University of California San Francisco, San Francisco, Calif.)

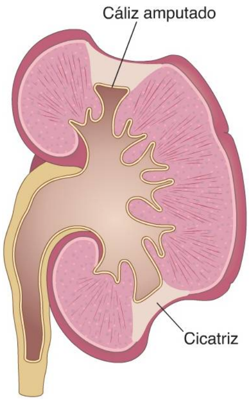


Figura 20-31 Cicatrices gruesas típicas de la pielonefritis crónica asociada al reflujo vesicoureteral. Las cicatrices se localizan en las zonas polares y se acompañan de la amputación de los cálices subyacentes.

- *Pielonefritis crónica obstructiva.* Ya se ha comentado que la obstrucción predispone al riñón a desarrollar infecciones. Las infecciones repetidas superpuestas a lesiones obstructivas difusas o localizadas ocasionan brotes repetidos de inflamación y cicatrización en el riñón, con pielonefritis crónica. En esta situación, los efectos de la obstrucción contribuyen a la atrofia parenquimatosa. De hecho, a veces es difícil distinguir los efectos de la infección bacteriana de los meramente obstructivos. La enfermedad puede ser bilateral, como en el caso de válvulas uretrales posteriores, provocando insuficiencia renal a menos que la anomalía se corrija o sea unilateral, como sucede en presencia de cálculos y de anomalías obstructivas unilaterales del uréter.

MORFOLOGÍA

Los cambios característicos de la pielonefritis crónica se pueden ver en el estudio macroscópico (fig. 20-32*A;* v. fig. 20-31). Los riñones muestran cicatrices irregulares. Si la afectación es bilateral, será asimétrica, lo que contrasta con la glomerulonefritis crónica, en la que ambos riñones presentan una cicatrización difusa y simétrica. Las principales características de la pielonefritis crónica son las **cicatrices corticomedulares groseras y definidas, que recubren los cálices dilatados, cortados o deformados con aplanamiento de las papilas** (v. fig. 20-33*B*). Las cicatrices son una o varias, y la mayoría se encuentra en los polos superior e inferior, lo que concuerda con la frecuencia del reflujo en esas localizaciones.

Los cambios microscópicos afectan predominantemente a los túbulos y al intersticio. Los túbulos muestran atrofia en algunas áreas e hipertrofia o dilatación en otras. Los túbulos dilatados con epitelio aplanado pueden estar llenos de cilindros que parecen coloides tiroideos (tiroidización). Hay grados variables de inflamación intersticial crónica y fibrosis en la corteza y la médula. Los vasos arciformes e interlobulillares muestran una esclerosis obliterante de la íntima en las zonas cicatriciales, y en presencia de hipertensión puede verse una arterioloesclerosis hialina en todo el riñón. Es frecuente ver fibrosis alrededor del epitelio calicial, así como un importante infiltrado inflamatorio crónico. Los glomérulos pueden aparecer normales, excepto en varios cambios isquémicos, como fibrosis periglomerular, obliteración fibrosa y cambios secundarios relacionados con la hipertensión. Los sujetos con pielonefritis crónica y nefropatía por reflujo que desarrollan proteinuria en estadios avanzados muestran una glomeruloesclerosis focal y segmentaria secundaria, que se describe más adelante.

La **pielonefritis xantogranulomatosa** es una forma relativamente rara de pielonefritis crónica que se caracteriza por la acumulación de macrófagos espumosos entremezclados con células plasmáticas, linfocitos, leucocitos polimorfonucleares y células gigantes ocasionales. Asociada a las infecciones por *Proteus* y la obstrucción, las lesiones producen a veces nódulos grandes de color amarillento o naranja que macroscópicamente se pueden confundir con un carcinoma de células renales.

Características clínicas. La pielonefritis obstructiva crónica puede ser de inicio silente o manifestarse con un cuadro clínico de pielonefritis aguda recurrente, como dolor de espalda, fiebre, piuria y bacteriuria. Estos pacientes reciben asistencia médica en fases relativamente tardías de la evolución de su enfermedad por el inicio gradual de insuficiencia renal e hipertensión. La nefropatía por reflujo se descubre en niños cuando se estudia una hipertensión. La pérdida de la función tubular –en particular de la capacidad de concentración– provoca poliuria y nicturia. Los estudios radiológicos muestran una contracción asimétrica de los riñones con características cicatrices gruesas, embotamiento y deformidad del sistema calicial. Puede haber una bacteriuria sintomática, pero a menudo está ausente en los estadios avanzados.

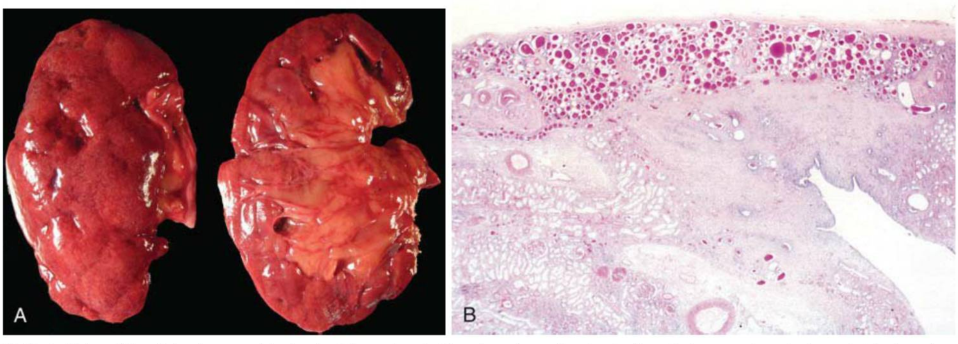


Figura 20-32 **A.** Pielonefritis crónica. La superficie *(izquierda)* muestra cicatrices irregulares. En el corte *(derecha)* se muestran atrofia y pérdida de varias papilas. **B.** Imagen con baja ampliación que muestra la cicatriz corticomedular con un cáliz subyacente deformado y dilatado. Obsérvese la tiroidización de los túbulos en la corteza.

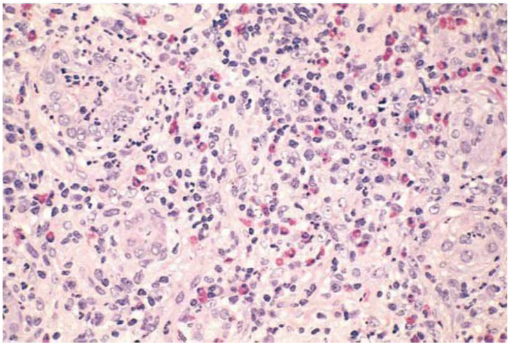


Figura 20-33 Nefritis intersticial medicamentosa con infiltrado prominente por eosinófilos y mononucleares. (Por cortesía del Dr. H. Rennke, Brigham and Women's Hospital, Boston, Mass.)

Aunque la proteinuria es habitualmente leve, algunos sujetos con cicatrices por pielonefritis desarrollan una *glomeruloesclerosis focal y segmentaria secundaria* con proteinuria significativa, incluso en el rango nefrótico, varios años después de que se haya producido la cicatrización y, a menudo, en ausencia de infección continuada o reflujo vesicoureteral persistente. La aparición de proteinuria y glomeruloesclerosis focal y segmentaria es un signo de mal pronóstico, que puede evolucionar a insuficiencia renal terminal. Como ya hemos comentado, la glomeruloesclerosis se puede atribuir a las alteraciones glomerulares adaptativas secundarias a la pérdida de la masa renal causada por la cicatrización de la pielonefritis (nefropatía por ablación renal).

CONCEPTOS CLAVE

Pielonefritis

- La pielonefritis, tanto aguda como crónica, es causada por una infección a través de las vías ascendente (más común) o hematógena. Las lesiones obstructivas de las vías urinarias son factores predisponentes importantes.
- Las bacterias son los agentes infecciosos más habituales en la pielonefritis aguda, inductoras de una respuesta inflamatoria neutrófila importante. La inflamación intersticial granulomatosa es característica de las infecciones micóticas o micobacterianas.
- La pielonefritis crónica se registra cuando hay anomalías anatómicas que dan lugar a reflujo u obstrucción del flujo de salida de la orina. Episodios múltiples de esta lesión dan lugar a cicatrización irregular del riñón, habitualmente más manifiesta en los polos superior o inferior, en los que el reflujo es más común.

Nefritis tubulointersticial inducida por fármacos y toxinas

La nefritis inducida por fármacos y toxinas es la segunda causa más habitual de lesión renal aguda (después de la pielonefritis). Las toxinas y fármacos pueden lesionar los riñones al menos de tres formas: 1) pueden desencadenar una reacción intersticial inmunitaria, por ejemplo en la nefritis aguda por hipersensibilidad inducida por fármacos como la meticilina; 2) pueden causar una lesión de los túbulos, ya descrita anteriormente, y 3) pueden causar una lesión subclínica, pero acumulativa, de los túbulos que tarda varios años en evolucionar a una insuficiencia renal crónica. Este último tipo de daño es especialmente preocupante, porque puede ser irreconocible hasta que se ha producido un daño renal irreversible.

Nefritis aguda intersticial medicamentosa

Descrita por primera vez después de la administración de sulfonamidas, la nefritis tubulointersticial aguda es más frecuente con las penicilinas sintéticas (meticilina o ampicilina), otros antibióticos (rifampicina), diuréticos (tiacidas), AINE y otros fármacos (alopurinol, cimetidina). La nefritis tubulointersticial crónica causada por analgésicos que contienen fenacetina, llamada *nefropatía por analgésicos,* tiene una importancia fundamentalmente histórica, ya que su incidencia ha disminuido de modo sustancial tras la retirada o la limitación de la fenacetina en la mayoría de los países.

La enfermedad comienza 15 días (intervalo: 2-40) después de la exposición al fármaco y se caracteriza por *fiebre*, *eosinofilia* (que puede ser transitoria), *exantema* en el 25% de los casos y *anomalías renales.* Estas últimas adoptan la forma de hematuria, proteinuria leve y leucocituria (a menudo con eosinófilos). En el 50% de los casos se observan concentraciones crecientes de creatinina sérica o insuficiencia renal aguda con oliguria, en particular en los pacientes mayores.

Patogenia. Muchas de las características de la enfermedad sugieren un mecanismo inmunitario idiosincrático que no está relacionado con la dosis. Las evidencias clínicas de hipersensibilidad se refieren al período de latencia, a la eosinofilia y al exantema, al hecho de que el inicio de la nefropatía no dependa de la dosis y a la reaparición de manifestaciones clínicas y patológicas después de la reexposición al mismo fármaco o tras una reacción cruzada con otro fármaco relacionado químicamente. En algunos casos, las concentraciones séricas de IgE están aumentadas y en las lesiones se detectan células plasmáticas cargadas de IgE y basófilos, lo que indica que la patogenia puede implicar una *reacción de hipersensibilidad tardía mediada por IgE (tipo I)* (v. capítulo 6). En otros casos, la reacción mononuclear o granulomatosa, junto con los resultados positivos de las pruebas cutáneas frente a los haptenos medicamentosos, indica una reacción de hipersensibilidad diferida mediada por linfocitos T (tipo IV).

La secuencia más probable de sucesos es que los fármacos actúen como haptenos que se unen covalentemente a alguno de los componentes de la membrana plasmática o extracelulares de las células tubulares. Estos antígenos propios modificados se convierten entonces en inmunógenos. La lesión resultante se debe a las IgE o a las reacciones inmunitarias celulares frente a las células tubulares o sus membranas basales.

MORFOLOGÍA

En el estudio histológico, el intersticio muestra **edema** variable pero, con frecuencia, pronunciado **e infiltrados de células mononucleadas,** principalmente linfocitos y macrófagos. Pueden aparecer eosinófilos y neutrófilos (fig. 20-33), a menudo en cúmulos numerosos, y a veces se encuentran pequeñas cantidades de células plasmáticas y mastocitos. La inflamación puede ser más manifiesta en la médula, donde, a menudo, se concentra el agente causal. En el caso de algunos fármacos (p. ej., meticilina, tiacidas) pueden verse granulomas intersticiales no necrosantes. La tubulitis, el infiltrado de los túbulos por linfocitos, es frecuente. Hay grados variables de necrosis y regeneración tubular. Los glomérulos son normales, excepto en algunos casos causados por AINE, en los que la enfermedad con cambios

mínimos y el síndrome nefrótico se desarrollan conjuntamente (v. más adelante). En la nefropatía por analgésicos, las papilas muestran diversas fases de necrosis, calcificación, fragmentación y esfacelación.

Características clínicas. Es importante reconocer la nefritis intersticial aguda porque la retirada del fármaco agresor consigue la recuperación, aunque puede tardar varios meses y en ocasiones el daño es irreversible. También es importante recordar que, si bien los fármacos son una causa identificable de nefritis intersticial aguda, en muchos pacientes afectados (aproximadamente 30-40%) no se puede identificar el fármaco o mecanismo agresor.

En ocasiones, las papilas necróticas son excretadas y pueden producir una hematuria macroscópica o un cólico renal por obstrucción ureteral. La necrosis papilar no es específica de la nefropatía por analgésicos, sino que también se produce en la diabetes mellitus, así como en la obstrucción de vías urinarias, la drepanocitosis o el rasgo falciforme (descritos más adelante) y, focalmente, en la tuberculosis renal. En todos los casos es causada por la isquemia derivada de la compresión o la obstrucción de los pequeños vasos sanguíneos de la médula. Dicha obstrucción puede deberse a edema intersticial (como en las reacciones inflamatorias y la obstrucción de vías urinarias) o a enfermedad microvascular (como en la diabetes). La tabla 20-9 enumera las principales características de la necrosis papilar en estos trastornos. Un pequeño porcentaje de pacientes con nefropatía por analgésicos desarrolla un *carcinoma urotelial de la pelvis renal.*

Nefropatía asociada a AINE

Los AINE, unos de los fármacos más utilizados, generan varias formas de lesión renal. Aunque estas complicaciones son infrecuentes, hay que tenerlas en mente porque los AINE se administran con frecuencia a pacientes que tienen otras causas posibles de nefropatía. Muchos AINE son inhibidores no selectivos de la ciclooxigenasa y sus efectos adversos renales están relacionados con su capacidad para inhibir la síntesis de prostaglandinas dependiente de la ciclooxigenasa. Los inhibidores selectivos de la COX-2, a la vez que respetan el tubo digestivo, afectan a los riñones porque la COX-2 se expresa en los riñones en el ser humano. Los síndromes renales relacionados con los AINE son:

- *Insuficiencia renal aguda,* debida a una reducción de la síntesis de prostaglandinas vasodilatadoras e isquemia resultante. Es particularmente probable en el marco de otras enfermedades renales o de afecciones que causen una depleción de volumen.
- *Nefritis intersticial aguda por hipersensibilidad,* que da lugar a insuficiencia renal, como ya hemos comentado.
- *Nefritis intersticial aguda y enfermedad con cambios mínimos.* Esta curiosa asociación de dos problemas renales distintos –uno que conduce a insuficiencia renal y otro a síndrome nefrótico– indica una reacción de hipersensibilidad que afecta al intersticio y posiblemente a los glomérulos, pero también es coherente con la lesión de los podocitos mediada por las citocinas liberadas en el marco del proceso inflamatorio.
- La *nefropatía membranosa* con síndrome nefrótico es una asociación recientemente descrita, también de patogenia incierta.

CONCEPTOS CLAVE

Nefritis tubulointersticial inducida por fármacos y toxinas

- La nefritis tubulointersticial inducida por fármacos es la segunda causa más común de lesión renal aguda.
- La inflamación intersticial manifiesta con lesión tubular asociada, que puede ir o no acompañada de inflamación por eosinófilos o granulomatosa, puede ser inducida prácticamente por cualquier fármaco.
- Los AINE inducen una nefritis tubulointersticial y/o una lesión glomerular, por ejemplo una enfermedad con cambios mínimos o una nefropatía membranosa.

Otras enfermedades tubulointersticiales

Nefropatía por uratos

Se pueden presentar tres tipos de nefropatía en personas con problemas hiperuricémicos:

- La *nefropatía aguda por ácido úrico* se debe a la precipitación de los cristales de ácido úrico en los túbulos renales, principalmente en los túbulos colectores, lo que provoca la obstrucción de las nefronas y el desarrollo de insuficiencia renal aguda. Este tipo es particularmente probable en sujetos con leucemias o linfomas que reciben quimioterapia (síndrome de lisis tumoral). Los fármacos matan las células tumorales y se produce ácido úrico liberado por la degradación de los ácidos nucleicos. La precipitación del ácido úrico se favorece por el pH ácido en los conductos colectores.
- La *nefropatía crónica por uratos o* nefropatía gotosa se presenta en pacientes con formas prolongadas de hiperuricemia. Los cristales de urato monosódico se depositan en el medio ácido de los túbulos distales y los conductos colectores, así como en el intersticio, y forman cristales aciculares birrefringentes diferenciados, en las luces tubulares o en los intersticios (fig. 20-34). Los depósitos de urato generan una respuesta mononuclear que contiene células gigantes de cuerpo extraño. La lesión se denomina *tofo* (v. capítulo 26). La obstrucción tubular por los uratos causa la atrofia y cicatrización corticales. Clínicamente, la nefropatía por uratos es una enfermedad sutil asociada a defec-

Tabla 20-9 Causas de necrosis papilar

	Diabetes mellitus	Nefropatía por analgésicos	Enfermedad falciforme	Obstrucción
Relación hombres:mujeres	1:3	1:5	1:1	9:1
Evolución en el tiempo	10 años	7 años de abuso	Variable	Variable
Infección	80%	25%	±	90%
Calcificaciones	Raras	Frecuentes	Raras	Frecuentes
Número de papilas afectadas	Varias; todas en el mismo estadio	Casi todas; en diferentes estadios de necrosis	Pocas	Variable

Datos tomados de Seshan S et al. (eds): Classification and Atlas of Tubulointerstitial and Vascular Diseases. Baltimore, Williams & Wilkins, 1999.

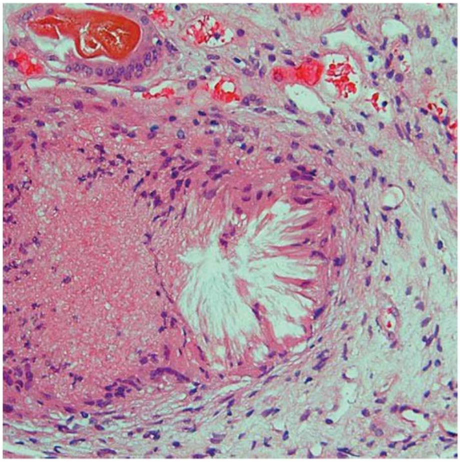


Figura 20-34 La inflamación granulomatosa y la fibrosis perfilan los finos cristales de urato en la médula.

tos tubulares que pueden evolucionar lentamente. Algunos sujetos con gota que desarrollan una nefropatía crónica tienen historia de aumento de la exposición a plomo.
- *Nefrolitiasis:* se aprecian piedras de ácido úrico en el 22% de los sujetos con gota y en el 42% de los que tienen hiperuricemia secundaria (v. más adelante el comentario sobre cálculos renales).

Hipercalcemia y nefrocalcinosis

Los trastornos asociados a una hipercalcemia, como hiperparatiroidismo, mieloma múltiple, intoxicación por vitamina D, cáncer metastásico o ingesta excesiva de calcio (síndrome de leche y alcalinos), inducen la formación de cálculos y depósitos de calcio en el riñón (nefrocalcinosis). En determinadas circunstancias, los grados extensos de calcinosis provocan una enfermedad tubulointersticial crónica e insuficiencia renal.

El defecto funcional más precoz es la incapacidad para concentrar la orina. También pueden verse otros defectos tubulares, como la acidosis tubular y la nefritis con pérdida de sales. Al aumentar el daño se desarrolla una insuficiencia renal lentamente progresiva que, en casos aislados se debe a nefrocalcinosis, pero muchos de estos pacientes también tienen cálculos de calcio y pielonefritis secundaria.

Nefropatía aguda por fosfatos

En pacientes que consumen dosis altas de ciertas soluciones orales de fosfatos como preparación para la colonoscopia se ven acumulaciones extensas de cristales de fosfato cálcico en los túbulos. Estos pacientes no presentan hipercalcemia, pero el exceso de la carga de fosfatos, quizá complicado por la deshidratación, provoca una importante precipitación de fosfato cálcico que se manifiesta típicamente con una insuficiencia renal varias semanas después de la exposición. Los pacientes con lesión aguda y reversible recuperan parcialmente su función renal.

Nefropatía por cilindros de cadenas ligeras («riñón del mieloma»)

Los tumores malignos no renales, en particular los de origen hematopoyético, afectan a los riñones de varias formas (tabla 20-10). Las implicaciones más frecuentes son tubulointersticiales, causadas por las complicaciones del propio tumor (hipercalcemia, obstrucción de uréteres) o por el tratamiento (radioterapia, hiperuricemia, quimioterapia, trasplante de células hematopoyéticas, infecciones en pacientes inmunodeprimidos). Nos limitaremos a comentar las lesiones tubulointersticiales de pacientes con *mieloma múltiple.*

La insuficiencia renal manifiesta se presenta en la mitad de los casos de mieloma múltiple y trastornos linfoplasmocíticos relacionados. Hay varios factores que contribuyen al daño renal:

- *Proteinuria de Bence Jones y nefropatía por cilindros.* La causa principal de la disfunción renal se debe a la proteinuria de Bence Jones (cadenas ligeras) y se correlaciona con el grado de proteinuria. Dos mecanismos podrían explicar la toxicidad renal de las proteínas de Bence Jones. En primer lugar, algunas cadenas ligeras Ig son directamente tóxicas para las células epiteliales, aparentemente por sus propiedades fisicoquímicas intrínsecas. En segundo lugar, las proteínas de Bence Jones se combinan con una glucoproteína urinaria (proteína de Tamm-Horsfall) en condiciones ácidas para formar cilindros tubulares grandes histológicamente diferenciados que obstruyen la luz tubular e inducen una reacción inflamatoria característica (nefropatía por cilindros de cadenas ligeras).
- *Amiloidosis* de tipo AL, formada por las cadenas ligeras libres (normalmente, de tipo λ), que se presentan en el 6-24% de los sujetos con mieloma.
- *Enfermedad por depósito de cadenas ligeras.* En algunos casos, las cadenas ligeras (normalmente de tipo κ) se depositan en las MBG y el mesangio en formas no fibrilares, causando una glomerulopatía (que se describe antes), y en las membranas basales tubulares, lo que causa una nefritis tubulointersticial.
- La *hipercalcemia* e *hiperuricemia* son frecuentes en estos pacientes.

MORFOLOGÍA

Los cambios tubulointersticiales de la nefropatía por cilindros de cadenas ligeras son característicos. Los cilindros tubulares de Bence Jones aparecen como masas amorfas rosas o azules, a veces laminadas concéntricamente y a menudo fracturadas, que llenan y distienden las luces tubulares. Algunos cilindros están rodeados por células gigantes multinucleadas que derivan de los macrófagos

Tabla 20-10 Nefropatías relacionadas con neoplasias no renales

Invasión tumoral directa o metastásica del parénquima renal
Uréteres (obstrucción)
Arteria (hipertensión renovascular)
Hipercalcemia
Hiperuricemia
Amiloidosis (AL, de cadenas ligeras)
Excreción de proteínas anómalas (mieloma múltiple)
Glomerulopatías
Nefropatía membranosa, secundaria (carcinomas)
Enfermedad con cambios mínimos (enfermedad de Hodgkin)
Glomerulonefritis membranoproliferativa (leucemias y linfomas)
Enfermedad por depósito de inmunoglobulina monoclonal o de cadenas ligeras (mieloma múltiple)
Efectos de la radioterapia, de la quimioterapia, del trasplante de células hematopoyéticas o de una infección secundaria

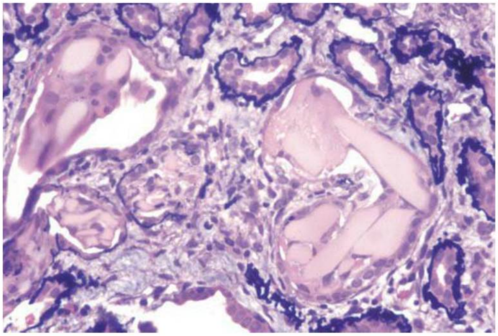


Figura 20-35 Nefropatía por cilindros de cadenas ligeras. Obsérvense los cilindros angulados y tubulares, rodeados por macrófagos, incluso células multinucleadas.

activados (fig. 20-35). El tejido intersticial adyacente muestra normalmente una respuesta inflamatoria y fibrosis. En ocasiones, los cilindros rompen los túbulos en el intersticio, provocando una reacción inflamatoria granulomatosa. También puede haber amiloidosis, enfermedad por depósito de cadenas ligeras, nefrocalcinosis e infección.

Características clínicas. Clínicamente, las manifestaciones renales son de varios tipos. En la forma más frecuente, la *nefropatía crónica* se desarrolla insidiosamente y evoluciona lentamente durante un período de varios meses o años. Otra forma es más brusca y se manifiesta con una *nefropatía aguda* con oliguria. Los factores precipitantes incluyen deshidratación, hipercalcemia, infección aguda y tratamiento con antibióticos nefrotóxicos. La *proteinuria de Bence Jones* se presenta en el 70% de los casos de mieloma múltiple; la presencia de una proteinuria significativa de cadenas no ligeras (p. ej., albuminuria) sugiere una amiloidosis AL o una enfermedad por depósito de cadenas ligeras.

Nefropatía por cilindros biliares

El síndrome hepatorrenal alude al deterioro de la función renal en pacientes con una hepatopatía aguda o crónica con insuficiencia hepática avanzada. En este contexto, las concentraciones de bilirrubina sérica pueden estar significativamente elevadas, en especial en los pacientes con ictericia, por la formación de cilindros biliares (en lo que también se conoce como nefrosis colémica) en los segmentos de la nefrona distal. Los cilindros se extienden, a veces, a los túbulos proximales, generando efectos tóxicos directos sobre las células epiteliales tubulares y obstrucción de la nefrona afectada. Este mecanismo de lesión es análogo al de los pacientes que presentan proteínas de mieloma y cilindros de mioglobina. Los cilindros biliares tubulares pueden variar de coloración amarillo-verdosa a rosada y contienen grados variables de células descamadas o residuos celulares. La reversibilidad de la lesión renal depende de la gravedad y duración de la lesión hepática.

Vasculopatías

Casi todas las nefropatías afectan a los vasos sanguíneos renales de forma secundaria. Las vasculopatías sistémicas, al igual que varias formas de vasculitis, también afectan a los vasos renales y sus efectos en el riñón son clínicamente importantes. La hipertensión, como comentamos en el capítulo 11, está estrechamente relacionada con el riñón, porque la nefropatía puede ser tanto la causa como la consecuencia del incremento de la presión arterial. En este capítulo comentaremos la nefroesclerosis y la estenosis de la arteria renal, las lesiones asociadas a la hipertensión y diversas lesiones que afectan principalmente a los vasos más pequeños del riñón.

Nefroesclerosis

***Nefroesclerosis* es el término utilizado para la patología renal asociada a la esclerosis de las arteriolas y pequeñas arterias renales, estrechamente asociada a hipertensión, que puede ser tanto causa como consecuencia de la nefroesclerosis.** Los vasos afectados presentan paredes engrosadas, con la consiguiente estenosis de su luz, cambios que dan lugar a isquemia parenquimatosa focal. La isquemia induce glomeruloesclerosis y lesión tubulointersticial crónica, y produce reducción en la masa renal funcional. En la autopsia, la nefroesclerosis se asocia a una avanzada edad, es más frecuente en sujetos de raza negra que en los de raza blanca y puede verse en ausencia de hipertensión. No obstante, la hipertensión y la diabetes mellitus aumentan la incidencia y gravedad de las lesiones.

Patogenia. Hay dos procesos que participan en las lesiones arteriales:

- El engrosamiento de la media y la íntima, en respuesta a los cambios hemodinámicos, el envejecimiento, los defectos genéticos o sus combinaciones.
- Hialinización de las paredes arteriolares, causado en parte por la extravasación de las proteínas plasmáticas a través del endotelio lesionado y en parte por el aumento del depósito de la matriz de la membrana basal.

MORFOLOGÍA

Los riñones son normales o de tamaño moderadamente reducido, con un peso medio entre 110 y 130 g. Las superficies corticales muestran una granularidad fina y homogénea que se parece al cuero áspero (fig. 20-36). La pérdida de masa se debe principalmente a la **cicatrización y pérdida de volumen corticales.**

En el estudio histológico se aprecia el estrechamiento de la luz de arteriolas y pequeñas arterias causado por el engrosamiento y la hialinización de las paredes **(arterioloesclerosis hialina)** (fig. 20-37). Coincidiendo con las granulaciones superficiales finas podemos ver las cicatrices subcapsulares microscópicas con glomérulos escleróticos y pérdida tubular, alternando con un parénquima mejor conservado. Además, las arterias interlobulillares y arciformes muestran hipertrofia de la media, replicación de la lámina elástica interna y aumento de tejido miofibroblástico en la íntima, que estrechan aún más la luz. Este cambio, que se denomina hiperplasia fibroelástica, acompaña a menudo a la arterioloesclerosis hialina y aumenta con la edad y la presencia de hipertensión.

De acuerdo con el estrechamiento vascular, se observa una atrofia isquémica parcheada, que consiste en: 1) focos de **atrofia tubular y fibrosis intersticial,** y 2) diversas **alteraciones glomerulares.** Entre estas últimas se produce el colapso de la MBG, depósito de colágeno dentro del espacio de Bowman, fibrosis periglomerular y esclerosis total de los glomérulos. Cuando los cambios isquémicos son pronunciados y afectan a zonas extensas del parénquima pueden aparecer infartos en forma de cuña o cicatrices regionales con alteraciones histológicas como las que se ven en la lesión por ablación renal, comentada anteriormente.



Figura 20-36 Imagen ampliada del aspecto macroscópico de la superficie cortical en la nefroesclerosis benigna que muestra la granularidad fina similar y correosa de la superficie.

Características clínicas. Es infrecuente que la nefroesclerosis no complicada cause insuficiencia renal o uremia. Sin embargo, hay tres grupos de pacientes hipertensos con nefroesclerosis que tienen un mayor riesgo de desarrollar insuficiencia renal: las personas de ascendencia africana; sujetos con elevaciones importantes de la presión arterial, y personas con una segunda enfermedad subyacente, especialmente, diabetes. En esos grupos, la insuficiencia renal puede sobrevenir después de una hipertensión prolongada pero una insuficiencia renal rápida es consecuencia del desarrollo de una hipertensión maligna o de una fase acelerada de la hipertensión, que se comentan a continuación.

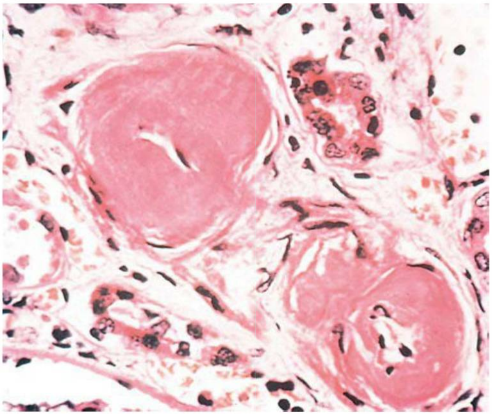


Figura 20-37 Arterioloesclerosis hialina. Imagen a gran aumento de dos arteriolas con depósito hialino, importante engrosamiento de las paredes y luz estenosada. (Por cortesía del Dr. M.A. Venkatachalam, Department of Pathology, University of Texas Health Sciences Center, San Antonio, Tex.)

Nefroesclerosis maligna

La nefroesclerosis maligna es un trastorno vasculorrenal asociado a la hipertensión maligna o a la fase acelerada de la hipertensión. Puede aparecer en sujetos previamente normotensos, pero a menudo se superpone a una hipertensión esencial preexistente, a formas secundarias de hipertensión o a una nefropatía crónica subyacente, en particular glomerulonefritis o nefropatía por reflujo. También es una causa frecuente de insuficiencia renal en sujetos con esclerosis sistémica. La hipertensión maligna es relativamente infrecuente, apareciendo en el 1-5% de todas las personas que sufren hipertensión. En su forma pura, normalmente afecta a sujetos más jóvenes y es más frecuente en hombres y en sujetos de raza negra.

***Patogenia*. La lesión fundamental en la nefroesclerosis maligna es de tipo vascular.** El origen parece ser alguna forma de daño vascular en los riñones, que podría ser consecuencia de diversos trastornos, como la hipertensión de larga duración, arteritis o coagulopatía, sola o combinada. El episodio inicial lesiona el endotelio y origina un aumento de la permeabilidad de los pequeños vasos al fibrinógeno y otras proteínas plasmáticas, muerte focal de las células de la pared vascular y depósito de plaquetas. Todo ello provoca aparición de *necrosis fibrinoide* en las arteriolas y pequeñas arterias, con activación de plaquetas y factores de coagulación generadora de trombosis intravascular. Los factores mitógenos derivados de las plaquetas (p. ej., PDGF), del plasma y de otras células causan la hiperplasia del músculo liso de los vasos, causando la arterioloesclerosis hiperplásica típica de la hipertensión maligna, con la reducción consiguiente del calibre luminal. Los riñones desarrollan una isquemia intensa. Con la afectación intensa de las arteriolas aferentes renales el sistema renina-angiotensina recibe un estímulo potente. De hecho, **los pacientes con hipertensión maligna tienen una elevación muy importante de la renina plasmática.** De esta forma se establece un ciclo autoperpetuante en el que la angiotensina II causa la vasoconstricción intrarrenal y la isquemia renal consiguiente perpetúa la secreción de renina.

MORFOLOGÍA

El tamaño del riñón depende de la duración e intensidad de la enfermedad hipertensiva. Pueden aparecer pequeñas **hemorragias petequiales** puntiformes en la superficie cortical por la rotura de arteriolas o capilares glomerulares, dando al riñón un aspecto peculiar en «picaduras de pulga».

Dos alteraciones histológicas caracterizan a los vasos sanguíneos en la hipertensión maligna (fig. 20-38):

- **Necrosis fibrinoide de las arteriolas.** En esta forma de necrosis, se pierde el detalle citológico y la pared vascular adquiere un aspecto eosinófilo borroso debido al depósito de fibrina. La inflamación es inexistente o mínima. A veces, los glomérulos se vuelven necróticos y aparecen infiltrados por neutrófilos y los capilares glomerulares pueden trombosarse.
- En las arterias y las arteriolas interlobulillares, existe un engrosamiento de la íntima causado por la proliferación de las células del músculo liso alargadas y dispuestas concéntricamente, junto a las capas finas concéntricas de colágeno y a la acumulación del material de tinción clara que parece representar acumulaciones de proteoglucanos y proteínas plasmáticas. Esta alteración se ha denominado **en capas de cebolla** por su aspecto concéntrico. La

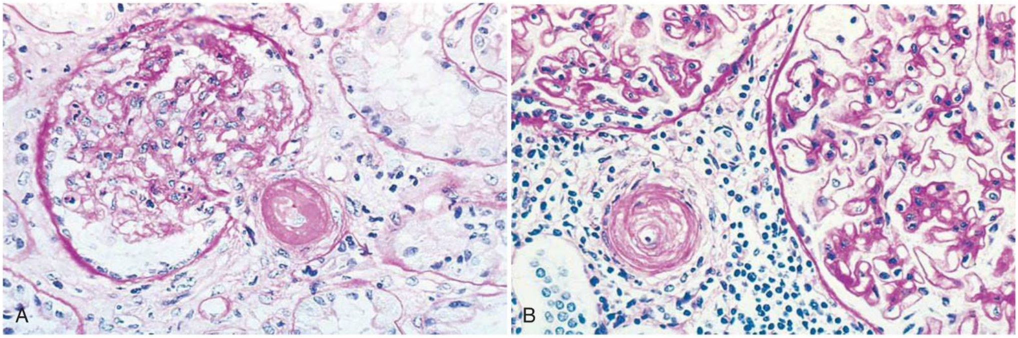


Figura 20-38 Fase acelerada de la hipertensión. **A.** Necrosis fibrinoide de la arteriola aferente (tinción de PAS). **B.** Arteriolitis hiperplásica (lesión en capas de cebolla). (Por cortesía del Dr. H. Rennke, Brigham and Women's Hospital, Boston, Mass.)

lesión, que también se denomina **arteriolitis hiperplásica,** se correlaciona con la insuficiencia renal. Puede haber una trombosis intraluminal superpuesta. Las lesiones arteriolares y arteriales condicionan un estrechamiento considerable de todas las luces vasculares, atrofia isquémica y, en ocasiones, infarto distal a los vasos anómalos.

Características clínicas. El síndrome florido de la hipertensión maligna se caracteriza por una presión sistólica mayor de 200 mmHg y una presión diastólica mayor de 120 mmHg, papiledema, hemorragias retinianas, encefalopatía, anomalías cardiovasculares e insuficiencia renal. Más a menudo, los primeros síntomas están relacionados con el aumento de la presión intracraneal e incluyen cefalea, náuseas, vómitos y deterioro visual, en particular escotomas o manchas en el campo de visión. A veces se producen «crisis hipertensivas», caracterizadas por pérdida de conciencia o incluso convulsiones. Al comienzo puede haber solo una proteinuria significativa y hematuria macro- y microscópica, aunque pronto se desarrolla una insuficiencia hepática. El síndrome constituye una urgencia médica, que requiere tratamiento antihipertensivo agresivo y rápido que evite la lesión renal irreversible. Antes del desarrollo de los fármacos antihipertensivos actuales, la hipertensión maligna se asociaba a una tasa de mortalidad del 50% en los primeros 3 meses de aparición, cifra que ascendía hasta el 90% en el plazo de 1 año. Sin embargo, en estos momentos el 75% de los pacientes sobreviven 5 años y el 50% sobreviven y recuperan por completo la función renal presente antes de la crisis.

CONCEPTOS CLAVE

Nefroesclerosis

- La nefroesclerosis, habitualmente asociada a hipertensión, se define como la presencia de grados variables de glomeruloesclerosis, fibrosis intersticial y atrofia tubular, arterioesclerosis y arterioloesclerosis.
- La reducción luminal de la vasculatura renal (arterias y arteriolas) contribuye a la glomeruloesclerosis (tanto global como segmentaria), que puede, después, causar fibrosis intersticial y atrofia tubular.
- La nefroesclerosis maligna se asocia a hipertensión maligna. Las lesiones renales se manifiestan en forma de necrosis fibrinoide de las arteriolas y de arterioloesclerosis hiperplásica. Esta afecta a las arterias y arteriolas interlobulillares y se caracteriza por proliferación de células musculares lisas de la pared arterial, dispuestas concéntricamente.

Estenosis de la arteria renal

La estenosis unilateral de la arteria renal es responsable del 2-5% de los casos de hipertensión, y es importante reconocerla porque es potencialmente curable con tratamiento quirúrgico. Además, en los estudios sobre la estenosis de la arteria renal, tanto experimentales como en humanos, se han obtenido datos importantes sobre los mecanismos renales de la hipertensión.

Patogenia. **La hipertensión secundaria a estenosis de la arteria renal está inducida por un aumento de la producción de renina por parte del riñón isquémico.** En los experimentos clásicos de Goldblatt et al. se demostraba que la constricción de una arteria renal en perros da lugar a hipertensión y que la magnitud del efecto es proporcional a la intensidad del estrechamiento. La elevación de la presión arterial se debe, al menos inicialmente, a la estimulación de la secreción de renina por las células del aparato yuxtaglomerular y la consecuente producción del vasoconstrictor angiotensina II. Una gran proporción de sujetos con hipertensión renovascular tiene concentraciones elevadas de renina y casi todos los casos muestran una reducción de la presión arterial cuando reciben fármacos que bloquean la angiotensina II. No obstante, otros factores contribuyen al mantenimiento de la hipertensión renovascular después de que se inicia el sistema renina-angiotensina, incluida la *retención de sodio.*

MORFOLOGÍA

La causa más frecuente de estenosis de la arteria renal (70% de los casos) es la oclusión por una placa ateromatosa del origen de la arteria renal. Esta lesión se produce con mayor frecuencia en hombres y su incidencia aumenta con la edad y en presencia de diabetes mellitus. La placa tiene una estructura concéntrica y es frecuente la presencia de un trombo superpuesto.

La segunda causa más frecuente de estenosis es la **displasia fibromuscular** de la arteria renal. Se trata de una entidad heterogénea de lesiones que se caracterizan por un engrosamiento fibroso o fibromuscular y que pueden afectar a la íntima, la media o la adventicia de

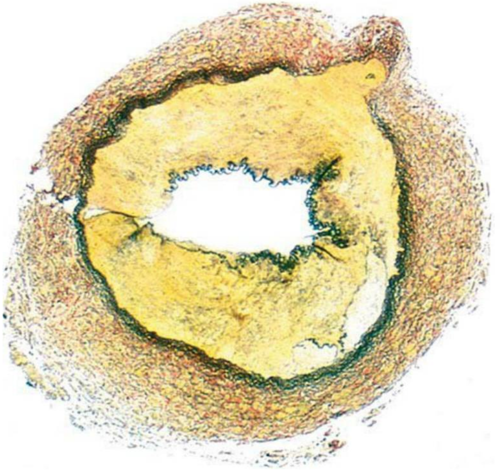


Figura 20-39 Displasia fibromuscular de la arteria renal, lesión en la media (tinción para tejido elástico). La media muestra un importante engrosamiento fibroso y la luz está estenosada. (Por cortesía del Dr. Seymour Rosen, Beth Israel Hospital, Boston, Mass.)

la arteria (fig. 20-39). Las estenosis, en su conjunto, son más frecuentes en mujeres y tienden a aparecer en grupos de menor edad (es decir, entre los 20 y 30 años).

El riñón isquémico tiene un menor tamaño y muestra signos de **atrofia isquémica difusa** con glomérulos superpoblados, túbulos atróficos, fibrosis intersticial e infiltrados inflamatorios focales. Las arteriolas del riñón isquémico están protegidas de los efectos de la presión arterial elevada, por lo que solo muestran una arterioloesclerosis leve. Por el contrario, el riñón contralateral no isquémico puede mostrar una arterioloesclerosis más grave, dependiendo de la intensidad de la hipertensión.

Evolución clínica. Algunas características distintivas indican la presencia de estenosis de la arteria renal y, en general, esos pacientes se parecen a los que tienen hipertensión esencial. En ocasiones puede oírse un soplo en la auscultación de los riñones afectados. El incremento de la renina plasmática o renal, la respuesta a un inhibidor de la enzima conversora de la angiotensina, las cicatrices renales y la pielografía intravenosa facilitan el diagnóstico, pero la arteriografía es necesaria para localizar la lesión estenótica. La tasa de curación después de la cirugía es del 70-80% en los casos bien seleccionados.

Microangiopatías trombóticas

El término *microangiopatía trombótica* engloba un espectro de síndromes clínicos que comprende la púrpura trombocitopénica trombótica (PTT) y el síndrome hemolítico-urémico (SHU). Como se describe en el capítulo 14, **el SHU y la PTT son causados por diversas agresiones que derivan en un exceso de activación de plaquetas, depositadas en forma de trombos en los capilares y las arteriolas de varios lechos tisulares, incluidos los del riñón** (fig. 20-40). El «consumo» generalizado de plaquetas produce una trombocitopenia, y los consiguientes trombos crean anomalías de flujo que fragmentan los eritrocitos, generando una anemia hemolítica microangiopática. Aún de mayor importancia es el hecho de que los trombos producen oclusiones microvasculares causantes de isquemia tisular y disfunción orgánica.

Este grupo de trastornos se clasifica, conforme a los actuales conocimientos actuales de sus causas o asociaciones, de la siguiente forma:

- *SHU típico (sinónimos: epidémico, clásico, con diarrea),* asociado con mayor frecuencia al consumo de alimentos contaminados por bacterias productoras de toxinas de tipo Shiga.
- *SHU atípico (sinónimos: no epidémico, sin diarrea),* asociado a:
  - Mutaciones hereditarias de las proteínas reguladoras del complemento.
  - Diversas causas adquiridas de lesión endotelial, como son: anticuerpos antifosfolipídicos, complicaciones del embarazo y anticonceptivos orales, nefropatías vasculares como la esclerodermia y la hipertensión, fármacos quimioterápicos e **inmunodepresores y radiación.**
- *PTT,* que a menudo se asocia a deficiencias congénitas o adquiridas de ADAMTS13, una metaloproteasa plasmática que regula la función del factor de von Willebrand (vWF).

Patogenia. Dentro de las microangiopatías trombóticas dominan dos factores patógenos desencadenantes: 1) *lesión endotelial,* y 2) *activación y agregación excesivas de las plaquetas.* Como comentaremos, la lesión endotelial parece ser la causa principal del SHU, mientras que la activación plaquetaria puede ser el acontecimiento causante de la PTT.

Lesión endotelial. En el SHU típico (epidémico, clásico, con diarrea), el desencadenante de la lesión y activación endotelial es una toxina de tipo Shiga, mientras que en las formas hereditarias del SHU atípico la causa de la lesión endotelial parece ser la activación excesiva e inapropiada del complemento. Otros muchos trastornos patológicos y exposiciones pueden precipitar un cuadro similar al SHU, presumiblemente también lesionando el endotelio. La lesión endotelial en el SHU parece causar la activación plaquetaria y la trombosis en los lechos microvasculares. Según algunos indicios, el descenso de la producción endotelial de prostaglandina I_2 y de NO (ambos inhibidores de la agregación plaquetaria) contribuye a la trombosis. La reducción de esos dos factores y el aumento de la producción de endotelina derivada del endotelio también favorecen la vasoconstricción, exacerbando la hipoperfusión tisular.

Agregación plaquetaria. Al contrario que en el SHU, en la PTT el episodio desencadenante parece ser la agregación pla-

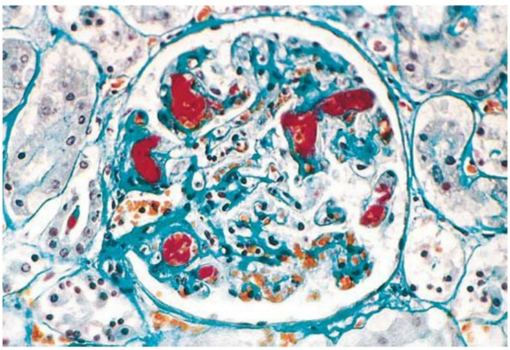


Figura 20-40 Tinción para fibrina que muestra trombos de plaquetas-fibrina *(rojo)* en los capilares glomerulares, característicos de los trastornos trombóticos microangiopáticos.

quetaria inducida por multímeros muy grandes de vWF que se acumulan por la deficiencia de ADAMTS13, una proteasa plasmática que escinde los multímeros de vWF en otros de tamaños más pequeños. La deficiencia de ADAMTS13 se debe a autoanticuerpos que inhiben su función, aunque con menor frecuencia se describe una forma remitente recidivante crónica de PTT que se asocia a deficiencias hereditarias de ADAMTS13. Los multímeros muy grandes de vWF pueden unirse a las glucoproteínas de la superficie de las plaquetas y estas se activan espontáneamente, lo que sería una explicación fisiopatológica de los microtrombos que se observan en los lechos vasculares.

Con esto como introducción describiremos los distintos subtipos de SHU/PTT y después volveremos a las características morfológicas comunes a todos ellos.

Síndrome hemolítico-urémico típico (epidémico, clásico, con diarrea). Es la forma mejor conocida de SHU. La mayoría de los casos se presentan después de una infección intestinal por cepas de *E. coli* (la más frecuente es la O157:H7) que producen toxinas de tipo Shiga, así llamada porque se parece a las que elabora *Shigella dysenteriae* (v. capítulo 17). Los estudios epidémicos han descrito varios orígenes, principalmente el consumo de carne picada contaminada (como en las hamburguesas), pero también en el agua potable, la leche cruda y la transmisión de persona a persona. No obstante, la mayoría de los casos de SHU típico causados por *E. coli* son esporádicos. Con menor frecuencia, las infecciones por otros agentes, como *Shigella dysenteriae,* pueden dar lugar a un cuadro clínico similar.

El SHU típico se presenta a cualquier edad, aunque niños y ancianos están expuestos a mayor riesgo. Después de un pródromo de tipo gripal o de síntomas diarreicos se presentan manifestaciones hemorrágicas de inicio súbito (especialmente hematemesis y melenas), oliguria y hematuria intensas, asociadas a una anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia y (en algunos pacientes) cambios neurológicos prominentes. Se detecta hipertensión en la mitad de los casos.

No se conoce bien el modo exacto en el que la toxina de tipo Shiga causa el SHU. Según un modelo, la toxina «activa» las células endoteliales, que responden aumentando la expresión de las moléculas de adhesión a los leucocitos y la endotelina, y disminuyendo la producción de óxido nítrico. En presencia de citocinas, como el TNF, la toxina de tipo Shiga también induce apoptosis endotelial. Estas alteraciones provocan activación plaquetaria y causan vasoconstricción, dando lugar a la microangiopatía característica. Sin embargo, también hay otras posibilidades. Por ejemplo, existen indicios de que las toxinas de tipo Shiga se unen a las plaquetas y las activan directamente o, como alternativa, se unen al factor H, proteína reguladora del complemento, e inhiben su actividad, provocando hiperactivación del complemento, lo que constituye un planteamiento interesante, dada la clara función de la activación del complemento en ciertas formas atípicas de SHU (descritas más adelante).

El tratamiento correcto mediante diálisis de la insuficiencia renal en el SHU típico consigue que la mayoría de los pacientes recuperen su función renal normal en cuestión de semanas. Sin embargo, y debido al daño renal subyacente, la evolución a largo plazo (15-25 años) es más reservada. En un estudio, solo 10 de 25 pacientes con SHU epidémico previo tenían una función renal normal y 7 tenían una nefropatía crónica.

Síndrome hemolítico-urémico atípico (no epidémico, sin diarrea). El SHU atípico se presenta principalmente en adultos en varias circunstancias. Más de la mitad de los casos afectados tienen una deficiencia hereditaria de las proteínas reguladoras del complemento, principalmente del factor H, que normalmente degradan la convertasa C3 de la vía alternativa y protege a las células de los daños producidos por la activación incontrolada del complemento (v. capítulo 3). Un número menor de pacientes tiene mutaciones en otras dos proteínas que regulan el complemento, el factor I del complemento y CD46 (proteína del cofactor de membrana). Los pacientes con mutaciones genéticas de las proteínas reguladoras del complemento desarrollan el SHU a cualquier edad. Apenas la mitad de los sujetos afectados sigue una evolución marcada por múltiples recidivas y por la progresión a la nefropatía terminal. Como las deficiencias de los factores reguladores del complemento persisten durante toda la vida, es un misterio por qué se retrasa el inicio del SHU. Se sospecha de la existencia de otros cofactores desconocidos que desencadenen el desarrollo del SHU.

Los restantes casos de SHU se registran en asociación con trastornos o exposiciones de diversa índole, como los siguientes:

- El *síndrome antifosfolipídico,* primario o secundario al LES (anticoagulante lúpico). El síndrome se describe con más detalle en el capítulo 4. En esta situación, la microangiopatía tiende a seguir una evolución crónica.
- Complicaciones del embarazo o posparto. La denominada *insuficiencia renal posparto* es una forma de SHU que se presenta normalmente después de un embarazo sin incidentes, entre 1 día y varios meses después del parto. La afección tiene un grave pronóstico, si bien los casos más leves pueden recuperarse.
- *Vasculopatías que afectan al riñón,* como la esclerosis sistémica y la hipertensión maligna.
- Fármacos quimioterápicos e inmunodepresores, como la mitomicina, la ciclosporina, el cisplatino, la gemcitabina y los antagonistas del VEGF.
- Irradiación del riñón.

Los pacientes con un SHU atípico no evolucionan tan bien como los que tienen un SHU típico, en gran parte porque las afecciones subyacentes pueden ser crónicas y difíciles de tratar. Como en el SHU típico, algunos pacientes tienen síntomas neurológicos. La enfermedad en esos pacientes se puede distinguir de la PTT por la presencia de concentraciones normales de ADAMTS13 en plasma (v. más adelante).

Púrpura trombocitopénica trombótica. La PTT se manifiesta por estas cinco características: fiebre, síntomas neurológicos, anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia e insuficiencia renal. La causa más frecuente de la actividad deficiente de ADAMTS13 es la presencia de autoanticuerpos inhibidores; la mayoría de los sujetos que tienen estos anticuerpos son mujeres. Con independencia de la causa, la mayoría de los pacientes acuden a consulta en la edad adulta antes de los 40 años. Con menor frecuencia, los pacientes heredan una mutación inactivadora en *ADAMTS13.* En los pacientes con una deficiencia hereditaria de ADAMTS13, el comienzo se retrasa, a veces, hasta la adolescencia y los síntomas son episódicos. Así pues, en la aparición de la PTT plenamente desarrollada pueden estar implicados otros factores, además del ADAMTS13 (p. ej., una lesión vascular superpuesta o un estado protrombótico).

Por motivos desconocidos, en la PTT, la afectación del sistema nervioso central es la característica dominante, mientras que la afectación renal se presenta solo en el 50% de los casos. Los signos clínicos dependen de la distribución de los microtrombos, que se encuentran en las arteriolas de todo el cuerpo.

Con intercambio de plasma, que elimina los autoanticuerpos y proporciona ADAMTS13 funcional, la PTT (que en el pasado era sistemáticamente mortal) puede tratarse satisfactoriamente en más del 80% de los casos.

MORFOLOGÍA

Los signos morfológicos de las distintas formas de SHU/PTT muestran una superposición considerable y, por tanto, varían más por su cronicidad que por su causa. En la enfermedad aguda activa del riñón se puede ver necrosis cortical parcheada o difusa (que se describe más adelante) y petequias subcapsulares. En el estudio microscópico, los capilares glomerulares están ocluidos por trombos compuestos de agregados de plaquetas y, en menor grado, por fibrina. Las paredes capilares están engrosadas debido a la inflamación endotelial y a los depósitos subendoteliales de restos celulares y fibrina. La alteración de la matriz mesangial y las lesiones de las células mesangiales provocan una mesangiólisis. Las arterias y arteriolas interlobulillares a menudo muestran necrosis fibrinoide de la pared y trombos oclusivos. La enfermedad crónica solo afecta a pacientes con SHU atípico o PTT y tiene características que derivan de la lesión mantenida y de los intentos de curación. La corteza renal revela grados variables de cicatrización. Con el microscopio óptico, los glomérulos son levemente hipercelulares y tienen un engrosamiento importante de las paredes capilares asociadas al desdoblamiento o reduplicación de la membrana basal (lo que se conoce como doble contorno o vía de tren). Las paredes de las arterias y arteriolas a menudo muestran un mayor número de capas de células y tejido conjuntivo (imagen «en capas de cebolla») que estrechan la luz del vaso. Esos cambios provocan una hipoperfusión persistente con atrofia isquémica del parénquima, que se manifiesta clínicamente como insuficiencia renal e hipertensión.

CONCEPTOS CLAVE

Microangiopatía trombótica

- La microangiopatía trombótica comprende un conjunto de trastornos diversos, todos los cuales inducen activación de plaquetas y depósito de trombos en la microvasculatura, acompañados de hemólisis de eritrocitos, isquemia tisular y disfunción orgánica, y trombocitopenia consuntiva.
- En el SHU típico, la toxina de tipo Shiga producida por las bacterias, fundamentalmente por la cepa O157:H7 de *E. coli,* es responsable de la producción de activación de plaquetas y trombosis.
- En la mayoría de los casos de SHU atípico, la aberración de la activación del complemento, por mutaciones hereditarias o autoanticuerpos adquiridos, es la anomalía patógena clave.
- En la PTT, las deficiencias de ADAMTS13, un regulador negativo del vWF, permiten la formación de multímeros anómalamente grandes de vWF, que son capaces de activar las plaquetas.

Otros problemas vasculares

Nefropatía isquémica ateroesclerótica

Hemos visto que la estenosis ateroesclerótica unilateral de la arteria renal puede provocar hipertensión. La *nefropatía arterial bilateral,* que se diagnostica definitivamente con una arteriografía, es una causa bastante frecuente de isquemia crónica con insuficiencia renal en sujetos mayores, a veces en ausencia de hipertensión. La importancia de reconocer este problema radica en que la revascularización quirúrgica puede evitar un nuevo deterioro de la función renal.

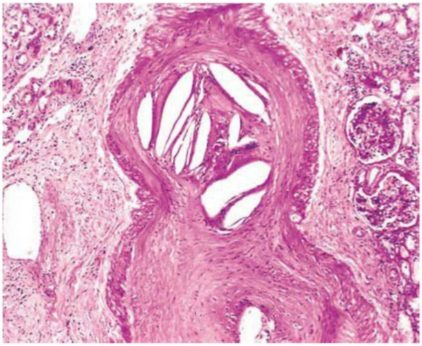


Figura 20-41 Ateroembolia con las hendiduras típicas de colesterol en una arteria interlobular.

Nefropatía ateroembólica

La embolización de fragmentos de placas ateromatosas desde la aorta o la arteria renal hacia los vasos intrarrenales se produce en los ancianos con una ateroesclerosis importante, especialmente después de una intervención quirúrgica de la aorta abdominal, una aortografía o una canulación intraaórtica. Esos émbolos se reconocen en la luz de las arterias arciformes e interlobulillares por su contenido de cristales de colesterol, que aparecen a modo de hendiduras con forma romboidea (fig. 20-41). Las consecuencias clínicas de la ateroembolia varían según el número de émbolos y el estado previo de la función renal. Con frecuencia carecen de significado funcional, pero pueden desarrollarse una lesión o una insuficiencia renales agudas en ancianos cuando la función renal ya está comprometida.

Nefropatía de la enfermedad falciforme

La enfermedad (homocigota) o el rasgo (heterocigoto) falciforme provocan varias alteraciones de la morfología y la función renal, algunas de las cuales se traducen en anomalías clínicamente significativas. Las distintas manifestaciones reciben el nombre conjunto de *nefropatía falciforme.*

Las anomalías más frecuentes son la *hematuria* y la *disminución de la capacidad de concentración* (hipostenuria), atribuidas a la aceleración de la formación de células falciformes en el medio hipóxico hipertónico de la médula renal. La hiperosmolaridad deshidrata los eritrocitos y aumenta la concentración intracelular de la HbS, lo que explicaría por qué incluso los sujetos con rasgo falciforme están afectados. La *necrosis papilar* parcheada se puede ver tanto en los homocigotos como en los heterocigotos, a veces asociada a cicatrices corticales. La *proteinuria* también es frecuente en la enfermedad falciforme y se da en el 30% de los pacientes. Normalmente es leve o moderada, pero en ocasiones se desarrolla un síndrome nefrótico claro asociado a lesiones glomerulares esclerosantes.

Necrosis cortical difusa

Esta afección infrecuente aparece en ocasiones después de una urgencia obstétrica, como el desprendimiento de placenta (separación prematura de la placenta), shock séptico o cirugía extensa. La destrucción cortical muestra características de necrosis isquémica. A menudo se ven microtrombos glomeru-

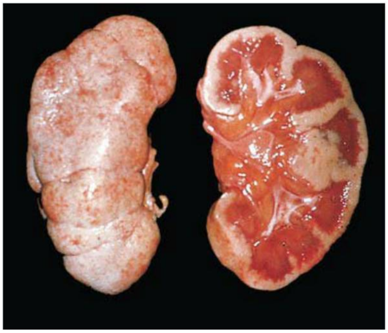


Figura 20-42 Necrosis cortical difusa. Las áreas pálidas de necrosis isquémicas están confinadas en la corteza y las columnas de Bertin.

lares y arteriolares, que contribuyen a la necrosis y al daño renal. Las características morfológicas se superponen considerablemente con la microangiopatía trombótica y la coagulación intravascular diseminada, pero se desconoce la secuencia patógena de los acontecimientos.

MORFOLOGÍA

Las alteraciones macroscópicas de la necrosis isquémica masiva están claramente limitadas a la corteza (fig. 20-42). El aspecto histológico es el de un infarto isquémico agudo. Las lesiones pueden ser parcheadas, con áreas de necrosis coagulativa y una corteza aparentemente mejor conservada. La trombosis intravascular e intraglomerular puede ser prominente, pero normalmente es focal, en ocasiones con necrosis aguda de pequeñas arteriolas y capilares. Se producen hemorragias en los glomérulos, junto con la formación de tapones de fibrina en los capilares glomerulares.

La necrosis cortical aguda masiva es un cuadro grave, ya que causa una anuria súbita que culmina de forma brusca en el fallecimiento por uremia. Los casos de afectación unilateral o parcheada son compatibles con la supervivencia.

Infartos renales

Los riñones son lugares comunes para el desarrollo de infartos. A esta predisposición contribuye el importante flujo sanguíneo que se dirige hacia los riñones (una cuarta parte del gasto cardíaco), pero probablemente más importante es la circulación colateral extremadamente limitada procedente de localizaciones extrarrenales (pequeños vasos sanguíneos que penetran desde la cápsula renal irrigan solo el borde más externo de la corteza). Aunque la trombosis de la ateroesclerosis avanzada y la vasculitis aguda de la panarteritis nudosa pueden ocluir las arterias, la mayoría de los infartos se deben a embolias. Una de las fuentes principales de estos émbolos son los trombos murales de la aurícula y el ventrículo izquierdos, como resultado de un infarto de miocardio. La endocarditis con vegetaciones, los aneurismas aórticos y la ateroesclerosis aórtica son fuentes menos frecuentes de émbolos.

MORFOLOGÍA

Debido a la falta de irrigación colateral, la mayoría de los infartos renales son de la variedad anémica «blanca». En 24 h los infartos se ven como áreas claramente delimitadas, de un color pálido blanco o amarillo, y pueden contener pequeños focos irregulares de cambios de coloración hemorrágicos. Normalmente se encuentran rodeados por una zona de hiperemia intensa.

Los infartos tienen forma de cuña con la base contra la superficie cortical y el vértice hacia la médula. Con el tiempo, esas áreas de necrosis isquémica aguda sufren una cicatrización fibrosa progresiva que da lugar a la aparición de cicatrices deprimidas, pálidas, de color blanco grisáceo, que adoptan una forma de V en el corte. Los cambios histológicos del infarto renal son los de una necrosis isquémica coagulativa, que se describe en el capítulo 2.

Muchos infartos renales son clínicamente silentes. A veces se nota dolor a la palpación localizado en el ángulo costovertebral, asociado a la aparición de eritrocitos en la orina. Los infartos de gran tamaño que afectan a un riñón probablemente se asocian a la estenosis de la arteria renal o de una de sus ramas principales, lo que, a su vez, puede causar hipertensión.

Anomalías congénitas y del desarrollo

El 10% de todas las personas nacen con malformaciones significativas del aparato urinario. Las displasias e hipoplasias renales son causa del 20% de las nefropatías crónicas en niños.

La nefropatía congénita puede ser hereditaria, pero más a menudo es el resultado del desarrollo de un defecto adquirido durante la gestación. Como se comentó en el capítulo 10, los defectos genéticos implicados en el desarrollo renal normal, como los genes relacionados con el tumor de Wilms, lógicamente causan anomalías urogenitales. En general, las anomalías del desarrollo resultantes afectan a componentes estructurales del riñón y las vías urinarias. Otros defectos genéticos inducen, sobre todo, anomalías funcionales del transporte tubular, como cistinuria y acidosis tubular renal. En este caso nos limitaremos a comentar las anomalías estructurales que afectan principalmente al riñón. Todas ellas son infrecuentes, excepto el riñón en herradura. Las malformaciones de las vías urinarias bajas se comentan en el capítulo 21.

Agenesia renal. La agenesia bilateral, que es incompatible con la vida, se encuentra normalmente en fetos muertos. Se asocia a otros trastornos congénitos (p. ej., defectos de las extremidades o pulmones hipoplásicos). La agenesia unilateral es una anomalía infrecuente compatible con la vida normal si no existen otras alteraciones. El riñón solitario se agranda como consecuencia de la hipertrofia compensadora. Algunos pacientes desarrollan finalmente esclerosis glomerular progresiva en el otro riñón como consecuencia de cambios adaptativos en las nefronas hipertrofiadas, que se comenta antes en este capítulo, y con el tiempo evoluciona a una nefropatía crónica.

Hipoplasia. La hipoplasia renal se refiere al fracaso del desarrollo de los riñones hasta su tamaño normal. Esta anomalía puede ser bilateral, dando lugar a una insuficiencia renal en la primera infancia, pero es más frecuente como defecto unilateral. La hipoplasia renal verdadera se observa en lactantes con bajo peso al nacer y puede contribuir al riesgo de nefropatía crónica a lo largo de la vida. La distinción entre los riñones atróficos congénitos y adquiridos puede ser imposible, pero un riñón verdaderamente hipoplásico no muestra cicatrices y tiene un menor número de lóbulos renales y pirámides, normalmente seis o menos.

Riñones ectópicos. El desarrollo del metanefros en los riñones puede tener lugar en focos ectópicos. Esos riñones se apoyan inmediatamente por encima del borde de la pelvis o incluso a veces dentro de ella. Su tamaño es normal o algo pequeño, pero no presentan más alteraciones reseñables. Debido a su posición anómala, el acodamiento o tortuosidades de los uréteres causan obstrucción al flujo urinario, lo que predispone a sufrir infecciones bacterianas.

Riñones en herradura. La fusión de los polos superior (10%) o inferior (90%) de los riñones produce una estructura en forma de herradura continua que atraviesa la línea media por delante de los grandes vasos. Esta anomalía se detecta en 1 de cada 500-1.000 autopsias.

Nefropatías quísticas

Las nefropatías quísticas son heterogéneas y comprenden trastornos hereditarios, del desarrollo y adquiridos. Son importantes por varios motivos: 1) son razonablemente frecuentes, y a menudo plantean problemas diagnósticos importantes para los médicos, radiólogos y anatomopatólogos; 2) algunas de sus formas, como la nefropatía poliquística, son causas mayores de nefropatía crónica, y 3) se pueden confundir con tumores malignos. Una clasificación útil de los quistes renales es la siguiente:

- Nefropatía poliquística:
  - Enfermedad poliquística autosómica dominante (del adulto).
  - Enfermedad poliquística autosómica recesiva (de la infancia).
- Enfermedad quística medular:
  - Riñón esponjoso medular.
  - Nefronoptisis.
- Displasia renal multiquística.
- Enfermedad quística adquirida (asociada a diálisis).
- Quistes renales localizados (simples).
- Quistes renales en los síndromes de malformación hereditaria (p. ej., esclerosis tuberosa).
- Enfermedad glomeruloquística.
- Quistes renales extraparenquimatosos (quistes pielocaliciales, quistes linfangíticos hiliares).

Solo comentaremos las más importantes de las enfermedades quísticas. En la tabla 20-11 se resumen las características de las principales enfermedades quísticas renales.

Nefropatía poliquística autosómica dominante (del adulto)

La nefropatía poliquística autosómica dominante (del adulto) es un trastorno hereditario que se caracteriza por múltiples quistes expansivos de ambos riñones que, finalmente, destruirán el parénquima renal y causarán insuficiencia renal. Es frecuente, afecta a 1 de cada 400-1.000 nacidos vivos y es responsable del 5-10% de los casos de nefropatía terminal que requieren trasplante o diálisis. El patrón de herencia es autosómico dominante, con alta penetrancia. Aunque la propensión a desarrollar esta enfermedad es de carácter autosómico dominante, como sucede con los genes supresores tumorales, la manifestación de la enfermedad depende de que los dos alelos de los genes implicados no sean funcionales. Así, las personas propensas a padecer enfermedad renal poliquística autosómica dominante heredan una copia de un gen PKD mutado y la mutación del otro alelo es adquirida en las células somáticas del riñón. La enfermedad es bilateral. Los casos unilaterales descritos corresponden, probablemente, a displasia multiquística. Los quistes afectan inicialmente solo a porciones minoritarias de

Tabla 20-11 Resumen de las enfermedades renales quísticas

Enfermedad	Herencia	Características anatomopatológicas	Características clínicas y complicaciones	Evolución más frecuente	Representación esquemática
Nefropatía poliquística del adulto	Autosómica dominante	Riñones multiquísticos grandes, quistes hepáticos, aneurismas saculares	Hematuria, dolor en el flanco, infección de las vías urinarias, litiasis renal, hipertensión	Insuficiencia renal crónica, a partir de los 40-60 años	
Nefropatía poliquística de la infancia	Autosómica recesiva	Riñones quísticos aumentados de tamaño en el nacimiento	Fibrosis hepática	Variable, muerte en la lactancia o infancia	
Riñón esponjoso medular	Ninguna	Quistes medulares en la urografía excretora	Hematuria, infección de las vías urinarias, litiasis renal recurrente	Benigna	
Nefronoptisis juvenil familiar	Autosómica recesiva	Quistes corticomedulares, disminución del volumen de los riñones	Pérdida de sal, poliuria, retraso del crecimiento, anemia	Insuficiencia renal progresiva de comienzo en la infancia	
Enfermedad quística medular de inicio en el adulto	Autosómica dominante	Quistes corticomedulares, disminución del volumen de los riñones	Pérdida de sal, poliuria	Insuficiencia renal crónica de comienzo en la edad adulta	
Displasia renal multiquística	Ninguna	Riñones irregulares con quistes de tamaño variable	Asociación con otras anomalías renales	Insuficiencia renal si es bilateral; susceptible de tratamiento quirúrgico si es unilateral	
Enfermedad renal quística adquirida	Ninguna	Degeneración quística en una nefropatía terminal	Hemorragia, eritrocitosis, neoplasia	Dependencia de la diálisis	
Quistes simples	Ninguna	Quistes simples o múltiples en riñones de tamaño normal	Hematuria microscópica	Benigna	

las nefronas, por lo que la función renal se conserva hasta la cuarta o quinta décadas de vida.

Genética y patogenia. Se ha descrito una amplia variedad de mutaciones diferentes de los genes *PKD1* y *PKD2* y esta heterogeneidad alélica ha complicado el diagnóstico genético de este trastorno.

- El gen *PKD1* se localiza en el cromosoma 16p13.3. Codifica una proteína integral de membrana de gran tamaño (460 kDa) denominada *policistina 1,* que tiene una gran región extracelular, múltiples dominios transmembrana y una cola citoplásmica corta. La policistina 1 se expresa en las células epiteliales tubulares, en particular las que revisten la nefrona distal. En estos momentos se desconoce su función precisa, pero contiene dominios que afectan normalmente a las interacciones entre células y entre células y matriz. Las mutaciones en *PKD1* son responsables del 85% de los casos. En las personas que las presentan, la probabilidad de desarrollar insuficiencia renal es inferior al 5% hacia los 40 años de edad, se eleva hasta el 35% a los 50 años, y supera el 70% a los 60 y el 95% a los 70.
- El gen *PKD2,* localizado en el cromosoma 4q21, causa la mayoría de los restantes casos de enfermedad poliquística. Su producto, la *policistina 2,* es una proteína integral de membrana que se expresa en todos los segmentos de los túbulos renales y en muchos tejidos extrarrenales. La policistina 2 funciona como un canal catiónico permeable al Ca^{2+}. En conjunto, la enfermedad es menos grave que la asociada a mutaciones en *PKD1.* La insuficiencia renal se presenta en menos del 5% de los pacientes con mutaciones en *PKD2* a los 50 años, aunque se eleva al 15% a los 60 y al 45% a los 70.

Se desconoce la patogenia de la enfermedad poliquística, pero se cree que la base el complejo cilios-centrosoma de las células epiteliales tubulares tiene un papel esencial (fig. 20-43). Cada célula epitelial tubular del riñón contiene un único cilio primario no móvil, un orgánulo piloso de 2-3 µm de longitud que se proyecta hacia la luz tubular desde la superficie apical de las células. El cilio está compuesto por microtúbulos y se origina en un cuerpo basal derivado del centríolo, al que se une. Los cilios forman parte de un sistema de orgánulos y estructuras celulares que detectan las señales mecánicas. Los cilios apicales funcionan en el túbulo renal como mecanosensores que vigilan los cambios del flujo de líquido y el estrés de movimiento, mientras que los complejos de unión intercelular controlan las fuerzas entre las células y las adherencias focales detectan la unión con las matrices extracelulares. En respuesta a señales externas, esos sensores regulan el flujo iónico (los cilios pueden inducir el flujo de Ca^{2+} en los cultivos de células epiteliales renales) y la conducta celular, incluida la polaridad y proliferación celular. La idea de que los defectos de la detección mecánica, la entrada de Ca^{2+} y la transducción de la señal son los mecanismos que subyacen en la formación de los quistes se apoya en varias observaciones.

- Tanto la policistina 1 como la policistina 2 están localizadas en el cilio primario.
- Otros genes que han mutado en las enfermedades quísticas (p. ej., los genes de la nefrocistina, que se describen más adelante) codifican proteínas que también se localizan en los cilios, los cuerpos basales o ambos.
- Con los genes inactivados del gen PKD1 en un organismo modelo (el gusano *Caenorhabditis elegans*) aparece una anomalía ciliar con formación de quistes.

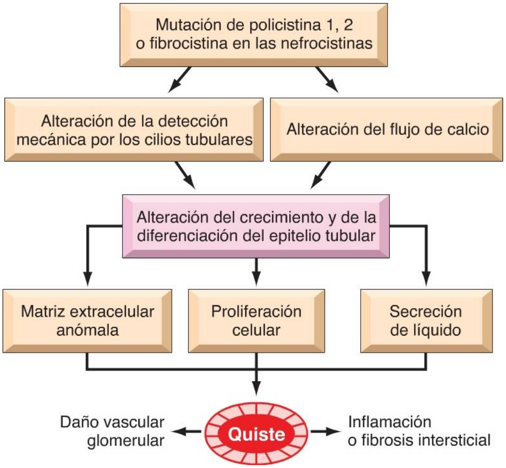


Figura 20-43 Posibles mecanismos de formación de quistes en la nefropatía poliquística (v. texto).

- Las células tubulares obtenidas en ratones con deleción del gen *PKD1* (que causa mortalidad embrionaria en esta especie) tienen una arquitectura ciliar normal, pero no presentan el flujo inducido por el flujo de Ca^{2+} que se produce en las células tubulares normales.

Según parece, la policistina 1 y la policistina 2 forman un complejo de proteínas que actúan regulando el Ca^{2+} intracelular en respuesta al flujo de líquido, quizás porque el líquido que se desplaza a través de los túbulos renales causa la inclinación ciliar que abre los canales de Ca^{2+}. La mutación de cualquiera de los genes *PKD* provoca una pérdida del complejo policistina o la formación de un complejo aberrante. La alteración consiguiente de la actividad normal de la policistina provoca cambios en la concentración intracelular de Ca^{2+}, que (como se recordará) regula numerosos procesos anterógrados de transmisión de señal, como las vías que afectan directa o indirectamente a la proliferación celular, la apoptosis y las funciones de secreción. Se piensa que el incremento del calcio estimula la proliferación y secreción por parte de las células epiteliales que revisten los quistes, lo que, en conjunto, conduce a su formación y aumento de tamaño progresivos. Además, se ha demostrado que el líquido de los quistes contiene mediadores, derivados de las células epiteliales que potencian la secreción de líquido e inducen inflamación. Por último, las señales inducidas por el calcio alteran la interacción de las células epiteliales con la matriz extracelular, lo que también se cree que contribuye tanto a la formación de quistes como a la fibrosis intersticial, ambas características de la nefropatía poliquística progresiva.

MORFOLOGÍA

En su aspecto macroscópico, los riñones están aumentados de tamaño bilateralmente y pueden alcanzar tamaños enormes. Se han descrito pesos de hasta 4 kg de cada riñón. La superficie externa parece estar formada solamente por una masa de quistes hasta de 3-4 cm de diámetro, sin parénquima en su interior (fig. 20-44*A* y *B*). No obstante, en el estudio con el microscopio se demuestran nefronas funcionantes dispersas entre los quistes. Los quistes pueden

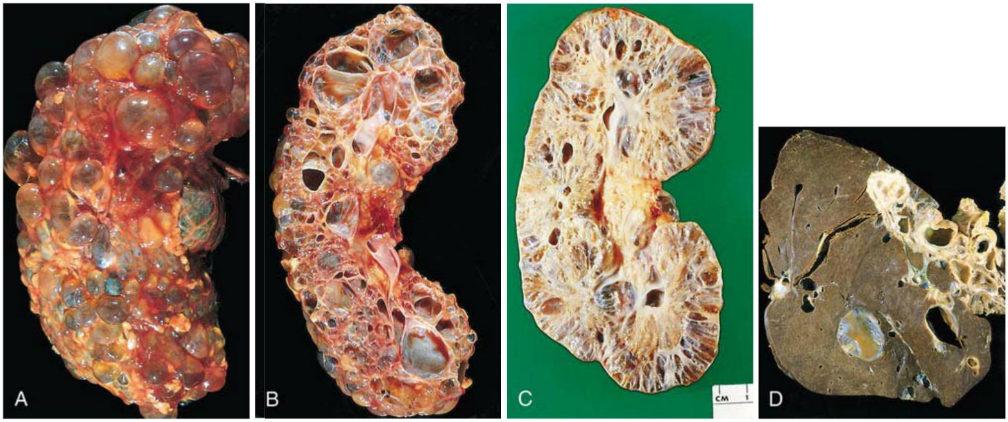


Figura 20-44 **A** y **B.** Nefropatía poliquística autosómica dominante (NPAD) del adulto vista desde la superficie externa y en un corte. El riñón está muy aumentado de tamaño y contiene numerosos quistes dilatados. **C.** NP autosómica recesiva de la infancia que muestra quistes más pequeños y canales dilatados en los ángulos derechos de la superficie cortical. **D.** Quistes en el hígado en una NP del adulto.

estar llenos de un líquido seroso transparente o de un líquido turbio rojo o marrón, a veces hemorrágico. A medida que estos quistes aumentan de tamaño, pueden englobar a los cálices y la pelvis para producir defectos por presión. Los quistes se originan a partir de los túbulos en toda la longitud de la nefrona y, por tanto, tienen un revestimiento epitelial variable. En ocasiones se proyectan formaciones epiteliales papilares y pólipos hacia la luz. Las cápsulas de Bowman también pueden participar en la formación del quiste y pueden verse ovillos glomerulares dentro del espacio quístico.

Características clínicas. Muchos pacientes se mantienen asintomáticos hasta que la insuficiencia renal anuncia la presencia de la enfermedad. En otros casos, la hemorragia o la dilatación progresiva de los quistes producen dolor. La excreción de los coágulos de sangre causa un cólico renal. Los riñones aumentados de tamaño resultan normalmente evidentes a la palpación abdominal e inducen una sensación de peso. La enfermedad debuta con una hematuria de comienzo insidioso, seguida por otras características de nefropatía crónica progresiva como proteinuria (raramente mayor de 2 g/día), poliuria e hipertensión. Los pacientes con mutaciones *PKD2* suelen ser mayores en el momento de su inicio y posterior desarrollo de una insuficiencia renal. En su gravedad influyen factores tanto genéticos como ambientales. La progresión se acelera en los sujetos de raza negra (principalmente en aquellos con el rasgo falciforme), en los hombres y en presencia de hipertensión.

Los sujetos con nefropatía poliquística también tienen malformaciones congénitas extrarrenales. El 40% de ellos tienen uno o varios quistes en el hígado (enfermedad hepática poliquística), que suelen ser asintomáticos. Los quistes derivan del epitelio biliar y son mucho menos frecuentes en el bazo, el páncreas y los pulmones. Los aneurismas saculares intracraneales se localizan en el polígono de Willis, presumiblemente por la alteración de la expresión de la policistina en el músculo liso vascular, y las hemorragias subaracnoideas asociadas son causa de muerte en el 4-10% de los casos. Se observa *prolapso de la válvula mitral* y otras anomalías valvulares cardíacas en el 20-25% de los casos, pero la mayoría son asintomáticas. El diagnóstico se establece mediante estudios radiológicos.

Esta forma de nefropatía crónica es importante porque los pacientes sobreviven durante muchos años con azoemia que progresa lentamente a uremia. Finalmente, el 40% de los adultos fallecen por una cardiopatía coronaria o hipertensiva, el 25% por infección, el 15% por la rotura del aneurisma sacular o por una hemorragia intracerebral hipertensiva, y el resto por otras causas.

Nefropatía poliquística autosómica recesiva (de la infancia)

La nefropatía poliquística autosómica recesiva (de la infancia) es una entidad genéticamente diferenciada de la nefropatía poliquística del adulto. Se han definido sus variantes *perinatal, neonatal, del lactante y juvenil,* dependiendo del momento de su presentación y de la presencia de lesiones hepáticas asociadas. Las dos primeras son las más frecuentes. Las manifestaciones graves suelen estar presentes al nacimiento y el lactante pequeño podría sucumbir con rapidez a la insuficiencia renal.

Genética y patogenia. En la mayoría de los casos, la enfermedad se debe a mutaciones del gen *PKHD1,* que reside en la región cromosómica 6p21-p23. El gen se expresa abundantemente en el riñón adulto y fetal y también en el hígado y páncreas. El gen *PKHD1* codifica la *fibrocistina,* una proteína integral de la membrana de 447 kDa que tiene una región extracelular de gran tamaño, un único componente transmembrana y una cola citoplásmica corta. La región extracelular contiene múltiples copias de un dominio que forma un pliegue similar al de una Ig. Al igual que las policistinas 1 y 2, también se ha localizado la fibrocistina en el cilio primario de las células tubulares. Se desconoce la función de la fibrocistina, pero su posible estructura conformacional indica que puede ser un receptor de la superficie celular que participa en la diferenciación del túbulo colector y biliar.

El análisis de los pacientes con nefropatía poliquística autosómica recesiva demuestra una amplia variedad de mutaciones diferentes. La inmensa mayoría de los casos son heterocigotos compuestos (es decir, se hereda un alelo mutante diferente de cada uno de los progenitores), lo que complica el diagnóstico molecular del trastorno.

MORFOLOGÍA

Los riñones están aumentados de tamaño y tienen un aspecto externo normal. Al corte, muchos quistes pequeños en la corteza y la médula dan al riñón un aspecto en esponja. Los canales alargados y dilatados forman un ángulo recto con la superficie cortical, reemplazando completamente la médula y la corteza (fig. 20-44*C*). Con el microscopio se observa una dilatación cilíndrica o, con menor frecuencia, sacular, de todos los conductos colectores. Los quistes tienen un revestimiento uniforme de células cúbicas, que reflejan su origen en los conductos colectores. En casi todos los casos el hígado tiene quistes asociados a fibrosis portal (fig. 20-44*D*) y proliferación de las vías biliares portales.

Los pacientes que sobreviven a la infancia (formas del lactante y juvenil) desarrollan una peculiar lesión hepática que se caracteriza por fibrosis periportal blanda y proliferación de conductillos biliares bien diferenciados, una afección que ahora se conoce como *fibrosis hepática congénita.* En los niños mayores, la enfermedad hepática es la preocupación clínica predominante. Estos pacientes desarrollan hipertensión portal con esplenomegalia. Curiosamente, la fibrosis hepática congénita a veces se presenta en ausencia de riñones poliquísticos y se ha descrito en relación con una nefropatía poliquística del adulto.

Enfermedades quísticas de la médula renal

Los tres tipos principales de enfermedad quística medular son el *riñón en esponja medular,* una forma estructural relativamente frecuente y normalmente inocua, la *nefronoptisis* y la *enfermedad quística medular de inicio en el adulto,* que casi siempre se asocian a disfunción renal.

Riñón en esponja medular

El término *riñón en esponja medular* se restringe a las múltiples dilataciones quísticas de los conductos colectores en la médula. Este cuadro clínico se presenta en adultos y se descubre en un estudio radiológico. La función renal suele ser normal. En el estudio macroscópico los conductos papilares de la médula están dilatados y puede haber pequeños quistes. Los quistes están revestidos por epitelio cúbico o, en ocasiones, por epitelio transicional. No hay cicatrices corticales si no se asocia una pielonefritis superpuesta. La patogenia es desconocida.

Nefronoptisis y enfermedad quística medular de inicio en el adulto

Se trata de un grupo de trastornos renales progresivos caracterizado por un número variable de quistes medulares, normalmente concentrados en la unión corticomedular. La lesión inicial afecta a los túbulos distales, con alteración de la membrana basal tubular seguida por la atrofia tubular crónica y progresiva que afecta a médula y corteza y con fibrosis intersticial. Aunque los quistes medulares son importantes, **el daño tubulointersticial cortical es la causa de la posible insuficiencia renal.**

Se reconocen tres variantes de nefronoptisis: 1) esporádica no familiar; 2) nefronoptisis juvenil familiar (más frecuente), y 3) displasia renal-retiniana (15%), en la que la nefropatía se acompaña de lesiones oculares. Las formas familiares se heredan como rasgos autosómicos recesivos y normalmente se manifiestan en la infancia o adolescencia. Como grupo, el complejo de nefronoptisis parece ser ahora la causa genética más frecuente de nefropatía terminal en niños y adultos jóvenes.

Los niños afectados debutan con poliuria y polidipsia, lo que refleja un importante defecto de la capacidad de concentración de los túbulos renales. La pérdida de sodio y la acidosis tubular también son prominentes. Algunas variantes sindrómicas de la nefronoptisis (p. ej., síndromes de Senior-Loken, Joubert, Bardet-Biedl, Jeune, Meckel Gruber, Mainzer-Saldino o Sensenbrenner) pueden tener asociaciones extrarrenales, como anomalías oculomotoras, distrofia de retina, fibrosis hepática y anomalías cerebelosas. La evolución esperada es la progresión a insuficiencia renal terminal en 5-10 años.

Genética y patogenia. Se han identificado 16 *loci* genéticos, de *NPH1* a *NPH11,* que codifican proteínas llamadas nefrocistinas, *JBTS2, JBTS3, JBTS9* y *JBTS11*, que están mutados en las formas juveniles de nefronoptisis, y la lista continúa aumentando continuamente a medida que se identifican *loci* adicionales que contribuyen al desarrollo de esta ciliopatía. Estas proteínas están presentes en los cilios primarios, en los cuerpos basales unidos a esos cilios o al orgánulo del centrosoma a partir del cual se originan los cuerpos basales.

El producto del gen *NPHP2* se ha identificado como *inversina,* que media en el establecimiento del patrón izquierda-derecha durante la embriogenia. La enfermedad quística medular de inicio en el adulto presenta un patrón de transmisión autosómico dominante. En el pasado se consideró que esta patología formaba parte del espectro de la nefronoptisis, pero, en virtud de su genética diferenciada, actualmente se trata como entidad independiente. Se han identificado dos genes (*MCKD1* y *MCKD2*) como causantes de la enfermedad quística medular caracterizada por progresión a nefropatía terminal en la vida adulta.

MORFOLOGÍA

Los riñones son pequeños, tienen superficies granulares retraídas y muestran quistes en la médula, más prominentes en la unión corticomedular (fig. 20-45). También se ven pequeños quistes en la corteza. Los quistes están revestidos por epitelio aplanado o cúbico y están rodeados por células inflamatorias o por tejido fibroso. En la corteza se aprecia una extensa atrofia y engrosamiento de las membranas basales tubulares, junto con fibrosis intersticial. En general, la estructura glomerular está conservada.

Hay algunas claves específicas para el diagnóstico, ya que los quistes medulares podrían ser demasiado pequeños para ser vistos radiológicamente. La enfermedad debe sospecharse en niños o adolescentes con insuficiencia renal crónica de origen no explicado, historia familiar positiva y nefritis tubulointersticial crónica en la biopsia.

Displasia renal multiquística

La displasia es un trastorno esporádico que puede ser unilateral o bilateral y que es casi siempre quístico. El riñón suele estar hipertrofiado y ser extremadamente irregular y multiquístico (fig. 20-46*A*). El tamaño de los quistes varía de varios milímetros a algunos centímetros. En el examen histológico, están revestidos por epitelio aplanado. Aunque hay nefronas normales, muchas presentan conductos colectores inmaduros. El rasgo histológico característico es la presencia de islas de mesénquima indiferenciado, a menudo con cartílago, y de conductos colectores inmaduros (fig. 20-46*B*). La mayoría de los casos se asocian a obstrucción pieloureteral,



Figura 20-45 Enfermedad quística medular. Corte de un riñón que muestra los quistes en la unión corticomedular y en la médula.

agenesia o atresia ureteral, y otras anomalías de las vías urinarias inferiores.

Cuando es unilateral, la displasia puede asemejarse a una neoplasia y conducir a una exploración quirúrgica con nefrectomía. El riñón contralateral funciona con normalidad y los pacientes presentan un excelente pronóstico tras la extirpación quirúrgica del riñón afectado. Es posible que la displasia renal multiquística bilateral evolucione a insuficiencia renal.



Figura 20-46 Displasia renal multiquística. **A.** Aspecto macroscópico. **B.** Corte histológico que muestra la arquitectura desorganizada, túbulos dilatados con manguitos de estroma primitivo y un islote de cartílago (tinción con hematoxilina y eosina). (**A,** por cortesía del Dr. D. Schofield, Children's Hospital, Los Angeles, Calif. **B,** por cortesía de la Dra. Laura Finn, Children's Hospital, Seattle, Wash.)

Enfermedad quística adquirida (asociada a diálisis)

Los riñones de pacientes con nefropatía terminal que reciben diálisis durante mucho tiempo a veces muestran numerosos quistes renales corticales y medulares. Los quistes miden 0,1-4 cm de diámetro, contienen un líquido claro, están revestidos por un epitelio tubular hiperplásico o aplanado y a menudo contienen cristales de oxalato cálcico. Probablemente se forman como consecuencia de la obstrucción de los túbulos por fibrosis intersticial o por cristales de oxalato. La mayoría de los casos están asintomáticos, pero a veces los quistes sangran, causando hematuria. El riesgo de carcinoma de células renales está aumentado de 12 a 18 veces, y se presenta en el 7% de los pacientes dializados seguidos durante 10 años.

Quistes simples

Los quites simples pueden ser múltiples o únicos, habitualmente corticales. Normalmente miden 1-5 cm, pero pueden alcanzar los 10 cm o más de tamaño. Son translúcidos y están rodeados por una membrana lisa, gris brillante, y llenos de un líquido claro. En el estudio microscópico, esas membranas están compuestas por una sola capa de epitelio cúbico o aplanado que, en muchos casos, puede estar completamente atrófico.

Los quistes simples son hallazgos *post mortem* frecuentes, sin significado clínico. En ocasiones, la hemorragia interna de estos quistes puede causar la distensión súbita con dolor, y la calcificación de la hemorragia da lugar a sombras extrañas en la radiografía. La mayor importancia de los quistes radica en su distinción frente a tumores renales. Los estudios radiológicos muestran que, al contrario que los tumores renales, los quistes renales tienen contornos lisos, son casi siempre avasculares y generan señales correspondientes más a líquidos que a sólidos en la ecografía.

CONCEPTOS CLAVE

Enfermedades quísticas

- La nefropatía poliquística autosómica dominante es responsable de un pequeño, aunque significativo, subgrupo de nefropatías terminales.
- La ciliopatías, o anomalías del complejo cilios-centrosoma, son subyacentes a la mayoría de las principales nefropatías quísticas, como la nefropatía poliquística (en sus formas autosómicas dominante y recesiva), la nefropatía quística medular y la nefronoptisis.
- La disfunción del cilio primario de las células epiteliales tubulares provoca alteraciones del flujo de iones en la proliferación y la función celulares, culminando en la formación de quistes renales.

Obstrucción de vías urinarias (uropatía obstructiva)

Las lesiones obstructivas de las vías urinarias aumentan la susceptibilidad a la infección y a la formación de cálculos; una obstrucción no solucionada casi siempre provoca una atrofia renal permanente, en forma de *hidronefrosis* o *uropatía obstructiva*. Por fortuna, muchas causas de obstrucción son susceptibles de corrección quirúrgica o de tratamiento médico.

La obstrucción puede ser brusca o insidiosa, parcial o completa, unilateral o bilateral, y puede presentarse en cualquier nivel de las vías urinarias desde la uretra a la pelvis renal. Puede deberse a lesiones *intrínsecas* a las vías urinarias o *extrínsecas,* que comprimen el uréter. Las causas más frecuentes son las siguientes (fig. 20-47):

- *Malformaciones congénitas:* válvulas uretrales posteriores y estenosis uretrales, estenosis del meato, obstrucción del cuello vesical, estenosis u obstrucción de la unión ureteropélvica, reflujo vesicoureteral importante.
- *Cálculos urinarios.*
- *Hipertrofia prostática benigna.*
- *Tumores:* carcinoma de próstata, tumores de vejiga, enfermedad maligna contigua (linfoma retroperitoneal), carcinoma de cuello uterino o útero.
- *Inflamación:* prostatitis, ureteritis, uretritis, fibrosis retroperitoneal.
- *Papilas desprendidas o coágulos de sangre.*
- *Embarazo.*
- *Prolapso uterino y cistocele.*
- *Trastornos funcionales:* problemas neurógenos (lesión de la médula espinal o nefropatía diabética) y otras anomalías funcionales del uréter o la vejiga (que a menudo se denomina *obstrucción disfuncional*).

Hidronefrosis **es el término utilizado para describir la dilatación de la pelvis renal y de los cálices asociados a la atrofia progresiva del riñón debido a la obstrucción de la salida de la orina.** Incluso en caso de obstrucción completa, la filtración glomerular persiste durante algún tiempo porque el filtrado difunde de forma retrógrada hacia el intersticio renal y los espacios perirrenales, desde donde vuelve finalmente hacia los sistemas linfáticos y venosos. Debido a esta filtración continua, los cálices y la pelvis afectados a menudo se dilatan mucho. La alta presión de la pelvis se transmite de forma retrógrada hacia los túbulos colectores en la corteza, causando la atrofia renal, pero también comprime la vasculatura renal de la médula disminuyendo el flujo sanguíneo hacia la médula interna. Los defectos vasculares medulares son reversibles en un primer momento, pero provocan trastornos funcionales medulares. Por tanto, las alteraciones funcionales iniciales causadas por la obstrucción son principalmente tubulares, manifestadas principalmente por el deterioro de la capacidad de concentración. Solo más tarde comienza a fallar el FG. La obstrucción también desencadena una reacción inflamatoria intersticial que culmina en una fibrosis intersticial por mecanismos similares a los comentados anteriormente (v. fig. 20-9).

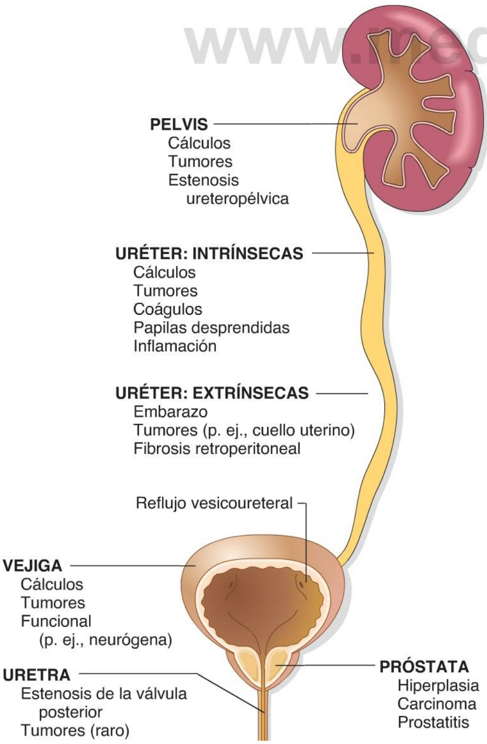


Figura 20-47 Lesiones obstructivas de las vías urinarias.

MORFOLOGÍA

Cuando la obstrucción es brusca y completa, provoca la dilatación de la pelvis y los cálices y, a veces, la atrofia del parénquima renal. Cuando la obstrucción es subtotal o intermitente, se produce la dilatación (fig. 20-48). Dependiendo de la altura del bloqueo de la orina, la dilatación puede afectar primero a la vejiga o al uréter y después al riñón.

El riñón puede estar ligera o masivamente aumentado de tamaño, dependiendo del grado y duración de la obstrucción. Las primeras características son las de la dilatación simple de la pelvis y los cálices, pero además se observa una inflamación intersticial significativa, incluso en ausencia de infección. En los casos crónicos, el cuadro es el de una atrofia tubular cortical con importante fibrosis intersticial difusa. Se produce la erosión progresiva de los vértices de las pirámides que, finalmente, se achatan. En los casos más avanzados, el riñón se puede transformar en una estructura quística de paredes finas con un diámetro hasta de 15-20 cm (v. fig. 20-48) con una atrofia importante del parénquima, obliteración total de las pirámides y adelgazamiento de la corteza.

Características clínicas. La *obstrucción aguda* provoca dolor atribuido a la distensión del sistema colector o la cápsula renal. La mayoría de los síntomas iniciales se deben a la causa subyacente de la hidronefrosis. Por tanto, los cálculos alojados en los uréteres provocan un cólico renal y el aumento de tamaño de la próstata da lugar a síntomas vesicales.

La *hidronefrosis unilateral completa o parcial* puede permanecer silente durante mucho tiempo, ya que el riñón no afectado puede mantener una función renal adecuada. A veces, su existencia se detecta mediante estudios por imagen. En sus primeros estadios, quizás en las primeras semanas, el alivio de la obstrucción permite la recuperación de la función normal. La *ecografía* es una técnica no invasiva útil para el diagnóstico de uropatía obstructiva.

En la *obstrucción bilateral parcial* la primera manifestación es la incapacidad para concentrar la orina, que se manifiesta como poliuria y nicturia. Algunos pacientes tienen acidosis tubular distal adquirida, pérdida renal de sal, cálculos renales secundarios y nefritis tubulointersticial crónica con cicatrización y atrofia de la papila y la médula. La hipertensión es frecuente en estos pacientes.

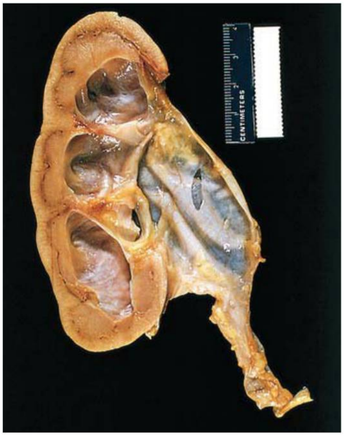


Figura 20-48 Hidronefrosis renal con importante dilatación de la pelvis y los cálices y adelgazamiento del parénquima renal.

La *obstrucción bilateral completa* de inicio rápido da lugar a oliguria o anuria y es incompatible con la supervivencia, a menos que se solucione la obstrucción. Curiosamente, después de solucionar una obstrucción completa de vías urinarias se produce una *diuresis* postobstructiva que puede ser masiva, excretando el riñón grandes cantidades de orina rica en cloruro sódico.

Urolitiasis (cálculos renales, piedras en el riñón)

La urolitiasis afecta al 5-10% de los estadounidenses a lo largo de su vida y los cálculos se pueden formar en las vías urinarias, pero la mayoría lo hacen en el riñón. Los hombres se afectan con mayor frecuencia que las mujeres y la edad máxima de inicio es entre los 20 y los 30 años. La predisposición familiar y hereditaria a la formación de piedras se conoce desde hace mucho tiempo. Muchos errores congénitos del metabolismo, como la cistinuria y la hiperoxaluria primaria, son ejemplos de una enfermedad hereditaria, que se caracteriza por la producción y excreción excesivas de las sustancias que forman el cálculo.

Etiología y patogenia. Se describen cuatro tipos principales de cálculos (tabla 20-12): 1) *cálculos de calcio* (70%), compuestos principalmente por oxalato cálcico y oxalato cálcico mezclado con fosfato cálcico; 2) otro 15% se conocen como *cálculos triples* o *de estruvita*, compuestos por fosfato amónico magnésico; 3) el 5-10% son *cálculos de ácido úrico*, y 4) el 1-2% son de cistina. En todos ellos se encuentra una matriz orgánica de mucoproteína que supone hasta el 1-5% del peso. **Si bien hay muchas causas que pueden iniciar y propagar los cálculos, el principal determinante es el aumento de la concentración de sus componentes en la orina, en una cuantía que supere su solubilidad (sobresaturación).** Una diuresis reducida puede favorecer la sobresaturación en algunos pacientes metabólicamente normales.

- Los *cálculos de oxalato cálcico* (v. tabla 20-12) se asocian a hipercalcemia e hipercalciuria en el 5% de los pacientes, como sucede en el hiperparatiroidismo, en la enfermedad ósea difusa, en la sarcoidosis y en otros estados hipercalcémicos. El 55% tiene una *hipercalciuria sin hipercalcemia.* Se debe a varios factores, como la hiperabsorción de cálculos desde el intestino (hipercalciuria absortiva), un deterioro intrínseco de la reabsorción tubular renal de calcio (hipercalciuria renal) o una hipercalciuria idiopática en ayunas con una función paratiroidea normal. Hasta el 20% de los cálculos de oxalato cálcico se asocian al aumento de la secreción de ácido úrico *(nefrolitiasis cálcica por hiperuricuria)*, con o sin hipercalciuria. El mecanismo de la formación de los cálculos en este caso implica la «nucleación» del oxalato cálcico con cristales de ácido úrico en los túbulos colectores. En el 5% se asocian a *hiperoxaluria* hereditaria (oxaluria primaria) o, con mayor frecuencia, adquirida por una absorción intestinal excesiva en pacientes con enfermedades entéricas. La *hipocitraturia*, que puede ser idiopática o estar asociada a acidosis y diarrea crónica de causa desconocida, produce cálculos de citrato. En una proporción variable de sujetos con cálculos de calcio no puede encontrarse ninguna causa (enfermedad idiopática por litiasis de calcio).
- Los *cálculos de fosfato amónico magnésico* se forman principalmente después de infecciones por bacterias desdobladoras de la urea (p. ej., *Proteus* y algunos estafilococos) que convierten la urea en amoníaco. La orina alcalina resultante hace que precipiten las sales de fosfato amónico magnésico que forman algunos de los cálculos, ya que la cantidad de urea que se excreta es normalmente enorme. En realidad, lo que se conoce como *cálculos coraliformes*, que ocupan grandes porciones de la pelvis renal, son a menudo consecuencia de una infección.
- Los *cálculos de ácido úrico* son frecuentes en sujetos con hiperuricemia, como pacientes con gota, y enfermedades que impliquen un metabolismo celular rápido, como las leucemias. No obstante, **más de la mitad de todos los pacientes con cálculos de ácido úrico no tienen ni hiperuricemia ni aumento de la excreción urinaria de ácido úrico.** En este grupo, se cree que una tendencia a la excreción de una orina de pH menor de 5,5 predispone a la formación de piedras de ácido úrico, porque el ácido úrico es insoluble en la orina ácida. Al contrario de lo que sucede con los cálculos de calcio, radiopacos, los de ácido úrico son radiotransparentes.

Tabla 20-12 Prevalencia de los distintos tipos de litiasis renal

Tipo de cálculo	Porcentaje del total
Oxalato y fosfato cálcico	70
Hipercalciuria idiopática (50%)	
Hipercalciuria e hipercalcemia (10%)	
Hiperoxaluria (5%)	
Entérico (4,5%)	
Primario (0,5%)	
Hiperuricuria (20%)	
Hipocitraturia	
Sin anomalía metabólica conocida (15-20%)	
Fosfato de amonio y magnesio (estruvita)	5-10
Ácido úrico	5-10
Asociada a hiperuricemia	
Asociada a hiperuricuria	
Idiopática (50% de las litiasis úricas)	
Cistina	1-2
Otras o desconocidas	±5

- Los *cálculos de cistina* se deben a defectos genéticos de la reabsorción renal de aminoácidos, incluida la cistina, que provocan cistinuria. Estos se forman con un pH urinario bajo.

Es fácil apreciar que **el aumento de la concentración de los componentes de los cálculos, los cambios en el pH de la orina, la reducción de la diuresis y la presencia de bacterias influyen en la formación de los cálculos.** No obstante, muchos cálculos se producen en ausencia de esos factores y, por el contrario, en sujetos con hipercalciuria, hiperoxaluria e hiperuricuria a menudo no se forma litiasis. Se ha propuesto que la formación de los cálculos se potencia por una deficiencia de inhibidores de la formación de cristales en orina. La lista de esos inhibidores es larga, incluido el pirofosfato, el difosfonato, el citrato, los glucosaminoglucanos, la osteopontina y una glucoproteína denominada nefrocalcina.



Figura 20-49 Nefrolitiasis. Un gran cálculo impactado en la pelvis renal. (Por cortesía del Dr. E. Mosher, Brigham and Women's Hospital, Boston, Mass.)

MORFOLOGÍA

Los cálculos son unilaterales en el 80% de los casos. Los lugares característicos para su formación son el interior de los cálices y la pelvis renales (fig. 20-49) y la vejiga. Si se forman en la pelvis renal, tienden a ser pequeños, con un diámetro medio de 2-3 mm. Pueden tener un perfil liso o adoptar una forma irregular dentada con espículas. Es frecuente encontrar muchos cálculos en un riñón. A veces, la acumulación progresiva de sales provoca el desarrollo de estructuras ramificadas que se conocen como cálculos coraliformes, que crean un molde del sistema pélvico y calicial.

Características clínicas. La urolitiasis puede ser asintomática o producir un cólico renal grave y dolor abdominal o una lesión renal significativa. Los cálculos grandes a menudo se manifiestan causando hematuria. La litiasis también predispone a una sobreinfección, tanto por su naturaleza obstructiva como por el traumatismo que produce.

Neoplasias del riñón

En el riñón pueden aparecer neoplasias benignas y malignas. Las segundas tienen una gran importancia clínica. Con diferencia, la más frecuente de las neoplasias malignas es el carcinoma de células renales, seguido por el tumor de Wilms, que se encuentra en niños y que se describe en el capítulo 10, y, finalmente, los carcinomas uroteliales de los cálices y la pelvis.

Neoplasias benignas

Adenoma papilar renal

En la autopsia es frecuente encontrar pequeños adenomas delimitados originados en el epitelio tubular renal (7-22%). Son más frecuentemente papilares y, por tanto, se denominan *adenomas papilares.*

MORFOLOGÍA

Se trata de pequeños tumores, normalmente menores de 0,5 cm de diámetro. Se presentan invariablemente dentro de la corteza y, macroscópicamente, aparecen como nódulos pálidos amarillos o grises, definidos y bien delimitados. En el estudio microscópico, están formados por estructuras complejas ramificadas papilomatosas con numerosas ramas complejas. Las células también crecen formando túbulos, glándulas, cordones y sábanas. Los elementos celulares tienen forma cúbica o poligonal y núcleos centrales pequeños y regulares, un citoplasma escaso y sin atipias.

Según los criterios histológicos, esos tumores no difieren del carcinoma papilar de células renales de bajo grado y, en realidad, comparten algunas de las características inmunohistoquímicas y citogenéticas (trisomías 7 y 17) con estos carcinomas papilares, que se comentan más adelante. El tamaño del tumor se usa como característica pronóstica; un valor umbral de 3 cm separa los tumores que metastatizan de los que lo harán raramente. No obstante, han aparecido algunas publicaciones sobre tumores pequeños que han metastatizado, por lo que la opinión actual es considerar que todos los adenomas, con independencia de su tamaño, son potencialmente malignos.

Angiomiolipoma

Se trata de una neoplasia benigna formada por vasos, músculo liso y grasa que se origina a partir de células epitelioides perivasculares. **Los angiomiolipomas aparecen en el 25-50% de los pacientes con esclerosis tuberosa,** una enfermedad causada por mutaciones de pérdida de función de los genes supresores tumorales *TSC1* o *TSC2*. La esclerosis tuberosa se caracteriza por lesiones de la corteza cerebral que producen epilepsia y retraso mental, varias anomalías cutáneas y tumores benignos infrecuentes en otras localizaciones, como el corazón (v. capítulos 12 y 28). La importancia clínica del angiomiolipoma radica, principalmente, en su tendencia a la hemorragia espontánea.

Oncocitoma

Se trata de una neoplasia epitelial compuesta por grandes células eosinófilas con núcleos pequeños, redondos y de aspecto benigno que contienen grandes nucléolos. Se cree que se origina en las células intercaladas de los túbulos colectores y es responsable del 5-15% de las neoplasias renales. Desde el punto de vista de la ultraestructura, las células eosinófilas contienen numerosas mitocondrias. Macroscópicamente, los tumores son marrón claro o caoba, relativamente homogéneos y normalmente bien encapsulados con una cicatriz central en un tercio de los casos. Sin embargo, pueden alcanzar un gran tamaño (hasta 12 cm de diámetro).

En algunos casos familiares, esos tumores son multicéntricos y no únicos.

Neoplasias malignas

Carcinoma de células renales

El carcinoma de células renales representa el 3% de todos los cánceres de nuevo diagnóstico en EE. UU., y causa el 85% de los cánceres renales en los adultos. Se presentan 65.000 casos nuevos cada año, con 13.000 muertes por la enfermedad. Los tumores son más frecuentes en sujetos mayores, normalmente en la sexta o séptima décadas de la vida, con una preponderancia 2:1 a favor de los hombres.

Epidemiología. El tabaco es el factor de riesgo más significativo. La incidencia del carcinoma de células renales es doble en los fumadores, y los fumadores de pipas y puros también son más susceptibles. En un estudio internacional se han identificado otros factores de riesgo, como la obesidad (en particular en mujeres), la hipertensión, el tratamiento con estrógenos sin oposición hormonal y la exposición al amianto, derivados del petróleo y metales pesados. Asimismo, la incidencia aumenta en pacientes con nefropatía terminal, nefropatía crónica y enfermedad quística adquirida (v. anteriormente) y en la esclerosis tuberosa.

La mayoría de los cánceres renales son esporádicos, pero existen casos infrecuentes familiares de herencia autosómica dominante, normalmente en sujetos más jóvenes. Aunque son responsables de solo el 4% de los cánceres renales, las variantes familiares son instructivas para estudiar la carcinogenia renal.

- *Síndrome de von Hippel-Lindau (VHL):* entre la mitad y dos tercios de los sujetos con VHL (prácticamente todos, si vivieran lo suficiente) (v. capítulo 28) desarrollan quistes renales y carcinomas de células renales bilaterales y, a menudo, múltiples. *En los estudios actuales se considera responsable del desarrollo de los carcinomas de células claras, tanto familiares como esporádicos, al gen* VHL.
- *Síndrome de leiomiomatosis hereditaria y carcinoma de células renales:* esta enfermedad autosómica dominante es causada por mutaciones del gen *FH*, que expresa la fumarato hidratasa, y se caracteriza por presencia de leiomiomas cutáneos y uterinos y por una forma agresiva de carcinoma papilar, con aumento de la tendencia a la diseminación metastásica.
- *Carcinoma papilar hereditario.* Esta forma autosómica dominante se manifiesta por múltiples tumores bilaterales con histología papilar que muestran una serie de anomalías citogenéticas y, como veremos más adelante, mutaciones del protooncogén *MET*.
- *Síndrome de Birt-Hogg-Dubé:* el patrón de herencia autosómica dominante de esta enfermedad se debe a dos mutaciones que afectan al gen *BHD*, que expresa la foliculina. El síndrome presenta una constelación de tumores cutáneos (fibrofoliculomas, tricodiscomas y acrocordones), pulmonares (quistes o bullas) y renales, con una amplia diversidad de tipos histológicos.

Clasificación de los carcinomas de células renales: histología, citogenética y genética. La clasificación del carcinoma de células renales se basa en estudios citogenéticos e histológicos correlativos en tumores familiares y esporádicos. Los principales tipos del tumor son los siguientes (fig. 20-50):

- *Carcinoma de células claras.* Es el tipo más frecuente, responsable del 70-80% de los cánceres de células renales. Los tumores contienen células claras o de citoplasma granular y son *no papilares*. Pueden ser familiares, pero en la mayoría de los casos (95%) son esporádicos. En el 98% de esos tumores, tanto familiares como esporádicos o asociados al síndrome VHL, se observa la pérdida de secuencias en el brazo corto del cromosoma 3. La región perdida alberga el gen *VHL* (3p25.3). Un segundo alelo no delecionado del gen *VHL* muestra mutaciones somáticas o inactivación inducida por hipermetilación en hasta el 80% de los cánceres de células claras, lo que indica que el gen *VHL* actúa como gen supresor tumoral en los cánceres tanto esporádicos como familiares (v. capítulo 7). El gen *VHL* codifica una proteína que forma parte del complejo ubicuitina ligasa dirigido a otras proteínas para su degradación. Importante entre las dianas de la proteína VHL es el factor de transcripción factor 1 inducible por la hipoxia (HIF-1). Cuando el gen *VHL* está inactivo, las concentraciones de HIF-1 se mantienen altas, incluso en condiciones normóxicas, causando expresión inadecuada de varios genes que son modificados por HIF. Entre ellos se cuentan genes que promueven la angiogenia, como el VEGF, y otros que estimulan el crecimiento celular, como el factor de crecimiento insulínico 1 (IGF-1). Además, el HIF colabora en formas complejas con el factor oncógeno MYC para «reprogramar» el metabolismo celular de un modo que favorece el crecimiento. La secuenciación profunda de los genomas de los carcinomas renales ha puesto de manifiesto frecuentes mutaciones en diversos genes que regulan las modificaciones de las histonas, lo que indica que la desregulación del epigenoma también desempeña un papel importante en el carcinoma de células claras.
- El *carcinoma papilar* es responsable del 10-15% de los cánceres renales. Se caracteriza por un patrón de crecimiento papilar y también se presenta en formas familiares y esporádicas. Esos tumores no se asocian a deleciones de 3p. Las anomalías citogenéticas más frecuentes son las trisomías 7 y 17 y la pérdida del cromosoma Y en los hombres en la forma esporádica o trisomía 7 en la forma familiar. El gen en el cromosoma 7 para la forma familiar se ha localizado en *MET*, un protooncogén que codifica el receptor de la tirosina cinasa para el *factor de crecimiento de hepatocitos*. *MET* también está mutado en una pequeña proporción de carcinomas papilares esporádicos. Como se describe en el capítulo 3, el factor de crecimiento de hepatocitos (también denominado *factor de dispersión*) interviene en el crecimiento, la movilidad celular, la invasión y la diferenciación morfogénica. A diferencia de los carcinomas de células claras, los carcinomas papilares tienen con frecuencia un origen multifocal.
- El *carcinoma cromófobo* representa el 5% de los cánceres de células renales y está compuesto por células con membranas celulares prominentes y citoplasma eosinófilo pálido, normalmente con un halo que rodea el núcleo. En el estudio citogenético, esos tumores muestran múltiples pérdidas de cromosomas y una hipodiploidía extrema. Al igual que el oncocitoma benigno, se creen derivados de las células intercaladas de los túbulos colectores y su pronóstico es excelente comparado con el de los tumores de células claras y papilares. La disfunción histológica del oncocitoma puede ser difícil.
- El *carcinoma con translocación de Xp11* es un subtipo genéticamente diferenciado de carcinoma de células renales. A menudo afecta a pacientes jóvenes y se caracteriza por translocaciones del gen *TFE3* en Xp11.2 con numerosos genes asociados, todos los cuales determinan una sobreexpresión del factor de transcripción de TFE3. Las células

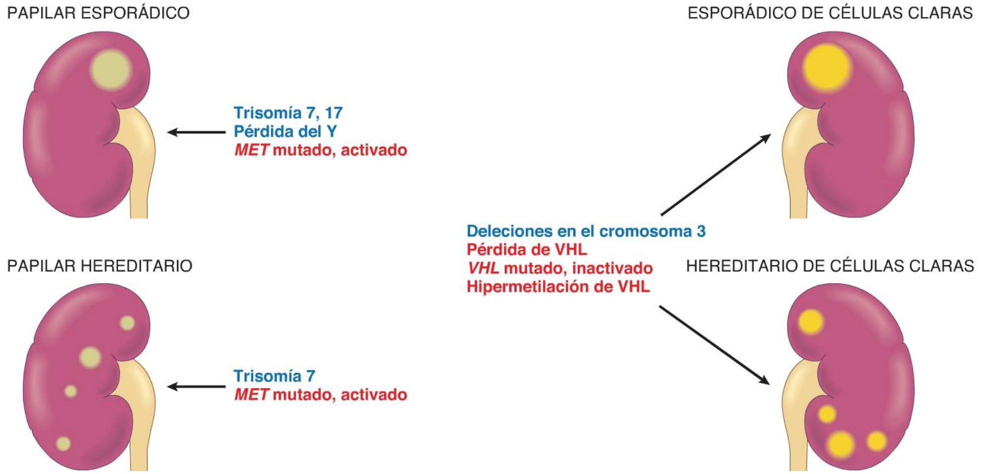


Figura 20-50 Citogenética *(azul)* y genética *(rojo)* del carcinoma de células claras frente al carcinoma papilar de células renales. (Por cortesía de la Dra. Keith Ligon, Brigham and Women's Hospital, Boston, Mass.)

neoplásicas tienen citoplasma claro con arquitectura papilar.

- El *carcinoma del conducto colector (conducto de Bellini)* representa el 1% o menos de las neoplasias renales epiteliales. Se origina en las células del conducto colector en la médula. Se han descrito varias pérdidas y deleciones cromosómicas, pero no se ha identificado un patrón diferenciado. Histológicamente, estos tumores se caracterizan por células malignas que forman glándulas atrapadas en un estroma fibroso prominente, típicamente en una localización medular. El *carcinoma medular* es una neoplasia morfológicamente similar que se observa en pacientes con rasgo falciforme.

MORFOLOGÍA

Los carcinomas de células renales pueden originarse en cualquier zona del riñón, pero son más frecuentes en los polos. Los **carcinomas de células claras** surgen principalmente del epitelio tubular proximal y normalmente se presentan como lesiones solitarias unilaterales. Son masas esféricas de tamaño variable, compuestas por un tejido brillante amarillo o blanco grisáceo que distorsiona el perfil del riñón. El color amarillo es consecuencia de la gran cantidad de lípidos que se acumulan en las células tumorales. Normalmente muestran áreas extensas de necrosis blanco-grisáceas, con focos de coloración hemorrágica. Los márgenes están normalmente bien definidos y limitados dentro de la cápsula renal (fig. 20-51). En el carcinoma de células claras, el patrón de crecimiento varía desde sólido a trabecular (a modo de cordón) o tubular (simulando túbulos). Las células tumorales son redondeadas o poligonales y presentan un abundante citoplasma claro o granular que contiene glucógeno y lípidos (fig. 20-52*A*). Esos tumores tienen una vasculatura ramificada delicada y pueden mostrar áreas quísticas y también sólidas. La mayoría de los tumores están bien diferenciados, pero algunos muestran atipia nuclear con núcleos pleomorfos y células gigantes.

A medida que aumentan de tamaño, los tumores pueden protruir hacia los cálices y la pelvis y, en última instancia, extenderse a través de las paredes al sistema colector y el uréter. **Una de las características más llamativas del carcinoma de células renales es su tendencia a invadir la vena renal** (v. fig. 20-51), en la que crece en forma de columna sólida de células que se extiende hasta la vena cava inferior y, a veces, hasta el lado derecho del corazón.

Los **carcinomas papilares,** de los que se cree que se desarrollan a partir de los túbulos contorneados distales, pueden ser multifocales y bilaterales. Suelen ser hemorrágicos y quísticos, sobre todo si son grandes. El tumor está formado por células cúbicas o cilíndricas bajas, organizadas en formaciones papilares. Las células espumosas intersticiales son frecuentes en los tumores papilares (fig. 20-52*B*). Pueden verse cuerpos de psamoma. El estroma es escaso, pero ricamente vascularizado. El **carcinoma cromófobo renal** está formado

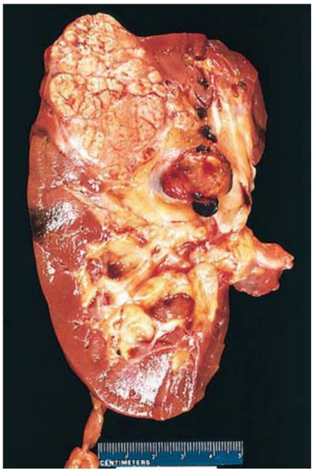


Figura 20-51 Carcinoma de células renales. Corte transversal de una neoplasia esférica amarilla en uno de los polos del riñón. Obsérvese la presencia de tumor dentro de la vena renal trombosada dilatada.

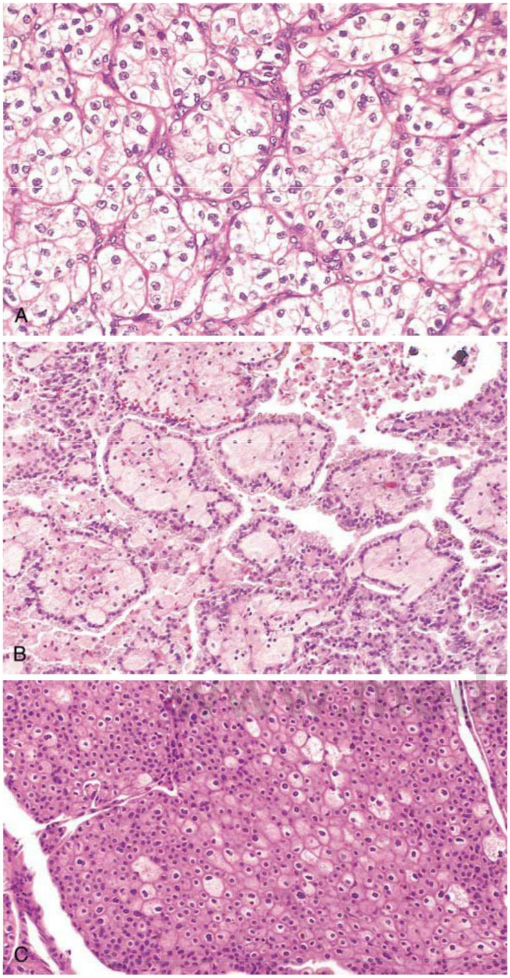


Figura 20-52 Carcinoma de células renales. **A.** De células claras. **B.** Tipo papilar. Obsérvense las papilas y los macrófagos espumosos en el eje. **C.** Tipo cromófobo. (Por cortesía del Dr. A. Renshaw, Baptist Hospital, Miami, Fla.)

por células eosinófilas pálidas, a menudo con un halo perinuclear, organizadas en láminas sólidas de forma que las células más grandes se concentran alrededor de los vasos sanguíneos (fig. 20-52*C*). El **carcinoma del conducto colector** es una rara variante que muestra canales irregulares recubiertos por un epitelio intensamente atípico con un patrón en tachuela. Los cambios sarcomatoides son infrecuentes en todos los tipos de carcinoma de células renales, pero representan una característica claramente fatídica.

Características clínicas. Las características clínicas clásicas del carcinoma de células renales son *dolor costovertebral*, una *masa palpable* y *hematuria*, pero las tres juntas se ven solo en el 10% de los casos. El signo más fiable de los tres es la hematuria, pero suele ser intermitente y microscópica. Por tanto, el tumor se mantiene silente hasta que alcanza un gran tamaño, a menudo mayor de 10 cm, momento en el que se asocia a síntomas constitucionales generalizados, como fiebre, malestar, debilidad y pérdida de peso. Este patrón de crecimiento asintomático se presenta en muchos pacientes, por lo que el tumor puede alcanzar un diámetro mayor de 10 cm cuando se descubre. Actualmente, se detectan cada vez más tumores en la fase asintomática en estudios radiológicos causales (p. ej., en la tomografía computarizada o la resonancia magnética) realizados por indicaciones no renales.

El carcinoma de células renales se considera uno de los grandes simuladores en medicina, ya que tiende a producir una gran diversidad de síntomas sistémicos que no están relacionados con el riñón. Además de la fiebre y los síntomas constitucionales mencionados, el carcinoma de células renales produce varios síndromes (v. capítulo 7) que se atribuyen a la producción anómala de hormonas, como *policitemia, hipercalcemia, hipertensión, disfunción hepática, feminización o masculinización, síndrome de Cushing, eosinofilia, reacciones leucemoides y amiloidosis*.

Una característica particularmente problemática de los carcinomas renales es su tendencia a metastatizar difusamente antes de dar lugar a síntomas o signos locales. En el 25% de los pacientes con carcinoma de células renales nuevos se aprecian signos radiológicos de metástasis en el momento de su presentación. Las localizaciones más frecuentes de las metástasis son los pulmones (más del 50%) y huesos (33%), seguidas en frecuencia por las adenopatías regionales, hígado, suprarrenales y cerebro.

La tasa de supervivencia media a 5 años del carcinoma de células renales es del 70% y puede llegar hasta el 95% en ausencia de metástasis a distancia. En caso de invasión de la vena renal o de extensión a la grasa perinéfrica, esta cifra se reduce hasta el 60%. La nefrectomía radical ha sido el tratamiento de elección, aunque, para preservar la función renal, se recomienda la nefrectomía parcial de los tumores T1a (< 4 cm), así como la de los tumores mayores cuando sea técnicamente viable. Los fármacos que inhiben el VEGF y varias tirosina cinasas se usan como tratamiento complementario en pacientes con afectación metastásica.

Carcinoma urotelial de la pelvis renal

El 5-10% de los tumores renales primarios se originan en el urotelio de la pelvis renal (fig. 20-53). Esos tumores abarcan una gama desde papilomas aparentemente benignos hasta carcinomas uroteliales invasivos (de células transicionales).

Los tumores de la pelvis renal suelen ser clínicamente evidentes en un período de tiempo relativamente corto, ya que se encuentran en el interior de la pelvis y, al fragmentarse, producen una hematuria apreciable. Casi siempre son pequeños en el momento de su descubrimiento. Pueden bloquear el flujo urinario y provocan una hidronefrosis palpable y dolor en el flanco. En el estudio histológico, los tumores de la pelvis son el homólogo exacto de los que se encuentran en la vejiga urinaria. Pueden consultarse más detalles en el capítulo 21.

Los tumores uroteliales pueden ser múltiples, afectando a la pelvis, uréteres y vejiga. En el 50% de los tumores de la pelvis renal se detecta un tumor urotelial de vejiga preexistente o concomitante. En el estudio histológico también se aprecian focos de atipia o carcinoma *in situ* en el urotelio macroscópicamente normal, a distancia del tumor pélvico. La incidencia de carcinomas uroteliales de pelvis renal aumenta en sujetos con síndrome de Lynch y nefropatía por analgésicos.

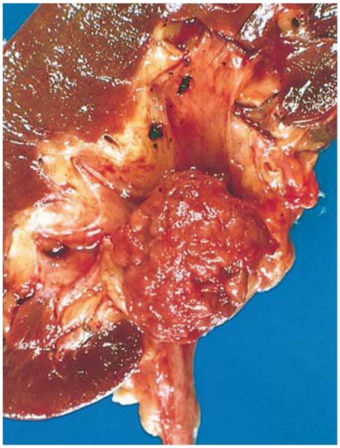


Figura 20-53 Carcinoma urotelial de la pelvis renal. La pelvis se ha abierto para exponer una neoplasia nodular irregular, inmediatamente proximal al uréter.

Es frecuente que la pared de la pelvis y los cálices esté infiltrada, motivo por el cual, y a pesar de su aspecto aparentemente benigno y pequeño, el pronóstico de estos tumores no es bueno. Las tasas de supervivencia a 5 años descritas varían del 50 al 100% en las lesiones no invasivas de bajo grado hasta menos del 10% en los tumores infiltrantes de alto grado.

CONCEPTOS CLAVE

Neoplasias renales

- El carcinoma de células renales claras es el subtipo más común de neoplasia renal maligna y, a menudo, afecta al *VHL*, un gen supresor tumoral.
- El carcinoma papilar de células renales es el segundo subtipo más frecuente de neoplasia renal maligna y puede afectar al protooncogén *MET*.
- Las formas hereditarias de carcinomas de células renales han dado lugar al descubrimiento de genes importantes (p. ej., *VHL*, *BHD*) para la carcinogenia renal.
- Los tumores uroteliales que se asemejan a tumores de la vejiga urinaria también se originan en la pelvis renal y tienen mal pronóstico.

LECTURAS RECOMENDADAS

Patogenia de la lesión glomerular inmunomediada

Couser WG: Basic and translational concepts of immune-mediated glomerular diseases. *J Am Soc Nephrol* 23:381–99, 2012. *[Destacada y exhaustiva revisión sobre la inmunopatogenia de las enfermedades glomerulares.]*

Pickering M, Cook HT: Complement and glomerular disease: new insights. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 20:271–7, 2011. *[Revisión reflexiva sobre los conceptos emergentes acerca de la contribución del complemento a las nefropatías, que enfatiza la desregulación de la vía alternativa en la activación del complemento.]*

Mecanismos de progresión en las glomerulopatías

Schlondorff DO: Overview of factors contributing to the pathophysiology of progressive renal disease. *Kidney Int* 74:860–6, 2008. *[Excelente resumen sobre las vías complejas e interconexionadas que conducen a la nefropatía crónica progresiva.]*

Síndrome nefrótico

D'Agati VD, Kaskel FJ, Falk RJ: Focal segmental glomerulosclerosis. *N Engl J Med* 365:2398–411, 2011. *[Excelente y bien ilustrada revisión sobre las características clínicas y patológicas de este grupo de enfermedades.]*

Jefferson JA, Nelson PJ, Najafian B, et al: Podocyte disorders: Core Curriculum 2011. *Am J Kidney Dis* 58:666–77, 2011. *[Excelente revisión de orientación clínica sobre las alteraciones de los podocitos que subyacen a múltiples tipos de glomerulopatía.]*

Ronco P, Debiec H: Pathogenesis of membranous nephropathy: recent advances and future challenges. *Nat Rev Nephrol* 8:203–13, 2012. *[Revisión exhaustiva sobre la inmunopatología de la nefropatía membranosa realizada por uno de los dos investigadores más importantes en la identificación de antígenos diana de esta enfermedad.]*

Sethi S, Fervenza FC: Membranoproliferative glomerulonephritis–a new look at an old entity. *N Engl J Med* 366:1119–31, 2012. *[Reevaluación excelente sobre las clasificaciones tradicionales de esta entidad con una revisión sobre los nuevos sistemas de clasificación basados en la patogenia.]*

Síndrome nefrítico

Nast CC: Infection-related glomerulonephritis: changing demographics and outcomes. *Adv Chronic Kidney Dis* 19:68–75, 2012. *[Revisión meditada que integra los conceptos establecidos desde hace tiempo sobre la glomerulonefritis asociada a una infección y los cambios en los patrones de expresión de la enfermedad en el primer y el tercer mundo.]*

Glomerulonefritis rápidamente progresiva (con semilunas)

Jennette JC, Falk RJ, Gasim AH: Pathogenesis of antineutrophil cytoplasmic autoantibody vasculitis. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 20:263–70, 2011. *[Revisión corta, aunque exhaustiva, sobre esta forma importante de vasculitis que se centra en la fisiopatología que subyace a ella.]*

Kambham N: Crescentic Glomerulonephritis: an update on Pauci-immune and Anti-GBM diseases. *Adv Anat Pathol* 19(2):111–24, 2012. *[Revisión actual sobre las manifestaciones clínicas y patológicas de estas enfermedades.]*

Tarzi RM, Cook HT, Pusey CD: Crescentic glomerulonephritis: new aspects of pathogenesis. *Semin Nephrol* 31:361–8, 2011. *[Excelente consideración sobre la patogenia de la glomerulonefritis con formación de semilunas que complementa la revisión sobre vasculitis realizada por Jennette et al.]*

Anomalías urinarias aisladas

Gubler MC: Inherited diseases of the glomerular basement membrane. *Nat Clin Pract Nephrol* 4:24–37, 2008. *[Detallada revisión sobre la fisiopatología de las nefritis hereditarias y una guía clara para su identificación y diagnóstico diferencial.]*

Suzuki H, Kiryluk K, Novak J, et al: J The pathophysiology of IgA nephropathy. *Am Soc Nephrol* 22:1795–803, 2011. *[Excelente revisión que detalla los conceptos emergentes sobre la fisiopatología de este trastorno.]*

Lesión/necrosis tubular aguda

Bellomo R, Kellum JA, Ronco C: Acute kidney injury. *Lancet* 380:756–66, 2012. *[Excelente revisión sobre las lesiones renales agudas centrada en los aspectos clínicos y vinculados con el tratamiento.]*

Bonventre JV, Yang LJ: Cellular pathophysiology of ischemic acute kidney injury. *Clin Invest* 121:4210–21, 2011. *[Revisión exhaustiva sobre los componentes celulares y los distintos mecanismos que contribuyen a la lesión isquémica renal.]*

Nefritis tubulointersticial

Montini G, Tullus K, Hewitt I: Febrile urinary tract infectiouns in children. *N Engl J Med* 365:239–50, 2011. *[Revisión sobre los aspectos clínicos y patológicos de la pielonefritis pediátrica.]*

Perazella MA, Markowitz GS: Drug-induced acute interstitial nephritis. *Nat Rev Nephrol* 6:461–70, 2010. *[Revisión sobre los diversos fármacos que pueden inducir una nefritis intersticial aguda, junto con aspectos clínicos y patológicos importantes.]*

Vasculopatías

Hill GS. Hypertensive nephrosclerosis. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 17:266–70, 2008. *[Revisión de la fisiopatología subyacente a la nefroesclerosis hipertensiva.]*

Keir L, Coward RJM: Advances in our understanding of the pathogenesis of glomerular thrombotic microangiopathy. *Pediatr Nephrol* 26:523–33, 2011. *[Actualización sobre la desregulación de la vía*

alternativa de la cascada del complemento y otros mecanismos que contribuyen a la microangiopatía trombótica.]

Nefropatías quísticas

Benoit G, Machuca E, Heidet L, et al: Hereditary kidney diseases: highlighting the importance of classical Mendelian phenotypes. *Ann NY Acad Sci* 1214:83–98, 2010. *[Revisión de las mutaciones genéticas que afectan a diversas estructuras renales, que van desde los podocitos a la membrana basal glomerular o las mitocondrias.]*

Hildebrandt F, Benzing T, Katsanis N. Ciliopathies. *N Engl J Med* 364:1533–43, 2011. *[Excelente revisión del espectro de mutaciones monogénicas que afectan a los cilios y sus manifestaciones clínicas y los mecanismos patológicos subyacentes.]*

Neoplasias del riñón

Algaba F, Akaza H, Lopez-Beltran A, et al: Current pathology keys of renal cell carcinoma. *Eur Urol* 60:634–43, 2011. *[Revisión exhaustiva sobre la clasificación patológica del carcinoma de células renales.]*

Jonasch E, Futreal A, Davis I, et al: State of the science: an update on renal cell carcinoma. *Mol Cancer Res* 10:859–80, 2012. *[Excelente revisión de la base molecular del carcinoma de células renales y sus subtipos que analiza de forma especial las posibles implicaciones terapéuticas.]*

Página deliberadamente en blanco

Véase *TARGETED THERAPY* (TRATAMIENTO DIRIGIDO), disponible *online* en **www.studentconsult.com**

CAPÍTULO

21 Vías urinarias bajas y aparato genital masculino

Jonathan I. Epstein • Tamara L. Lotan

ÍNDICE DEL CAPÍTULO

VÍAS URINARIAS BAJAS

Las pelvis renales, los uréteres, la vejiga y la uretra (excepto en su porción terminal) están revestidos por una forma especial de epitelio de transición llamada *urotelio.* Este consta de entre cinco y seis capas de células de núcleos ovales, a menudo con hendiduras nucleares lineales, y una capa superficial de «células en paraguas», grandes, aplanadas y con abundante citoplasma. Este epitelio se apoya sobre una membrana basal desarrollada, por debajo de la cual se encuentra la lámina propia. La lámina propia de la vejiga de la orina contiene fragmentos de músculo liso que forman una muscular de la mucosa discontinua, que debe diferenciarse de los haces musculares de mayor tamaño y mejor definidos que, en las capas más profundas, forman el músculo detrusor (muscular propia), ya que la estadificación de los cánceres de vejiga se basa en la invasión de este último. Si se obstruye el flujo de orina y la presión intravesical aumenta, la musculatura de la vejiga se hipertrofia.

Los uréteres tienen un trayecto retroperitoneal. En consecuencia, los tumores o la fibrosis retroperitoneal pueden atraparlos, provocando en ocasiones su obstrucción. Cuando entran en la pelvis, lo hacen en posición anterior a las arterias ilíaca común o ilíaca externa. En la pelvis femenina se encuentran muy cerca de las arterias uterinas y, en consecuencia, son vulnerables a sufrir daños durante la cirugía del aparato genital femenino. Hay tres puntos en que presentan un ligero estrechamiento –la unión ureteropélvica, su entrada a la vejiga y cuando se cruzan con los vasos ilíacos–, en los que pueden quedar impactados los cálculos renales en su trayecto desde el riñón hacia la vejiga. Cuando los uréteres entran en la vejiga siguen una trayectoria oblicua y terminan en un orificio a modo de hendidura. La oblicuidad del segmento intramural del orificio ureteral permite que la musculatura que rodea a la vejiga actúe

como una válvula esfinteriana, bloqueando el reflujo ascendente de la orina incluso en presencia de una gran distensión de la vejiga de la orina. Como se comenta en el capítulo 20, un defecto de la porción intravesical del uréter da lugar al reflujo vesicoureteral.

La estrecha relación entre el aparato genital femenino y la vejiga hace posible la diseminación de la enfermedad de un aparato al otro. En las mujeres de mediana edad y mayores, la relajación del soporte pélvico provoca prolapso (descenso) del útero, que arrastra el suelo de la vejiga. En esta situación la vejiga protruye en la vagina, creando un saco *(cistocele)* que no puede vaciarse con facilidad durante la micción. En los hombres, las vesículas seminales y la próstata mantienen una relación estrecha similar, al estar situados en una localización inmediatamente posterior e inferior al cuello de la vejiga. Por tanto, el aumento de tamaño de la próstata, tan frecuente a partir de la mediana edad, constituye una causa importante de obstrucción de vías urinarias. En las secciones siguientes comentaremos las principales lesiones patológicas de los uréteres, la vejiga de la orina y la uretra.

Uréteres

Malformaciones congénitas

Las malformaciones congénitas de los uréteres se pueden encontrar en el 2-3% de todas las autopsias. Si bien en su mayoría carecen de significado clínico, algunas contribuyen a la obstrucción del flujo de la orina y pueden causar enfermedad clínica. Las anomalías de la unión ureterovesical que potencian el reflujo se comentan al describir la pielonefritis en el capítulo 20.

- **Uréteres dobles y bífidos.** Los uréteres dobles se asocian casi invariablemente a una pelvis renal doble totalmente diferenciada o a un desarrollo anómalo con un riñón grande que tiene una pelvis parcialmente bífida que termina en uréteres independientes. Los uréteres dobles pueden seguir trayectorias independientes hasta la vejiga, pero normalmente se unen dentro de la pared vesical y drenan a través de un único orificio ureteral. La mayoría son unilaterales y carecen de significado clínico.
- La **obstrucción de la unión ureteropélvica (UUP)** es un trastorno congénito que constituye la principal causa de hidronefrosis en lactantes y niños. Los casos que se presentan en las fases tempranas de la vida son bilaterales en el 20% de las ocasiones, a menudo se asocian a otras anomalías congénitas y afectan preferentemente a los hombres. En una porción minoritaria de casos se encuentra una agenesia del riñón contralateral. En los adultos, la obstrucción de la UUP es más frecuente en mujeres y suele ser unilateral. Este problema se ha atribuido a una anomalía de la organización de los haces de músculo liso en la UUP, al depósito excesivo de estroma colágeno entre los haces de músculo liso o, más raramente, a la compresión congénita de la UUP por los vasos renales.
- Los **divertículos,** excrecencias saculares de la pared ureteral, son lesiones poco frecuentes que pueden ser congénitas o adquiridas. Son mayoritariamente asintomáticos, aunque la estasis urinaria en los divertículos en ocasiones produce infecciones de repetición. Puede verse dilatación *(hidrouréter),* elongación y tortuosidad de los uréteres como anomalías congénitas o como defectos adquiridos.

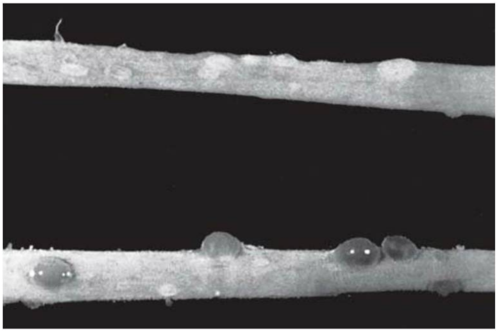


Figura 21-1 Uréteres abiertos que muestran una ureteritis quística. Obsérvense los quistes lisos que protruyen desde la mucosa.

Inflamación

La ureteritis, aunque se asocia a inflamación, normalmente no implica infección y tiene escasas consecuencias clínicas.

MORFOLOGÍA

La acumulación o agregación de linfocitos formando centros germinales de la región subepitelial puede causar una pequeña elevación de la mucosa y producir una superficie mucosa granular fina **(ureteritis folicular).** En otros casos, la mucosa puede verse salpicada por finos quistes de diámetro variable entre 1 y 5 mm recubiertos por urotelio aplanado **(ureteritis quística)** (fig. 21-1).

Tumores y lesiones seudotumorales

Los tumores primarios del uréter son raros. Los tumores benignos pequeños del uréter son de origen generalmente mesenquimatoso. El *pólipo fibroepitelial* es una lesión tumoral que aparece como una pequeña masa que se proyecta hacia la luz, a menudo en niños. Es más frecuente en los uréteres, pero también puede aparecer en la vejiga, la pelvis renal y la uretra. El pólipo está formado por tejido conjuntivo laxo vascularizado revestido por urotelio.

Los tumores malignos primarios del uréter se parecen a los originados en la pelvis renal, cálices y vejiga. La mayoría son *carcinomas uroteliales* (fig. 21-2). Son más frecuentes durante la sexta y la séptima décadas de la vida y causan obstrucción de la luz ureteral. En ocasiones, son multifocales y coinciden con neoplasias similares en la vejiga o la pelvis renal.

Lesiones obstructivas

Múltiples lesiones pueden obstruir los uréteres y dar lugar a un *hidrouréter,* a *hidronefrosis* y, a veces, a *pielonefritis* (v. capítulo 20). En esos casos lo significativo no es la dilatación ureteral, sino la afectación consiguiente de los riñones. Las causas más importantes, clasificadas según su origen intrínseco o extrínseco, se resumen en la tabla 21-1. La obstrucción unilateral es consecuencia de causas proximales, mientras que la obstrucción bilateral se relaciona con causas distales como la hiperplasia nodular de la próstata. Solo comentaremos con mayor detalle la fibrosis retroperitoneal esclerosante.



Figura 21-2 Carcinoma de células transicionales papilar que afecta extensamente al uréter. (Por cortesía de la Dra. Cristina Magi-Galluzzi, The Johns Hopkins Hospital, Baltimore, Md.)

Fibrosis retroperitoneal esclerosante. Esta causa poco frecuente de estrechamiento u obstrucción se caracteriza por un proceso fibrótico proliferativo inflamatorio que engloba las estructuras retroperitoneales y provoca hidronefrosis. El trastorno se produce en pacientes de edad mediana o avanzada, y es más frecuente en hombres que en mujeres. Al menos un subgrupo de estos casos se asocia a una *enfermedad relacionada con IgG4,* entidad recientemente descrita caracterizada por unas concentraciones séricas de IgG4 elevadas y lesiones fibroinflamatorias ricas en células plasmáticas secretoras de IgG4 (v. capítulo 6). Además de al retroperitoneo, este trastorno a menudo afecta a otros tejidos, sobre todo órganos exocrinos, como el páncreas y las glándulas salivales. Otros casos de fibrosis retroperitoneal se asocian a exposición a fármacos (derivados del cornezuelo, bloqueantes β-adrenérgicos), trastornos inflamatorios adyacentes (vasculitis, diverticulitis o enfermedad de Crohn) o procesos malignos (linfomas, carcinomas de vías urinarias). No obstante, la mayoría de los casos no tienen una causa evidente y se consideran primarios o idiopáticos (enfermedad de Ormond).

El estudio microscópico revela de manera característica un tejido fibroso que contiene un infiltrado prominente de linfocitos, a menudo con centros germinales, células plasmáticas (con frecuencia IgG4-positivas) y eosinófilos. El tratamiento consiste inicialmente en corticoesteroides, aunque muchos pacientes adquieren resistencia pasado un tiempo y requieren endoprótesis ureterales o liberación quirúrgica de los uréteres del tejido fibroso circundante (ureterólisis).

Tabla 21-1 Principales causas de obstrucción ureteral

Tipo de obstrucción	Causa
Intrínseca	
Cálculos	De origen renal, raramente mayor de 5 mm de diámetro Las litiasis renales más grandes no caben en los uréteres Impactan en lugares de estrechamiento ureteral –la unión ureteropélvica, cruce de los uréteres con los vasos ilíacos y entrada en la vejiga– y provocan un «cólico renal» insoportable
Estenosis	Congénita o adquirida (inflamaciones)
Tumores	Carcinoma de células transicionales originado en los uréteres Raramente, tumores benignos o pólipos fibroepiteliales
Coágulos de sangre	Hematuria masiva por cálculos renales, tumores o necrosis papilar
Neurógena	Interrupción de las vías nerviosas hacia la vejiga
Extrínseca	
Embarazo	Relajación fisiológica del músculo liso o presión en los uréteres, en el borde pélvico, por el fondo que aumenta de tamaño
Inflamación periureteral	Salpingitis, diverticulitis, peritonitis, fibrosis esclerosante retroperitoneal
Endometriosis	Con lesiones pélvicas, seguidas de cicatrización
Tumores	Cánceres de recto, vejiga, próstata, ovarios, útero, cuello uterino, linfomas, sarcomas

CONCEPTOS CLAVE

Trastornos de los uréteres

- La obstrucción ureteral es clínicamente significativa, porque puede más tarde afectar al riñón (hidronefrosis o incluso pielonefritis), con el consiguiente deterioro de la función renal.
- En niños, la obstrucción congénita de la unión ureteropélvica (UUP) es la lesión obstructiva ureteral más común.
- En adultos, la obstrucción ureteral puede ser aguda (p. ej., por cálculos) o crónica (p. ej., por tumores intrínsecos o extrínsecos o, con menos frecuencia, por trastornos idiopáticos, como la fibrosis retroperitoneal esclerosante).

Vejiga de la orina

Las enfermedades de la vejiga suelen ser incapacitantes, pero no mortales. La cistitis es particularmente frecuente en mujeres jóvenes en edad fértil. Los tumores de la vejiga son una causa importante de morbimortalidad.

Malformaciones congénitas

- El **reflujo vesicoureteral** es la anomalía congénita más frecuente y grave. Por ser un importante factor implicado en la infección y la cicatrización renales, fue analizado con anterioridad, en el capítulo 20, en el apartado dedicado a la pielonefritis. Las conexiones anómalas entre la vejiga y la vagina, el recto o el útero pueden generar *fístulas vesicouterinas congénitas*.
- Los **divertículos** son evaginaciones saculares de la pared de la vejiga congénitas o adquiridas, cuyo diámetro oscila entre menos de 1 y de 5 a 10 cm. Los *divertículos congénitos* pueden deberse al fracaso focal durante el desarrollo de la musculatura normal o a una cierta obstrucción de las vías urinarias durante el desarrollo fetal. Los *divertículos adquiridos* se ven más a menudo en la hipertrofia prostática (por hiperplasia o neoplasia), que produce una obstrucción del flujo de la orina y un importante engrosamiento de la pared vesical muscular. El aumento de presión intravesical causa una excrecencia de la pared vesical y la formación de los divertículos. Con frecuencia, son múltiples y sus cuellos estrechados se localizan entre los haces musculares hipertrofiados entrecruzados.

Aunque la mayoría de los divertículos son pequeños y asintomáticos, pueden ser clínicamente significativos porque son zonas de estasis de la orina y predisponen a la infección y a la formación de los cálculos de vejiga. También predisponen al reflujo vesicoureteral como resultado

del pinzamiento del uréter. Más raramente, puede surgir un carcinoma en un divertículo vesical; estos tumores tienden a diagnosticarse en un estadio más avanzado como consecuencia de la pared muscular fina o ausente del divertículo.

- La **extrofia de la vejiga** es un fracaso del desarrollo de la pared anterior del abdomen y la vejiga, de manera que esta última comunica directamente a través de un gran defecto con la superficie del cuerpo o aparece como un saco abierto (fig. 21-3). La mucosa expuesta de la vejiga puede sufrir una metaplasia glandular cólica y es objeto de infecciones que, a menudo, se diseminan hacia niveles superiores del aparato urinario. Los pacientes tienen un mayor riesgo de desarrollar un adenocarcinoma que surge en el resto de la vejiga. Esas lesiones son susceptibles de corrección quirúrgica y la supervivencia a largo plazo es posible.
- **Anomalías del uraco.** El uraco (el canal que conecta la vejiga fetal con la alantoides) está normalmente obstruido después del nacimiento, pero a veces se mantiene total o parcialmente permeable. Cuando es totalmente permeable, se crea una *vía urinaria fistulosa* que conecta la vejiga con el ombligo. En otros casos solo persiste la región del uraco, dando lugar a *quistes del uraco* recubiertos por urotelio o por epitelio glandular metaplásico. Los **carcinomas,** principalmente tumores glandulares, pueden originarse en este tipo de quistes (v. «Neoplasias»). Solo son responsables de una minoría de todos los cánceres de vejiga (0,1-0,3%), pero se asocian al 20-40% de los adenocarcinomas de vejiga.

Inflamación

Cistitis aguda y crónica

La pielonefritis bacteriana viene precedida con frecuencia por la infección de la vejiga de la orina, con diseminación retrógrada de los microorganismos hacia los riñones y sus sistemas colectores (v. capítulo 20). Los agentes etiológicos más comunes de la cistitis son los coliformes: *Escherichia coli,* seguida por *Proteus, Klebsiella* y *Enterobacter.* Las mujeres tienen más probabilidades de desarrollar cistitis como resultado de sus uretras más cortas. La *cistitis tuberculosa* casi siempre es una secuela de la tuberculosis renal. *Candida albicans* y, con mucha menor frecuencia, los criptococos causan cistitis, en particular en pacientes inmunodeprimidos o que reciben antibióticos a largo plazo. La esquistosomiasis *(Schistosoma haematobium)* es rara en EE. UU., pero es frecuente en algunos países de Oriente Medio, principalmente en Egipto. Los virus (p. ej., adenovirus), *Chlamydia* y *Mycoplasma* también pueden causar cistitis. Los factores predisponentes son litiasis vesical, obstrucción de la orina, diabetes mellitus, instrumentación y deficiencia inmunitaria. Finalmente, la irradiación de la región de la vejiga da lugar a una *cistitis por radiación*.

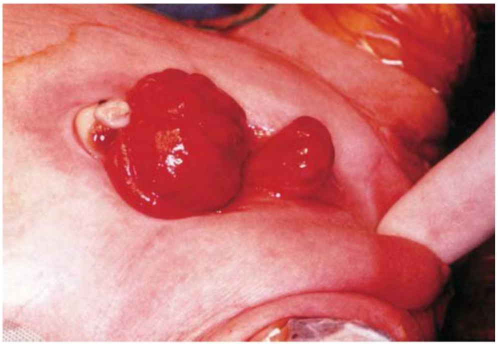


Figura 21-3 Extrofia de la vejiga en un niño recién nacido. Puede verse el cordón umbilical ligado por encima de la mucosa hiperémica de la vejiga evertida. Por debajo se ve un pene incompletamente formado con un epispadias importante. (Por cortesía del Dr. John Gearhart, The Johns Hopkins Hospital, Baltimore, Md.)

MORFOLOGÍA

La mayoría de los casos de cistitis producen una inflamación inespecífica aguda o crónica de la vejiga. En el aspecto macroscópico se aprecia hiperemia de la mucosa e infiltrado de neutrófilos, asociados a veces a exudado. Los pacientes que reciben **fármacos antitumorales citotóxicos,** como ciclofosfamida, pueden desarrollar una **cistitis hemorrágica.** La infección por adenovirus también causa cistitis hemorrágica. La persistencia de la infección bacteriana provoca **cistitis crónica,** asociada a infiltrados inflamatorios mononucleares.

Otros patrones de cistitis crónica que merecen una breve mención no siempre están relacionados con infección. La **cistitis folicular** se caracteriza por presencia de folículos linfoides en la mucosa de la vejiga y la pared subyacente. La **cistitis eosinófila,** manifestada por infiltrados eosinófilos submucosos, es una característica inflamación subaguda inespecífica, aunque también puede ser manifestación de un trastorno alérgico sistémico.

Todas las formas de cistitis se caracterizan por una tríada de síntomas: 1) polaquiuria, que en los casos agudos obliga a orinar cada 15-20 min; 2) dolor abdominal bajo localizado en la región de la vejiga o en la región suprapúbica, y 3) disuria –dolor o sensación de quemazón al orinar–.

Los síntomas locales de cistitis pueden ser solo molestos, pero estas infecciones también pueden ser antecedentes de la pielonefritis, un trastorno más grave (v. capítulo 20). La cistitis es a veces una complicación secundaria de un trastorno subyacente asociado a la estasis urinaria, como el aumento de tamaño de la próstata, cistocele de la vejiga, cálculos o tumores. Esas enfermedades primarias se deben corregir antes de poder solucionar la cistitis.

Formas especiales de cistitis

Diversas variantes de cistitis presentan causas o aspectos morfológicos diferenciados.

Cistitis intersticial (síndrome de dolor pélvico crónico). Esta forma de cistitis crónica se produce con mayor frecuencia en mujeres y se caracteriza por dolor suprapúbico intermitente, a menudo intenso, polaquiuria, tenesmo, hematuria y disuria, y signos cistoscópicos de fisuras y hemorragias puntiformes (glomerulaciones) en la mucosa de la vejiga después de la distensión luminal. La etiología de esta problemática patología es desconocida, su evaluación y su diagnóstico resultan controvertidos, y su tratamiento es, en buena medida, empírico. Algunos casos se asocian a úlceras crónicas en la mucosa *(úlceras de Hunner),* en lo que se considera la *fase tardía (clásica, ulcerada)* de la enfermedad. El incremento del número de mastocitos es característico de esta enfermedad, aunque la importancia patogénica y la utilidad diagnóstica son inciertas. En la evolución tardía puede producirse una fibrosis transmural que termina por contraer la vejiga. Los hallazgos patológicos

son inespecíficos y la utilidad fundamental de la biopsia es descartar el carcinoma *in situ*, que puede simular una cistitis intersticial en la clínica.

Malacoplaquia. Reacción inflamatoria crónica prototípica que parece relacionarse con defectos adquiridos de la función de los fagocitos, la malacoplaquia se produce en un contexto de infección bacteriana crónica, principalmente por *E. coli* o, en ocasiones, por el género *Proteus.* Se registra con mayor frecuencia en receptores de trasplante inmunodeprimidos.

MORFOLOGÍA

En la vejiga, la malacoplaquia adopta la forma de placas de mucosa blandas, amarillas y ligeramente elevadas de 3-4 cm de diámetro (fig. 21-4), rellenas de macrófagos espumosos de gran tamaño mezclados con células gigantes multinucleadas ocasionales y linfocitos. **Los macrófagos tienen un citoplasma granular abundante** debido a los fagosomas que están llenos de partículas y restos de membranas de origen bacteriano. Además, es típico encontrar dentro de los macrófagos concreciones mineralizadas laminares como consecuencia del depósito de calcio en los lisosomas aumentados de tamaño, lo que se conoce como **cuerpos de Michaelis-Gutmann** (fig. 21-5). Los macrófagos y los fagosomas gigantes, que aparecen inhabitualmente, sugieren defectos en la función fagocítica de los macrófagos, que son sobrecargados por productos bacterianos no digeridos. Se han descrito lesiones similares en colon, pulmones, huesos, riñones, próstata y epidídimo.

Cistitis polipoidea. La cistitis polipoidea es una afección inflamatoria que se produce como consecuencia de la irritación de la mucosa de la vejiga. Aunque las sondas permanentes son la causa citada con mayor frecuencia, cualquier agente lesivo puede ocasionar esta lesión. El urotelio protruye en amplias proyecciones polipoideas bulbosas como consecuencia del importante edema submucoso. La cistitis polipoidea se puede confundir con un carcinoma urotelial papilar clínica e histológicamente.

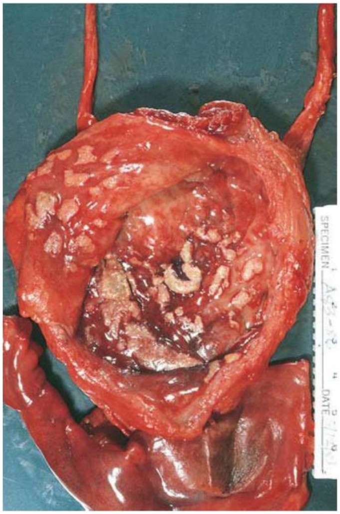


Figura 21-4 Cistitis con malacoplaquia que muestra el exudado inflamatorio y placas anchas y planas.

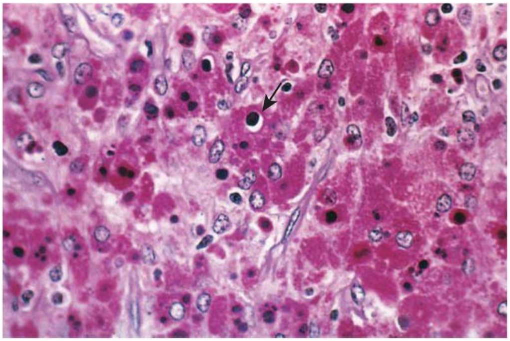


Figura 21-5 Malacoplaquia, tinción con ácido peryódico de Schiff (PAS). Obsérvense los macrófagos grandes con citoplasma granular PAS positivo y varios cuerpos densos redondos de Michaelis-Gutmann rodeados por agujeros artefactuales claros en la mitad superior del campo *(flecha).*

Lesiones metaplásicas

- **Cistitis glandular y cistitis quística.** Son lesiones frecuentes de la vejiga de la orina en las que los nidos de urotelio (nidos de Brunn) se introducen hacia la lámina propia. En este contexto, las células epiteliales del centro del nido sufren metaplasia y adoptan un aspecto cúbico o cilíndrico *(cistitis glandular),* o se retraen para generar espacios quísticos revestidos por urotelio aplanado *(cistitis quística).* Es frecuente que coexistan ambos procesos, por lo que la afección se denomina habitualmente *cistitis quística y glandular.* En una variante de cistitis glandular se aprecian células caliciformes y el epitelio se parece a la mucosa intestinal *(metaplasia intestinal o cólica).* Ambas variantes son hallazgos accidentales frecuentes en vejigas normales, si bien también pueden surgir a partir de inflamación y metaplasia.
- **Metaplasia escamosa.** En respuesta a una lesión, el urotelio es reemplazado por un epitelio escamoso no queratinizante que proporciona un revestimiento más resistente. Esta modificación debe distinguirse del epitelio escamoso glucogenizado que se encuentra normalmente en las mujeres en el trígono.
- **Adenoma nefrógeno.** El adenoma nefrógeno es una lesión infrecuente, consecuencia de la descamación de células tubulares renales, que se implantan en zonas de urotelio dañado. El urotelio suprayacente se puede reemplazar focalmente por epitelio cúbico, que puede adoptar un patrón de crecimiento papilar. Aunque las lesiones suelen medir menos de 1 cm, se han referido casos de tamaño superior que producen signos y síntomas sospechosos de cáncer. Además, la proliferación tubular infiltra a veces la lámina propia subyacente y el músculo detrusor superficial, simulando un proceso maligno.

CONCEPTOS CLAVE

Trastornos inflamatorios y metaplasias de la vejiga

- La vejiga puede verse afectada por numerosas lesiones inflamatorias, muchas de las cuales cursan con polaquiuria y disuria.

- La cistitis bacteriana aguda o crónica es muy frecuente, en especial en mujeres y, en la mayoría de los casos, es consecuencia de la diseminación retrógrada de las bacterias cólicas.
- Otras causas de cistitis obedecen a causas yatrógenas, como la cistitis por radiación o la hemorrágica, inducida por los quimioterápicos antitumorales.
- Ciertas lesiones vesicales inflamatorias o metaplásicas son significativas por el hecho de que pueden simular un cáncer de vejiga; entre ellas destacan la malacoplaquia, la cistitis polipoidea, la cistitis quística y glandular, y el adenoma nefrógeno.

Neoplasias

El cáncer de vejiga es responsable del 7% de todos los cánceres y del 3% de la mortalidad por cáncer en EE. UU. El 95% de los tumores de la vejiga son de origen epitelial y el resto corresponden a tumores mesenquimatosos (tabla 21-2). La mayoría de los tumores epiteliales son de tipo urotelial (células transicionales) y, por tanto, se denominan indistintamente *tumores uroteliales o transicionales,* pero también aparecen carcinomas epidermoides y adenocarcinomas. Aquí nos centraremos en los tumores uroteliales y comentaremos brevemente los demás tumores.

Tumores uroteliales

Los tumores uroteliales representan el 90% de todos los tumores vesicales y cubren todo el espectro desde pequeñas lesiones benignas que no recidivan a cánceres agresivos con frecuencia mortales. Muchos de esos tumores son multifocales en su presentación. Aunque se ven con mayor frecuencia en la vejiga, todas las lesiones uroteliales que se describen a continuación pueden encontrarse en cualquier localización en la que haya urotelio, desde la pelvis renal a la uretra distal.

Existen dos lesiones precursoras diferenciadas del carcinoma urotelial invasivo: tumores papilares no invasivos y carcinoma urotelial plano no invasivo. Las lesiones precursoras más frecuentes son los tumores papilares no invasivos, que se originan a partir de la hiperplasia papilar urotelial. Esos tumores sufren una serie de cambios atípicos y se clasifican de acuerdo con su comportamiento biológico. La otra lesión precursora del carcinoma invasivo, el carcinoma urotelial plano no invasivo, se denomina carcinoma *in situ* o CIS. Como se comenta en el capítulo 7, el término CIS se utiliza para describir las lesiones epiteliales que presentan características citológicas de malignidad, pero que están confinados al epitelio sin mostrar invasión de la membrana basal. Estas lesiones se consideran de alto grado. En la mitad de los sujetos con cáncer de vejiga invasivo el tumor ya ha infiltrado la pared vesical en el momento de la presentación y lesiones precursoras no se detectan. Se supone que la lesión precursora ha sido destruida por el componente invasivo de alto grado, que aparece típicamente como una masa ulcerada, a menudo de gran tamaño. Aunque la invasión de la lámina propia empeora el pronóstico, el motivo fundamental de la reducción de la supervivencia es la invasión de la muscular propia (músculo detrusor). Una vez que se produce esta invasión, la tasa de supervivencia a 5 años es del 30%.

Tabla 21-2 Tumores de la vejiga urinaria

Tumores de la vejiga urinaria
Tumores uroteliales (transicionales)
Papiloma exofítico
Papiloma invertido
Neoplasias uroteliales papilares de bajo potencial maligno
Cánceres uroteliales papilares de bajo y alto grado
Carcinoma *in situ* (CIS, o carcinoma urotelial plano no invasivo)
Carcinoma mixto
Adenocarcinoma
Carcinoma microcítico
Sarcomas

Tabla 21-3 Clasificación de los tumores uroteliales (células transicionales)

Grados de la OMS/ISUP
Papiloma urotelial
Neoplasia urotelial de bajo potencial maligno
Carcinoma urotelial papilar de bajo grado
Carcinoma urotelial papilar de alto grado
Grados de la OMS
Papiloma urotelial
Neoplasia urotelial de bajo potencial maligno
Carcinoma urotelial papilar, grado 1
Carcinoma urotelial papilar, grado 2
Carcinoma urotelial papilar, grado 3

ISUP, International Society of Urological Pathology; OMS, Organización Mundial de la Salud.

En la tabla 21-3 hemos resumido dos de los sistemas de clasificación más frecuentes de estos tumores. La clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) de 1973 clasifica los tumores en papiloma totalmente benigno, más raro, y tres grados de carcinoma de células transicionales (grados I, II y III). En una clasificación más reciente basada en el consenso alcanzado en una conferencia de la International Society of Urological Pathology (ISUP) en 1998 y adoptada por la OMS en 2004, se reconoce una entidad rara, el papiloma benigno, un grupo de neoplasias uroteliales papilares de bajo potencial maligno y dos grados de carcinoma (bajo y alto grado).

Epidemiología y patogenia. La incidencia de carcinoma de vejiga es mayor en hombres que en mujeres, en países desarrollados que en vías de desarrollo, y en el medio urbano que en el medio rural. La relación entre hombres y mujeres para los tumores uroteliales es de 3:1. El 80% de los pacientes tiene entre 50 y 80 años. El cáncer de vejiga no es una entidad familiar, con raras excepciones.

Hay varios factores implicados en la aparición de un carcinoma urotelial. Algunos de los principales son los siguientes:

- **El consumo de cigarrillos es, claramente, el más importante, y aumenta el riesgo entre tres y siete veces, dependiendo de la duración del tabaquismo y del tipo de tabaco consumido.** Entre el 50 y el 80% de todos los cánceres de vejiga de los hombres se asocian al consumo de cigarrillos. Los puros y el tabaco de pipa y de mascar conllevan un riesgo menor.
- **Exposición industrial a arilaminas,** en particular a 2-naftilamina y compuestos relacionados, como se comenta al hablar de la carcinogenia química (v. capítulo 7). Los cánceres aparecen entre 15 y 40 años después de la primera exposición.
- Las infecciones por ***Schistosoma haematobium*** en áreas endémicas (Egipto o Sudán) son un riesgo conocido. Los huevos del parásito se depositan en la pared vesical y desencadenan una enérgica respuesta inflamatoria crónica que induce metaplasia y displasia escamosas progresivas en la mucosa y, en algunos casos, neoplasia. El 70% de los cánceres son epidermoides y el resto son uroteliales o, con menor frecuencia, glandulares.

- El **uso de analgésicos a largo plazo** también puede estar implicado, igual que en la nefropatía por analgésicos (v. capítulo 20).
- La **exposición importante y prolongada a ciclofosfamida,** un fármaco inmunodepresor, induce cistitis hemorrágica, como ya se ha comentado, y aumenta el riesgo de cáncer de vejiga.
- La exposición a **radiación,** administrada a menudo para tratar otros procesos malignos de la pelvis, aumenta el riesgo de carcinoma urotelial. En este caso, el cáncer de vejiga se presenta muchos años después de la radiación.

Se han observado varias alteraciones genéticas en el carcinoma urotelial, muchas de las cuales dan lugar a activación constitutiva de las cascadas de transmisión de señales del receptor del factor de crecimiento (v. capítulo 7). Algunas de estas alteraciones presentan una estrecha asociación con la histopatología tumoral. Entre ellas se cuentan las mutaciones con ganancia de función en *FGFR3,* presentes predominantemente en carcinomas papilares de bajo grado no invasivos y que determinan la activación constitutiva del receptor de tirosina cinasa FGFR3. Por el contrario, las mutaciones con pérdida de función en los genes supresores tumorales *TP53* y *RB* casi siempre se observan en tumores de alto grado y, con frecuencia, con invasión muscular. Otras alteraciones genéticas no presentan vinculación estrecha con las características histológicas tumorales. Las mutaciones activadoras en el oncogén *HRAS* se detectan a menudo, particularmente en tumores no invasivos de bajo grado. Considerando que los transductores de la señalización del RAS actúan en sentido anterógrado sobre los receptores de tirosina cinasas, como FGFR3, no sorprende que las mutaciones en *HRAS* y *FGFR3* sean, en general, mutuamente excluyentes en el cáncer vesical.

Particularmente frecuentes (presentes en el 30-60% de los tumores) son las pérdidas de material genético en el cromosoma 9 (como la monosomía o las deleciones 9p y 9q). Estas anomalías a menudo son los únicos cambios cromosómicos presentes en los tumores papilares superficiales y, en ocasiones, en los tumores planos no invasivos, lo que indica que se trata de episodios tempranos de la evolución de los carcinomas vesicales. Las deleciones 9p (9p20) afectan a una región en la que se localiza el gen supresor tumoral *CDKN2A,* que codifica el inhibidor de una cinasa dependiente de ciclina p16/INK4 y la ARF, una proteína que aumenta la función de p53 (v. capítulo 7). Son varios los genes supresores tumorales que se han propuesto como diana de las deleciones en el cromosoma 9q, como *PCTH,* que codifica un regulador de la vía de transmisión de señales Hedgehog, y *TSC1,* que codifica un regulador negativo de la transmisión de señales mTOR. A partir de estos resultados se ha propuesto un modelo de carcinogenia de vejiga. En este modelo de dos vías, los tumores papilares superficiales de bajo grado se caracterizan por mutaciones de *FGFR3* y *RAS* y por deleciones en el cromosoma 9. Una parte minoritaria de ellos pueden perder función de *TP53* y/o *RB* y progresar a la invasión. En la segunda vía, más agresiva, las lesiones planas o papilares de alto grado invasivas son iniciadas por mutaciones de *TP53* y, con la pérdida del cromosoma 9 y la adquisición de otras mutaciones, aún por tipificar, dan paso a progresión hacia la invasión (v. capítulo 7).

MORFOLOGÍA

El aspecto de los tumores uroteliales varía de una forma puramente papilar a formas nodulares o planas (fig. 21-6). La mayoría de ellos surgen de las paredes lateral o posterior en la base de la vejiga. Las lesiones papilares son excrecencias rojas elevadas de tamaño variable, que pueden variar desde menos de 1 cm de diámetro hasta grandes masas que alcanzan 5 cm de diámetro (fig. 21-7). A menudo aparecen múltiples tumores aislados. Como se ha comentado, las características histológicas abarcan un espectro desde el papiloma benigno a los cánceres anaplásicos muy agresivos. En conjunto, la mayoría de los tumores papilares son de bajo grado.

- Los **papilomas** representan el 1% o menos de los tumores de vejiga y normalmente se ven en pacientes más jóvenes. Surgen aislados como estructuras pequeñas (0,5-2 cm) delicadas unidas superficialmente a la mucosa por un tallo y se denominan **papilomas exofíticos.** Cada papiloma individual digitiforme tiene un eje central constituido por un tejido fibrovascular laxo cubierto por epitelio que es **histológicamente idéntico al urotelio normal** (fig. 21-8). Las recidivas y la progresión son infrecuentes, pero pueden ocurrir. Al contrario de lo que sucede en los papilomas exofíticos, los **papilomas invertidos** son lesiones benignas que

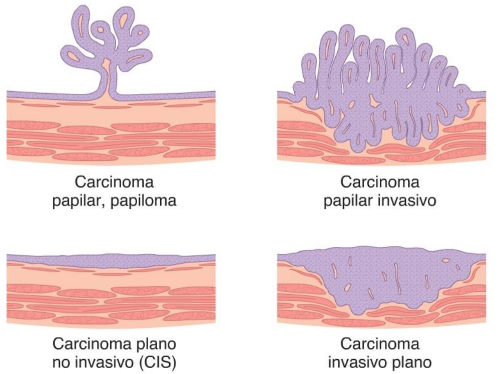


Figura 21-6 Cuatro patrones morfológicos de los tumores de vejiga. CIS, carcinoma *in situ.*



Figura 21-7 Corte de vejiga que muestra un gran tumor papilar en la mitad superior. La mitad inferior muestra neoplasias papilares multifocales más pequeñas. (Por cortesía del Dr. Fred Gilkey, Sinai Hospital, Baltimore, Md.)

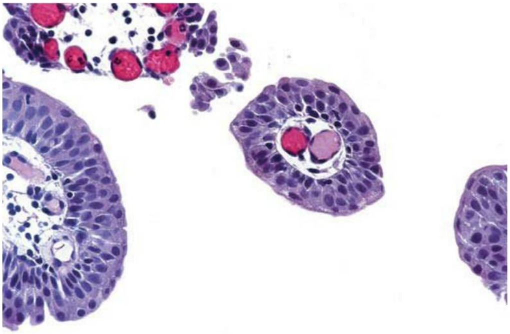


Figura 21-8 Papiloma formado por pequeñas ramas revestidas por urotelio de aspecto normal.

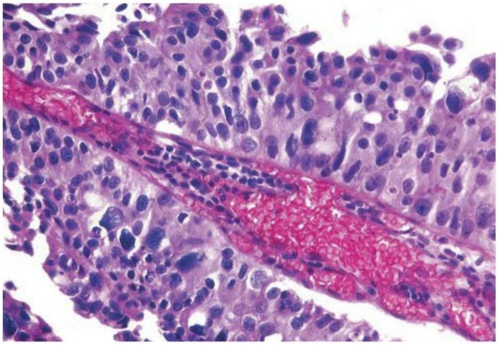


Figura 21-10 Carcinoma urotelial papilar de alto grado con importante atipia citológica.

consisten en cordones anastomosados entre sí constituidos por un urotelio citológicamente anodino que se extiende hasta llegar a la lámina propia.

- Las **neoplasias uroteliales papilares de bajo potencial maligno** comparten muchas características histológicas con los papilomas, siendo la única diferencia su urotelio más grueso. En la cistoscopia, estos tumores tienden a ser mayores que los papilomas y pueden ser indistinguibles de los carcinomas papilares de alto y bajo grado. Los tumores recidivantes suelen mostrar la misma morfología. En ocasiones infrecuentes, se observa una progresión de los tumores a alto grado.
- Los **carcinomas papilares uroteliales de bajo grado** tienen un aspecto ordenado tanto de su arquitectura como de la citología. Las células están homogéneamente distribuidas (es decir, mantienen la polaridad) y unidas entre sí. Existen indicios escasos de atipia nuclear consistente en núcleos hipercromáticos dispersos, figuras mitóticas infrecuentes predominantemente en la base y una leve variación del tamaño y la forma del núcleo (fig. 21-9). Los cánceres de bajo grado pueden recidivar y, aunque sea infrecuentemente, pueden invadir. Estos tumores raramente suponen una amenaza para la vida del paciente.

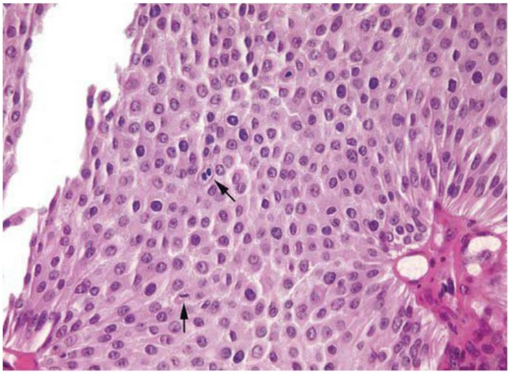


Figura 21-9 Carcinoma papilar urotelial de bajo grado con aspecto global ordenado, con un revestimiento más grueso que el papiloma y núcleos hipercromáticos y figuras mitóticas dispersas *(flechas).*

- Los **cánceres uroteliales papilares de alto grado** contienen células con uniones imperfectas y núcleos hipercromáticos grandes. Algunas de las células tumorales son muy anaplásicas (fig. 21-10). Es frecuente encontrar figuras mitóticas, atípicas incluidas. En cuanto a su aspecto general, existe desorganización y pérdida de polaridad. En comparación con las lesiones de bajo grado, esos tumores tienen una incidencia mucho mayor de invasión en la capa muscular, un mayor riesgo de progresión que las lesiones de bajo grado y, cuando se asocian a invasión, un potencial metastásico significativo.

En la mayoría de las series, menos del 10% de los cánceres de bajo grado son invasivos frente al 80% de los carcinomas uroteliales de alto grado. Los tumores agresivos se pueden extender hacia la pared vesical y, en los estadios más avanzados, invaden las estructuras adyacentes, la próstata, las vesículas seminales, los uréteres y el retroperitoneo. Algunos tumores producen comunicaciones fistulosas con la vagina o el recto. En torno al 40% de esos tumores invasivos en profundidad metastatizan hacia los ganglios linfáticos regionales. Puede producirse una diseminación hematógena, principalmente hacia el hígado, los pulmones y la médula ósea.

El **carcinoma *in situ*** (CIS, o carcinoma urotelial plano) se define por la presencia de células citológicamente malignas dentro del urotelio plano. El CIS varía desde una atipia citológica de todo el espesor a células malignas dispersas en un urotelio que es normal. Esta última posibilidad se conoce como **diseminación pagetoide** (fig. 21-11). Una característica frecuente, compartida con el carcinoma urotelial papilar de alto grado, es la ausencia de cohesividad, lo que facilita la diseminación de las células malignas hacia la orina. Cuando la diseminación es extensa, solo unas pocas células del CIS quedan adheridas a la membrana basal, en buena medida denudada. La CIS aparece como un área de enrojecimiento, granularidad o engrosamiento de la mucosa sin una masa intraluminal evidente. Normalmente es multifocal y puede afectar a la mayor parte de la superficie de la vejiga y extenderse hacia los uréteres y la uretra. Sin tratamiento, el 50-75% de los casos de CIS progresan a un cáncer infiltrante.

El **cáncer urotelial invasivo** (fig. 21-12) se puede asociar a un cáncer papilar urotelial, normalmente de alto grado, o a un CIS adyacente. La extensión de la invasión en la *muscular de la mucosa* tiene importancia pronóstica y la infraestadificación en la biopsia representa un problema significativo. La extensión de la diseminación **(estadificación)** en el momento del diagnóstico inicial es el factor más importante que condiciona la evolución (tabla 21-4). Casi todos los carcinomas uroteliales infiltrantes son de alto grado, de

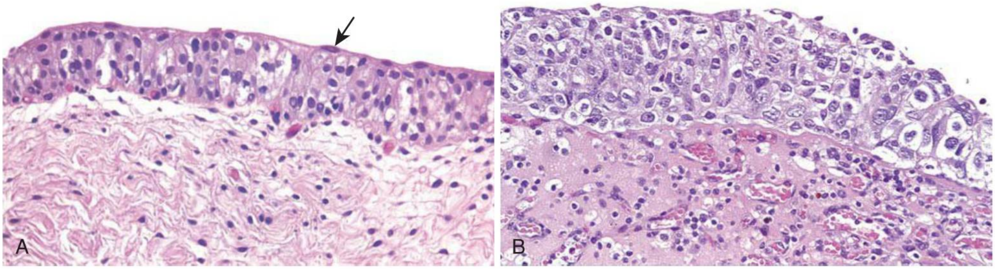


Figura 21-11 **A.** Urotelio normal con núcleos uniformes y capa de células en paraguas bien desarrollada *(flecha).* **B.** Carcinoma *in situ* plano con numerosas células que tienen núcleos aumentados de tamaño y pleomorfos.

manera que la gradación del componente infiltrante tiene menos importancia que la clasificación del carcinoma urotelial papilar no invasivo.

Variantes del carcinoma urotelial. Las variantes habituales del cáncer urotelial son la variante anidada con una citología engañosamente anodina, el carcinoma de tipo linfoepitelioma y el carcinoma micropapilar.

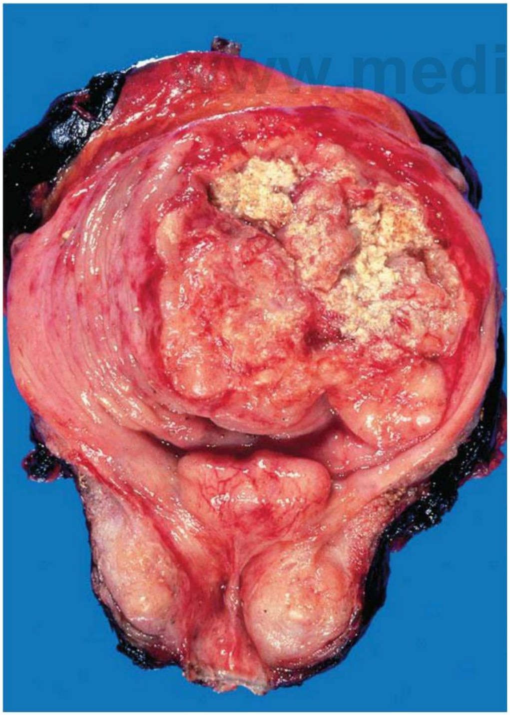


Figura 21-12 Vejiga abierta que muestra un carcinoma de células transicionales invasivo de alto grado en un estadio avanzado. La neoplasia multinodular agresiva ha crecido invadiendo la luz vesical y dispersándose por una amplia zona. Las áreas amarillas representan áreas de ulceración y necrosis.

Otros tumores epiteliales. Los *carcinomas epidermoides,* similares a los del mismo tipo en otras localizaciones, representan el 3-7% de los cánceres de vejiga en EE. UU., aunque en los países en los que la esquistosomiasis urinaria es endémica son mucho más frecuentes. Los carcinomas epidermoides puros se asocian prácticamente siempre a una irritación e infección crónicas de la vejiga. Los *carcinomas uroteliales mixtos con áreas de carcinoma epidermoide* son más frecuentes que los carcinomas epidermoides puros. La mayoría son tumores invasivos fungoides o infiltrantes y ulcerados. El grado de diferenciación celular es muy variable, desde lesiones bien diferenciadas que producen abundante queratina, a tumores más anaplásicos con evidencias solo focales de diferenciación escamosa.

Los *adenocarcinomas* de vejiga son raros e histológicamente idénticos a los adenocarcinomas que se ven en el tubo digestivo. Algunos se originan sobre los restos del uraco o se asocian a una metaplasia intestinal extensa (que se ha comentado anteriormente).

Los *carcinomas microcíticos,* indistinguibles de los carcinomas microcíticos de pulmón, surgen a menudo en la vejiga asociados a un carcinoma urotelial, epidermoide o adenocarcinoma.

Evolución clínica del cáncer de vejiga. Los tumores de vejiga producen clásicamente *hematuria indolora,* que es su manifestación clínica dominante y, a veces, la única. La polaquiuria, el tenesmo y la disuria acompañan en ocasiones a la hematuria. Cuando se afecta el orificio ureteral, puede producirse después una pielonefritis o hidronefrosis. Cuando se detectan por primera vez, el 60% de las neoplasias son únicas y el 70% están localizadas en la vejiga.

Tabla 21-4 Estadificación patológica T (tumor primario) del carcinoma de vejiga

Profundidad de la invasión	AJCC/UICC
Ta	No invasivo, papilar
Tis	Carcinoma *in situ* (no invasivo, plano)
T1	Invasión de la lámina propia
T2	Invasión de la muscular propia
T3a	Invasión extravesical microscópica
T3b	Invasión extravesical macroscópicamente evidente
T4	Invade las estructuras adyacentes

AJCC/UICC, American Joint Commission on Cancer/Union Internationale Contre le Cancer.

Los pacientes con tumores uroteliales, sea cual sea su grado, tienen tendencia a desarrollar tumores nuevos después de la resección, y las *recidivas* muestran un grado más alto. El riesgo de recidiva y progresión está relacionado con algunas variables como son el tamaño, el estadio, el grado o la multifocalidad del tumor, la tasa de recidivas previa y la presencia de displasia y/o CIS asociados en la mucosa circundante. Aunque se utilice el término recidiva, la mayoría de los tumores que aparecen posteriormente lo hacen en lugares diferentes que la lesión original. En algunos casos, las recidivas pueden ser nuevos tumores completamente independientes, pero en otros comparten las mismas anomalías clonales que el tumor inicial y representan una verdadera recidiva causada (probablemente) por la diseminación e implantación de las células tumorales originales.

El pronóstico depende del grado histológico y del estadio en el momento del diagnóstico. Los papilomas, las neoplasias papilares uroteliales de bajo potencial maligno y el cáncer papilar urotelial de alto grado se asocian a una supervivencia del 98% a los 10 años con independencia del número de recidivas. La enfermedad progresa a un grado superior solo en algunos casos (< 10%). Los carcinomas papilares uroteliales de alto grado invaden y provocan la muerte en el 25% de los casos. Los pacientes con CIS primario *(de novo)* tienen menos probabilidades de progresar a la invasión muscular (28 frente a 59%) o de morir a causa de la enfermedad (7 frente a 45%), que aquellos que tienen un CIS asociado a un carcinoma urotelial infiltrante. El carcinoma invasivo urotelial conlleva una tasa de mortalidad del 30% cuando el tumor invade la lámina propia. En conjunto, el carcinoma epidermoide y el adenocarcinoma se asocian a un peor pronóstico que el carcinoma urotelial, aunque a igualdad de estadio son similares.

El problema clínico que plantean esas neoplasias es la detección precoz y el seguimiento adecuado. Un aspecto significativo es que el 50% de los cánceres invasivos de vejiga se presentan con invasión muscular y con un pronóstico relativamente malo a pesar del tratamiento. En cuanto a los tumores detectados en un estadio precoz, la cistoscopia y la biopsia son el pilar del diagnóstico. Posteriormente, los pacientes suelen ser sometidos a seguimiento adicional con cistoscopias de control para detectar la posible recidiva tumoral. Por otro lado, el estudio citológico de las células obtenidas a partir de muestras de orina y las pruebas en orina para detectar anomalías cromosómicas (aneuploidía de los cromosomas 3, 7 y 17, y deleciones de 9p), realizadas mediante hibridación *in situ* con fluorescencia (FISH), también son medidas de detección útiles, sobre todo en lo que respecta a los CIS que puedan haber pasado desapercibidos en la cistoscopia. La principal limitación de la FISH y el estudio citológico es que, con frecuencia, no detectan las neoplasias de bajo grado.

El tratamiento del cáncer de vejiga depende del grado, del estadio, y de si la lesión es plana o papilar. En los tumores papilares pequeños localizados de bajo grado, la resección transuretral diagnóstica es el único procedimiento quirúrgico efectuado. Se debe realizar el seguimiento de los pacientes, mediante cistoscopias y citología de la orina durante el resto de la vida, para detectar la recidiva. Los pacientes con alto riesgo de recidiva o progresión (CIS; tumores papilares de alto grado, multifocales, antecedentes de recidivas o presencia de invasión de la lámina propia) reciben instilación intravesical de una cepa atenuada de *Mycobacterium bovis*, llamado bacilo de Calmette-Guérin (BCG). La bacteria provoca una reacción inflamatoria local que destruye el tumor. La cistectomía radical se realiza: 1) cuando el tumor invade la muscular propia; 2) en caso de CIS o cáncer papilar de alto grado refractario al BCG, y 3) cuando el CIS se extiende hasta la uretra prostática y por los conductos prostáticos, donde el BCG no entrará en contacto con las células neoplásicas. El cáncer de vejiga metastásico responde a la quimioterapia, pero no se cura con los fármacos actuales.

Tumores mesenquimatosos

Tumores benignos. En la vejiga pueden aparecer muchos tipos de tumores mesenquimatosos benignos que tendrán las mismas características histológicas de sus homólogos en otros territorios. Como colectivo, son raros. El más frecuente es el *leiomioma*. Todos ellos tienden a crecer como masas aisladas, intramurales y encapsuladas, de forma ovalada o esférica y con un diámetro que puede alcanzar varios centímetros.

Sarcomas. Los sarcomas verdaderos son claramente infrecuentes en la vejiga. Los tumores miofibroblásticos inflamatorios y varios carcinomas pueden asumir patrones de crecimiento sarcomatosos y se confunden histológicamente con sarcomas. Como grupo, los sarcomas tienden a producir grandes masas (que alcanzan hasta 10-15 cm de diámetro) que protruyen en la luz vesical. Su aspecto macroscópico blando, carnoso y blanco grisáceo sugiere su naturaleza sarcomatosa. El sarcoma más frecuente en lactantes y niños es el *rabdomiosarcoma embrionario*. En alguno de esos casos se manifiestan como masas polipoideas en racimo de uvas *(sarcoma botrioideo)*. El sarcoma más frecuente en la vejiga de los adultos es el leiomiosarcoma (v. capítulo 26).

Tumores secundarios

En la mayoría de los casos, la afectación maligna secundaria de la vejiga es consecuencia de la extensión directa de las lesiones primarias en los órganos cercanos, como cuello uterino, útero, próstata y recto. Los linfomas afectan a la vejiga como componente de la enfermedad sistémica pero también, más raramente, como linfoma primario de la vejiga.

CONCEPTOS CLAVE

Tumores de vejiga

- El cáncer de vejiga es más frecuente en hombres que en mujeres, y el consumo de cigarrillos es uno de los más importantes factores de riesgo de padecerlo.
- La hematuria indolora es un síntoma de presentación habitual del cáncer vesical y ha de ser investigada clínicamente mediante cistoscopia y/o citología de muestras de orina, a fin de descartar la neoplasia urotelial.
- Hay dos lesiones precursoras no invasivas diferentes propias del carcinoma urotelial invasivo: la del carcinoma urotelial papilar (que puede ser de bajo o de alto grado) y la del carcinoma *in situ* urotelial plano (sistemáticamente de alto grado).
- El carcinoma urotelial de alto grado no invasivo (papilar o plano) se asocia a pérdida de los genes supresores tumorales *TP53* y *RB*, y a menudo evoluciona a enfermedad con invasión muscular y potencial de diseminación sistémica.
- El carcinoma urotelial papilar de bajo grado no invasivo se asocia a mutaciones con ganancia de función de *FGFR3* y *HRAS*. Aunque es raro que estos tumores supongan riesgo de muerte, pueden recidivar localmente y evolucionar a enfermedad de alto grado.

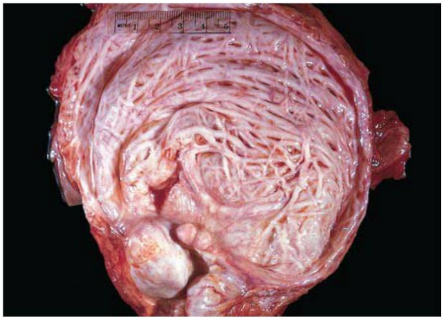


Figura 21-13 Hipertrofia y trabeculación de la pared vesical secundaria a la hiperplasia polipoidea de la próstata.

- Hay otras variantes de tumores vesicales epiteliales, aisladas o combinadas con carcinoma urotelial, como el carcinoma epidermoide, el adenocarcinoma y el carcinoma de células pequeñas.

Obstrucción

La obstrucción del cuello de la vejiga tiene una gran importancia clínica por su posible efecto sobre el riñón. En los hombres, la causa más importante es el aumento de tamaño de la próstata por hiperplasia nodular (fig. 21-13). La obstrucción vesical es menos frecuente en las mujeres y más a menudo se debe a un cistocele de la vejiga. Otras causas infrecuentes son: 1) estenosis uretral congénita; 2) estenosis uretral inflamatoria; 3) fibrosis inflamatoria y retracción de la vejiga; 4) tumores vesicales benignos o malignos; 5) invasión del cuello vesical por tumores originados en órganos contiguos, y 6) obstrucciones mecánicas causadas por cuerpos extraños y cálculos y por lesiones de los nervios que controlan la contracción de la vejiga (vejiga neurógena).

MORFOLOGÍA

En las primeras etapas solo se aprecia un engrosamiento de la pared vesical debido a la hipertrofia del músculo liso. Con la hipertrofia progresiva de cada uno de los haces musculares, la pared vesical aumenta mucho de espesor y aparecen trabeculaciones. A lo largo del tiempo se forman criptas que pueden evolucionar a divertículos.

En algunos casos de obstrucción aguda o enfermedad terminal, cuando los reflejos normales del paciente están deprimidos, la vejiga puede mostrarse muy dilatada. El aumento de tamaño de la vejiga puede alcanzar el borde de la pelvis o incluso hasta el ombligo. En esos casos, la pared vesical se verá muy fina y sin trabeculaciones.

Uretra

Inflamación

La uretritis se divide clásicamente en gonocócica y no gonocócica. La *uretritis gonocócica* es una de las primeras manifestaciones de esta infección venérea. La *uretritis no gonocócica* es frecuente y se debe a varios microorganismos diferentes. Varias cepas de *Chlamydia* (p. ej., *C. trachomatis*) son la causa del 25-60% de la uretritis no gonocócica en los hombres y del 20% en las mujeres. *Mycoplasma (Ureaplasma urealyticum)* también son responsables de los síntomas de uretritis en muchos casos. La uretritis va a menudo acompañada de cistitis en mujeres y de prostatitis en hombres. En muchos casos de sospecha de uretritis bacteriana, no se aíslan microorganismos. Algunas uretritis son realmente de origen no infeccioso. Un ejemplo de este tipo de uretritis inflamatoria es un trastorno conocido como *artritis reactiva,* que se asocia a tríada clínica de artritis, conjuntivitis y uretritis (v. capítulo 26).

Los cambios morfológicos son los habituales de la inflamación en otros lugares de las vías urinarias. La afectación uretral no es en sí misma un problema clínico grave, pero puede causar dolor local, prurito y polaquiuria considerables y es precursora de una enfermedad más grave en niveles proximales del aparato urogenital.

Tumores y lesiones seudotumorales

La *carúncula uretral* es una lesión inflamatoria que se presenta como una pequeña masa dolorosa de color roja en la zona del meato uretral externo, normalmente en mujeres mayores. Corresponde a un tejido de granulación inflamado, revestido por una mucosa intacta, pero extremadamente friable, que se ulcera y sangra ante el más leve traumatismo. La resección quirúrgica permite su rápido alivio y curación.

Los *tumores epiteliales benignos* de la uretra son los papilomas escamosos y uroteliales, los papilomas uroteliales invertidos y los condilomas.

El *carcinoma uretral primario* es una lesión infrecuente (fig. 21-14). Los tumores que surgen de la uretra proximal tienden a mostrar diferenciación urotelial y son análogos a los que se presentan en la vejiga. Las lesiones de la uretra distal son normalmente carcinomas epidermoides. Los adenocarcinomas son infrecuentes en la uretra y aparecen generalmente en mujeres. Algunas lesiones neoplásicas de la uretra son similares a las descritas en la vejiga, se originan sobre una metaplasia o, con menor frecuencia, en las glándulas periuretrales. Los cánceres que surgen en la uretra prostática se comentan en el apartado «Próstata».

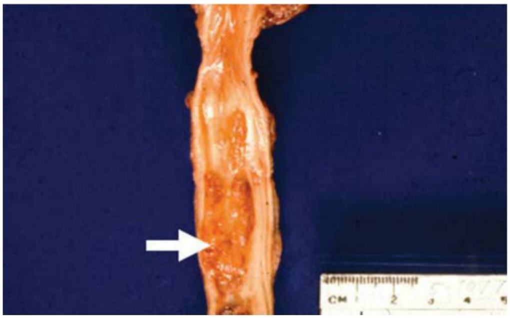


Figura 21-14 Carcinoma de uretra con crecimiento fungoide típico.

APARATO GENITAL MASCULINO

Pene

El pene puede verse afectado por malformaciones congénitas, inflamaciones y tumores, siendo estos dos últimos los procesos más importantes.

Malformaciones congénitas

El pene es afectado por numerosas anomalías congénitas. En este epígrafe solo se tratan las que son clínicamente significativas.

Hipospadias y epispadias

La malformación del surco uretral y el canal uretral puede determinar aperturas anómalas de la uretra tanto en la superficie ventral del pene *(hipospadias)* como en la dorsal *(epispadias).* Ambas anomalías se pueden asociar a defectos en el descenso normal de los testículos y malformaciones de las vías urinarias. El hipospadias, el más frecuente de ambos, se presenta en 1 de cada 300 hombres nacidos vivos. Incluso cuando se presentan aislados, estos defectos uretrales pueden tener significado clínico porque la apertura anómala está estenosada y provoca la obstrucción de las vías urinarias, y aumenta el riesgo de infecciones ascendentes de vías urinarias. Cuando los orificios se sitúan cerca de la base del pene, se obstaculizan o bloquean totalmente la eyaculación e inseminación normales y pueden ser una causa de infertilidad.

Fimosis

Cuando el orificio del prepucio es demasiado pequeño para permitir su retracción normal, la situación se denomina *fimosis*. Este orificio anómalamente pequeño puede ser consecuencia de una anomalía del desarrollo, pero con mayor frecuencia es el resultado de crisis repetidas de infección que causan la cicatrización del anillo prepucial. La fimosis es importante porque interfiere en la higiene y permite que se acumulen secreciones y detritus bajo el prepucio y favorece el desarrollo de infecciones secundarias y, posiblemente, del carcinoma.

Inflamación

Las inflamaciones del pene afectan casi invariablemente al glande y al prepucio y comprenden una amplia variedad de infecciones tanto específicas como inespecíficas. Las específicas –sífilis, gonorrea, chancroide, granuloma inguinal, linfopatía venérea o el herpes genital– son enfermedades de transmisión sexual y se comentan en el capítulo 8. A continuación describiremos solamente las infecciones inespecíficas que provocan una balanopostitis.

La *balanopostitis* hace referencia a la infección del glande y el prepucio causada por una amplia variedad de microorganismos. Entre los agentes más frecuentes se pueden citar *Candida albicans,* bacterias anaerobias, *Gardnerella* y bacterias piógenas. La mayoría de los casos se presentan como consecuencia de una mala higiene local en hombres no circuncidados, en los que se acumulan las células epiteliales descamadas, el sudor y detritus en lo que se denomina *esmegma,* que actúa como irritante local. La persistencia de estas infecciones provoca la cicatrización inflamatoria y, como ya se ha comentado, es una causa frecuente de fimosis.

Tumores

Los tumores del pene son, en conjunto, infrecuentes. Las neoplasias más frecuentes son los carcinomas y un tumor epitelial benigno, el condiloma acuminado. La proliferación benigna de fibroblastos (enfermedad de Peyronie) también merece una breve mención.

Tumores benignos

Condiloma acuminado

El condiloma acuminado es una formación verrugosa benigna de transmisión sexual causada por el virus del papiloma humano (VPH). Está relacionado con la verruga común y puede presentarse en cualquier superficie mucocutánea húmeda de los genitales externos de ambos sexos. El VPH de tipo 6 y, con menor frecuencia, el de tipo 11 son los agentes causantes más frecuentes de los condilomas acuminados.

MORFOLOGÍA

Los condilomas acuminados pueden presentarse en los genitales externos o en zonas perineales. En el pene, estas lesiones son más frecuentes en el borde del surco coronal y en la superficie interior del prepucio. Consisten en **excrecencias únicas o múltiples, sésiles o pediculadas y de color rojo** cuyo tamaño puede ser de hasta varios milímetros de diámetro (fig. 21-15). Histológicamente, el estroma de tejido conjuntivo ramificado, velloso y papilar está recubierto por epitelio que puede tener una hiperqueratosis superficial considerable con engrosamiento de la epidermis subyacente **(acantosis)** (fig. 21-16). El orden normal de maduración de las células epiteliales está conservado; la displasia no es evidente. En estas lesiones se aprecia la vacuolización citoplásmica de las células escamosas **(coilocitosis),** característica de la infección por el VPH (fig. 21-17). Los condilomas acuminados tienden a recidivar, pero solo en raras ocasiones progresan a cáncer *in situ* o invasivo.

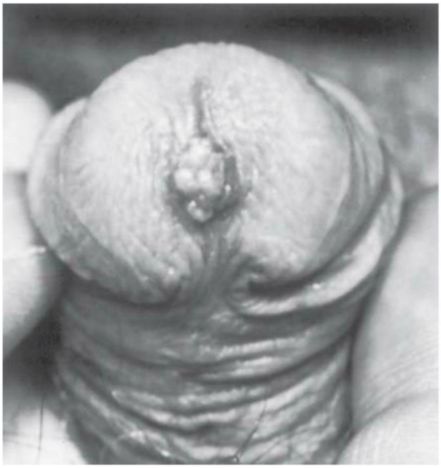


Figura 21-15 Condiloma acuminado de pene.

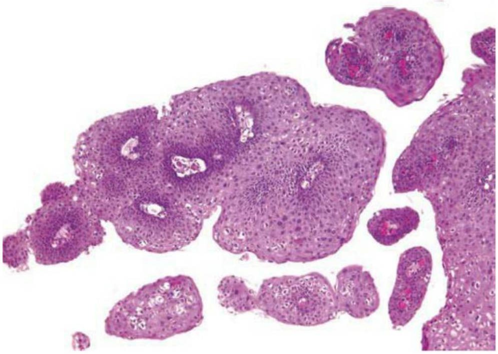


Figura 21-16 Condiloma acuminado de pene. A bajo aumento se reconocen la estructura papilar (vellosa) y el engrosamiento de la epidermis.

Enfermedad de Peyronie

En este trastorno aparecen unas bandas fibrosas que afectan al cuerpo cavernoso del pene. Aunque en ocasiones se clasifica como variante de la fibromatosis, su etiología continúa siendo un enigma. Clínicamente, la lesión produce curvatura peniana y dolor durante el coito.

Tumores malignos

Carcinoma *in situ* (CIS)

En los genitales masculinos externos hay dos lesiones diferenciadas que muestran las características histológicas del CIS: la enfermedad de Bowen y la papulosis bowenoide. Ambas guardan una importante asociación con la infección por el VPH de alto riesgo, principalmente el de tipo 16.

- La *enfermedad de Bowen* se presenta en la región genital de hombres y mujeres, normalmente mayores de 35 años. En los hombres tiende a afectar a la piel del cuerpo del pene y el escroto. Macroscópicamente, aparece como una placa solitaria, engrosada, blanca grisácea y opaca. También se manifiesta en el glande y el prepucio como placas aisladas o múltiples de color rojo brillante, a veces atercio-

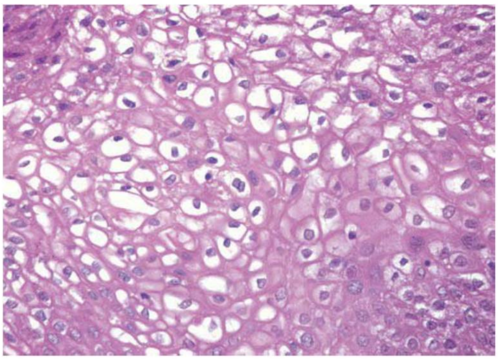


Figura 21-17 Condiloma acuminado del pene. El epitelio muestra la vacuolización (coilocitosis) característica de la infección por el virus del papiloma humano.

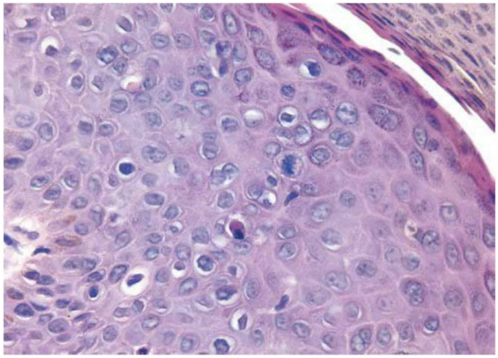


Figura 21-18 Enfermedad de Bowen (carcinoma *in situ*) de pene. Obsérvense las células epiteliales disqueratósicas y displásicas con mitosis dispersas por encima de la capa basal. La membrana basal intacta es fácil de ver en esta imagen.

  peladas. Histológicamente, la epidermis muestra hiperproliferación con numerosas mitosis, algunas atípicas. Las células son muy displásicas con núcleos grandes e hipercromáticos y ausencia de maduración ordenada (fig. 21-18). No obstante, el borde dermoepidérmico está bien delimitado por una membrana basal intacta. A lo largo de los años, la enfermedad de Bowen se transforma en un carcinoma epidermoide infiltrante en el 10% de los casos.
- La *papulosis bowenoide* se presenta en adultos sexualmente activos. Difiere de la enfermedad de Bowen por la edad más temprana de los casos y por la presencia de lesiones papulares de color marrón rojizo y múltiples (no solitarias). Aunque la papulosis bowenoide es indistinguible histológicamente de la enfermedad de Bowen y también está relacionada con el VPH de tipo 16, prácticamente nunca evoluciona a carcinoma invasivo y en muchos casos regresa espontáneamente.

Carcinoma invasivo

El carcinoma epidermoide de pene se asocia a falta de higiene genital y a una infección por VPH de alto riesgo. Los carcinomas suelen registrarse en pacientes de entre 40 y 70 años de edad. Es responsable de menos del 1% de los cánceres masculinos en EE. UU. Por el contrario, la incidencia de carcinoma epidermoide de pene varía entre el 10 y el 20% de los procesos malignos en el hombre en algunas partes de Asia, África y Sudamérica. La circuncisión confiere protección y, por tanto, este cáncer es muy raro entre judíos y musulmanes, y, en proporción, es más frecuente en las poblaciones en las que la circuncisión no es una práctica habitual. Se ha propuesto que este procedimiento reduce la exposición a carcinógenos que podrían concentrarse en el esmegma y disminuir la probabilidad de infección con algunos tipos de VPH potencialmente oncógenos. En el 50% de los casos de carcinoma epidermoide de pene se detecta ADN del VPH. El VPH de tipo 16 es el responsable más frecuente, pero también se ha implicado al VPH 18. La reciente disponibilidad de una vacuna para los subtipos de VPH de bajo riesgo (6, 11) y de alto riesgo (16, 18) puede contribuir a reducir la incidencia de este tumor, así como la del condiloma acuminado. El consumo de cigarrillos también incrementa el riesgo de desarrollar un cáncer de pene.

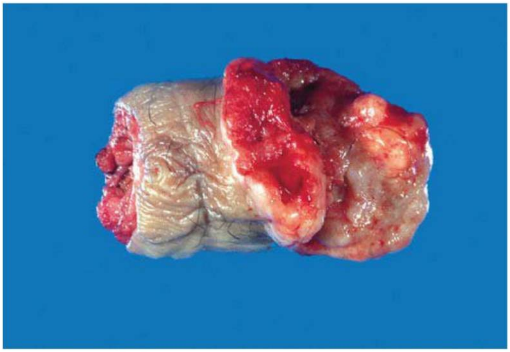


Figura 21-19 Carcinoma de pene. El glande del pene está deformado por una masa infiltrante firme y ulcerada.

MORFOLOGÍA

El carcinoma epidermoide del pene comienza habitualmente en el glande o en la superficie interna del prepucio cerca del surco coronal. Se aprecian dos patrones macroscópicos: el papilar y el plano. Las lesiones papilares simulan condilomas acuminados y pueden producir una masa fungoide a modo de coliflor. Las lesiones planas aparecen como zonas grisáceas de engrosamiento epitelial y fisuras en la superficie de la mucosa. Al progresar, aparece una pápula ulcerada (fig. 21-19). Histológicamente, tanto las lesiones papilares como planas son carcinomas epidermoides con grados variables de diferenciación. El **carcinoma verrugoso** es una variante exofítica bien diferenciada del carcinoma epidermoide, localmente invasiva, pero que rara vez metastatiza. Otros subtipos menos frecuentes de carcinoma epidermoide del pene son las variantes basaloides, verrugosa y papilar.

Características clínicas. El carcinoma epidermoide invasivo del pene es una lesión localmente invasiva de crecimiento lento que suele tener un año de evolución o más antes de acudir a la consulta. Las lesiones no son dolorosas hasta que se producen la ulceración e infección secundarias. Las metástasis en los ganglios linfáticos inguinales pueden ocurrir en la fase precoz, pero la diseminación extensa es muy infrecuente hasta que la lesión está muy avanzada. La evaluación clínica de la afectación ganglionar regional es notablemente imprecisa; solo el 50% de los ganglios inguinales hipertrofiados detectados en hombres con carcinoma epidermoide de pene contienen cáncer, mientras que el resto muestra solamente una hiperplasia linfoide reactiva en el estudio histológico. El pronóstico está relacionado con el estadio del tumor. Sin invasión de los ganglios linfáticos, la tasa de supervivencia a los 5 años es del 66%, mientras que las metástasis en ganglios linfáticos comportan una supervivencia a los 5 años sombría, del 27%.

CONCEPTOS CLAVE

Lesiones del pene

- El carcinoma epidermoide y sus lesiones precursoras conforman el grupo de lesiones penianas más importante. Muchas de ellas se asocian a una infección por VPH.
- El carcinoma epidermoide afecta al glande o al cuerpo del pene, en forma de lesión infiltrante ulcerada que puede extenderse a ganglios inguinales y, de manera infrecuente, a localizaciones a distancia. La mayoría de los casos afectan a hombres no circuncidados.
- Otros importantes trastorno del pene son las anomalías congénitas relativas a la posición de la uretra (epispadias, hipospadias) y las alteraciones inflamatorias (balanitis, fimosis).

Testículos y epidídimo

Varios trastornos patológicos afectan a los testículos y el epidídimo. En este último, los trastornos más importantes y frecuentes son las enfermedades inflamatorias, mientras que en los testículos las principales lesiones son los tumores.

Malformaciones congénitas

Con la excepción de los testículos no descendidos (criptorquidia), las malformaciones congénitas son muy raras y consisten en la ausencia de uno o ambos testículos y fusión de los testículos (lo que se conoce como *sinorquidia*).

Criptorquidia

La criptorquidia representa un fracaso completo o incompleto del descenso de los testículos intraabdominales hacia el saco escrotal y se asocia a disfunción testicular y aumento del riesgo de cáncer de testículos. Se detecta en alrededor del 1% de los niños de 1 año de edad. Normalmente se presenta como una anomalía aislada, pero se puede acompañar de otras malformaciones de las vías genitourinarias, como el hipospadias.

El descenso de los testículos tiene lugar en dos fases morfológica y hormonalmente diferenciadas. Durante la primera, la fase transabdominal, los testículos llegan a apoyarse en la parte inferior del abdomen o en el borde de la pelvis. Esta fase parece estar controlada por una hormona denominada *sustancia inhibidora de Müller*. En la segunda fase, o fase inguinoescrotal, los testículos descienden a través del canal hacia el saco escrotal. Esta fase depende de los andrógenos y parece estar mediada por la liberación inducida por los andrógenos de un péptido relacionado con el gen de la calcitonina, desde el nervio genitofemoral. Si bien el descenso de los testículos se puede detener en cualquier punto de su recorrido, la localización más frecuente es el conducto inguinal; la detención en el abdomen es inhabitual y representa el 5-10% de los casos. Aunque el descenso testicular está controlado por factores hormonales, la criptorquidia solo se asocia a un trastorno hormonal bien definido en raras ocasiones.

MORFOLOGÍA

La criptorquidia es unilateral en la mayoría de los casos, y bilateral en el 25% de los pacientes. Los cambios histológicos de los testículos mal situados comienzan ya a los 2 años de edad y se caracterizan por la **detención del desarrollo de las células germinales** asociado a una **importante hialinización y engrosamiento de la membrana basal** de los conductos espermáticos (fig. 21-20), que, finalmente, aparecerán como cordones densos de tejido conjuntivo hialino rodeados por unas membranas basales prominentes. Asimismo, se aprecia el incremento simultáneo del estroma intersticial. Las células de Leydig están conservadas, y son prominentes. Como sería

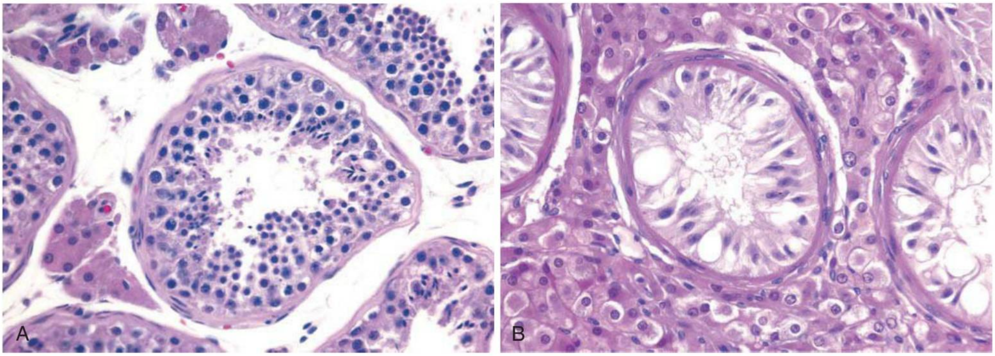


Figura 21-20 **A.** Los testículos normales muestran túbulos con espermatogenia activa. **B.** Atrofia testicular en la criptorquidia. Los túbulos muestran células de Sertoli pero no espermatogenia. Se observan el engrosamiento de la membrana basal y un incremento evidente de las células intersticiales de Leydig.

de esperar en la atrofia tubular progresiva, los testículos criptorquídicos son de pequeño tamaño y consistencia firme como resultado de los cambios fibróticos. Se observan cambios histológicos similares en el testículo contralateral (descendido) en hombres con criptorquidia unilateral, lo que indica que la criptorquidia es un indicador de determinados efectos intrínsecos en el desarrollo o la función testicular.

La criptorquidia es completamente asintomática y es objeto de atención cuando el paciente o el médico que lo explora descubren que el saco escrotal está vacío. Además de esterilidad, la criptorquidia se asocia a otras morbilidades. Cuando los testículos se encuentran en el conducto inguinal, están particularmente expuestos a traumatismos y aplastamiento. La hernia inguinal acompaña a los testículos no descendidos en el 10-20% de los casos. Además, los testículos no descendidos tienen un riesgo mayor de desarrollar un cáncer testicular que los descendidos.

Durante el primer año de vida, la mayoría de los testículos inguinales criptorquídicos desciende espontáneamente hacia el escroto. Cuando esto no ocurre, se requiere la corrección quirúrgica, preferiblemente antes del deterioro histológico, que sucede en torno a los 2 años de edad. La orquiopexia (introducción en el saco escrotal) no garantiza la fertilidad. Se ha descrito que la espermatogenia es deficiente en el 10-60% de los pacientes sometidos a una recolocación quirúrgica. Se desconoce hasta qué punto la orquidopexia reduce el riesgo de cáncer, pues este ha ido cambiando con el tiempo a medida que, a lo largo de las últimas décadas, la orquiopexia se ha propuesto para pacientes cada vez de menor edad (las actuales recomendaciones establecen que se efectúe entre los 6 y los 12 meses de edad). El cáncer también puede producirse en los testículos contralaterales que han descendido con normalidad, lo que indica que la criptorquidia se asocia a un defecto del desarrollo testicular y de la diferenciación celular no relacionado con la posición anatómica.

CONCEPTOS CLAVE

Criptorquidia

- La criptorquidia es el descenso incompleto del testículo desde abdomen hasta el escroto y se da en alrededor del 1% de los niños de 1 año.
- La criptorquidia bilateral y, en ciertos casos, la unilateral se asocian a atrofia tubular y esterilidad.
- El testículo criptorquídico implica un riesgo de tres a cinco veces mayor de cáncer testicular, que se desarrolla a partir de focos de neoplasia intratubular en los túbulos atróficos. La orquiopexia reduce el riesgo de esterilidad y cáncer.

Cambios regresivos

Atrofia y reducción de la fertilidad

La atrofia testicular puede ser causada por una de las siguientes alteraciones: 1) la estenosis ateroesclerótica progresiva del aporte sanguíneo con la edad; 2) la fase terminal de una orquitis inflamatoria; 3) la criptorquidia; 4) el hipopituitarismo; 5) la malnutrición generalizada o caquexia; 6) la irradiación; 7) la administración prolongada de antiandrógenos (como tratamiento del carcinoma de próstata avanzado), y 8) la atrofia por agotamiento, que se produce después de la estimulación persistente por niveles altos de la hormona estimulante del folículo hipofisaria. Las alteraciones macro- y microscópica siguen el patrón ya descrito para la criptorquidia. En ocasiones, la atrofia se produce por un fracaso primario de origen genético, como en el síndrome de Klinefelter (v. capítulo 5).

Inflamación

Las inflamaciones son procesos claramente más frecuentes en el epidídimo que en los testículos. De los tres principales trastornos inflamatorios específicos que afectan a los testículos y al epidídimo, la gonorrea y la tuberculosis afectan casi invariablemente al epidídimo, mientras que la sífilis afecta primero a los testículos.

Epididimitis y orquitis inespecíficas

La epididimitis y la posible orquitis ulterior están relacionadas normalmente con infecciones de las vías urinarias (cistitis, uretritis o prostatitis), que alcanzan el epidídimo y los testículos a través del conducto deferente o de los linfáticos del cordón espermático. La causa de la epididimitis varía con la edad del paciente. Aunque es infrecuente en niños, la epididimitis de la infancia se asocia a malformaciones congénitas genitourinarias e infecciones por bacilos gramnegativos. En los hom-

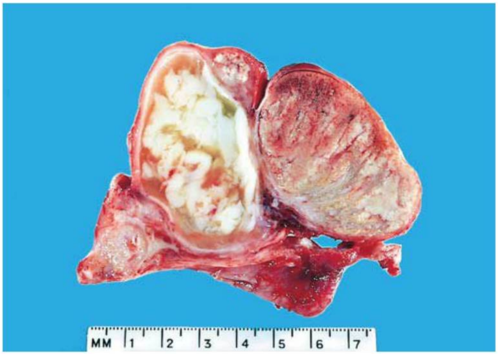


Figura 21-21 Epididimitis aguda causada por una infección gonocócica. El epidídimo es reemplazado por un absceso. El testículo normal se ve a la *derecha.*

bres sexualmente activos y menores de 35 años, los patógenos de transmisión sexual *C. trachomatis* y *Neisseria gonorrhoeae* son los principales responsables. En los hombres mayores de 35 años de edad, los patógenos más frecuentes de las vías urinarias, como *E. coli* y *Pseudomonas,* son los responsables de la mayoría de las infecciones.

MORFOLOGÍA

La invasión bacteriana induce una inflamación aguda inespecífica, que se caracteriza por congestión, edema e infiltrado de neutrófilos, macrófagos y linfocitos. Aunque en sus primeras etapas la infección se encuentra más o menos limitada al tejido conjuntivo intersticial, se extiende con rapidez para afectar a los túbulos y puede progresar hasta la formación de un absceso o incluso una necrosis supurativa completa de todo el epidídimo (fig. 21-21). Normalmente, al haber afectado al epidídimo la infección se extiende hacia los testículos para inducir una reacción inflamatoria similar. Esta afectación inflamatoria del epidídimo y los testículos viene seguida a menudo por la cicatrización fibrosa, que en muchos casos conduce a esterilidad. En general, las células de Leydig no están totalmente destruidas, como consecuencia de lo cual la producción de andrógenos en el testículo puede verse relativamente preservada.

Orquitis granulomatosa (autoinmunitaria)

La orquitis granulomatosa idiopática se presenta en hombres de mediana edad como una masa testicular moderadamente dolorosa de inicio súbito, en ocasiones con fiebre. Sin embargo, también puede aparecer insidiosamente como una masa testicular indolora que simula un tumor testicular, donde radica su importancia. Histológicamente, la orquitis se distingue por la presencia de granulomas limitados a los conductos espermáticos. Las lesiones son muy parecidas a los tubérculos, pero difieren porque la reacción granulomatosa está presente difusamente en los testículos y confinada a los túbulos seminíferos. Aunque se sospecha una base autoinmunitaria, se desconoce la causa de estas lesiones.

Principales inflamaciones

Gonorrea

La extensión de la infección desde la uretra posterior a la próstata, vesículas seminales y después el epidídimo es el recorrido habitual de una infección gonocócica no tratada. En casos graves, se desarrollan abscesos en el epidídimo, con la consiguiente destrucción y cicatrización extensas. La infección también puede diseminarse al testículo e inducir una orquitis supurativa.

Parotiditis

La parotiditis es una enfermedad vírica sistémica que afecta principalmente a niños en edad escolar. La afectación testicular es muy infrecuente en este grupo de edad, pero en los hombres pospuberales ocurre en el 20-30% de los casos. Más a menudo, la orquitis intersticial aguda se desarrolla 1 semana después del inicio de la inflamación de las glándulas parótidas.

Tuberculosis

Cuando afecta a las vías genitales masculinas, la tuberculosis comienza casi invariablemente en el epidídimo y puede diseminarse hacia los testículos. La infección recuerda las reacciones morfológicas clásicas de la inflamación granulomatosa caseificante característica de la tuberculosis en otras localizaciones.

Sífilis

Los testículos y el epidídimo pueden afectarse en la sífilis adquirida y en la congénita, aunque de forma casi invariable el testículo lo hace en primer lugar cuando hay infección. En muchos casos, el epidídimo no se afecta. El patrón morfológico de la reacción adopta dos formas: 1) producción de gomas, o 2) inflamación intersticial difusa caracterizada por la característica histológica típica de las infecciones sifilíticas, es decir, presencia de una endoarteritis obliterante con manguitos perivasculares de linfocitos y células plasmáticas.

Problemas vasculares

Torsión

La torsión del cordón espermático estrangula el drenaje venoso de los testículos. Si no se trata, a menudo da lugar a infarto testicular, por lo que es una de las escasas urgencias urológicas verdaderas. Las arterias, de paredes gruesas, se mantienen permeables, por lo que se produce una intensa ingurgitación vascular seguida por un infarto hemorrágico.

La torsión testicular se registra en dos contextos. La torsión neonatal se produce intraútero o poco después del parto en ausencia de defectos anatómicos asociados que expliquen su aparición. La torsión en el «adulto» se observa típicamente en la adolescencia, como un dolor testicular de inicio brusco. A menudo se presenta sin ninguna lesión provocadora y puede presentarse incluso durante el sueño. Las posibilidades de que los testículos sean viables son buenas si se elimina manualmente la torsión en las primeras 6 h de evolución. Al contrario de lo que ocurre en la torsión neonatal, la torsión en el adulto es consecuencia de un defecto anatómico bilateral que da lugar a una mayor movilidad de los testículos *(anomalía en badajo de campana).* Para prevenir la catastrófica recidiva de la torsión en el testículo contralateral, el testículo no afectado por la torsión se fija quirúrgicamente al escroto *(orquiopexia).*

MORFOLOGÍA

Dependiendo de la duración del proceso, los cambios morfológicos varían desde la congestión intensa a la hemorragia general y al infarto testicular (fig. 21-22). En esos estadios avanzados, el testículo está muy aumentado de tamaño y consiste por completo en parte blanda, necrótico y hemorrágico.

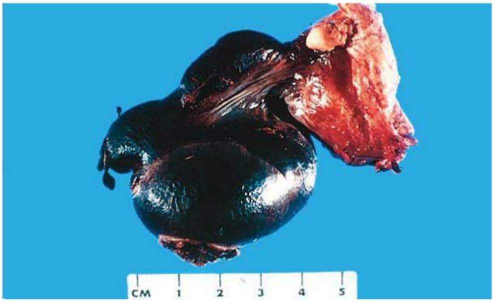


Figura 21-22 Torsión de los testículos.

Tumores del cordón espermático y paratesticulares

Los *lipomas* son lesiones frecuentes que afectan al cordón espermático proximal y que se identifican en el momento de la reparación de una hernia inguinal. Aunque se diagnostican como «lipomas», muchas de esas lesiones representan una masa de tejido adiposo retroperitoneal que ha sido arrastrada hacia el canal inguinal junto al saco herniario y no constituyen una verdadera neoplasia.

El tumor paratesticular benigno más frecuente es el *tumor adenomatoide*. Si bien estas lesiones tienen un origen mesotelial, no se denominan mesoteliomas para distinguirlas de otras lesiones mesoteliales que pueden aparecer en esta localización. Los tumores adenomatoides son pequeños nódulos que aparecen cerca del polo superior del epidídimo. Aunque macroscópicamente están bien delimitados, microscópicamente pueden tener un carácter mínimamente invasivo hacia los testículos adyacentes. La importancia de esta lesión radica en que es uno de los pocos tumores benignos que se presentan cerca de los testículos. Si el anatomopatólogo puede identificar la naturaleza de esta lesión en los cortes intraoperatorios congelados, la resección local del tumor adenomatoide permite evitar la orquiectomía.

Los tumores paratesticulares malignos más frecuentes son los rabdomiosarcomas en niños y los liposarcomas en adultos.

Tumores testiculares

Las neoplasias testiculares comprenden una cantidad asombrosa de tipos anatómicos y se dividen en dos categorías principales: los tumores de células germinales (95%) y los tumores de cordones sexuales y del estroma (tabla 21-5). Los tumores de células germinales se subdividen en seminomas y no seminomas. La mayoría de los tumores de células germinales son cánceres agresivos, capaces de una diseminación rápida y extensa, si bien el tratamiento actual cura la mayoría de los casos. Por el contrario, los tumores de los cordones sexuales y del estroma son en general benignos.

Tabla 21-5 Clasificación patológica de los tumores testiculares más frecuentes

Tumores de células germinales
Tumores seminomatosos
Seminoma
Seminoma espermatocítico
Tumores no seminomatosos
Carcinoma embrionario
Tumor del saco vitelino (seno endodérmico)
Coriocarcinoma
Teratoma
Tumores de los cordones sexuales y del estroma
Tumor de las células de Leydig
Tumor de las células de Sertoli

Tumores de células germinales

En el grupo de edad comprendido entre los 15 y los 34 años, los tumores de células germinales testiculares representan el tumor más frecuente y causan aproximadamente el 10% de las muertes por cáncer. La incidencia de tumores testiculares en EE. UU. es de 6 casos por 100.000 habitantes, con 300 muertes anuales. Por motivos desconocidos, en los últimos años se ha observado el incremento de la incidencia de estos tumores en todo el mundo. En EE. UU. estos tumores son mucho más frecuentes en sujetos de raza blanca que en los de raza negra (con una relación 5:1).

Factores ambientales. Los factores ambientales influyen sobre los tumores testiculares de células germinales, como demuestran los estudios de migración de poblaciones. Por ejemplo, la incidencia de los tumores testiculares de células germinales es dos veces menor en Finlandia que en Suecia, mientras que la segunda generación de inmigrantes finlandeses en Suecia tiene una incidencia del tumor que se acerca a la observada en la población sueca. Los tumores testiculares de células germinales se asocian a un espectro de trastornos que se conocen en conjunto como *síndrome de disgenesia testicular (SDT)*, que consiste en criptorquidia, hipospadias y esperma de baja calidad. Se ha propuesto que la exposición intraútero a pesticidas y estrógenos no esteroideos podría influir en algunas de esas afecciones. La asociación más importante se establece con la criptorquidia, que se observa en alrededor del 10% de los tumores de células germinales testiculares. El síndrome de Klinefelter se asocia a un mayor riesgo (50 veces el normal) de desarrollo de los tumores mediastínicos de células germinales, pero en estos pacientes no se desarrollan tumores testiculares.

Factores genéticos. Existe una importante predisposición familiar al desarrollo de tumores testiculares de células germinales. El riesgo relativo de desarrollo de esos tumores en padres e hijos de pacientes con tumores testiculares de células germinales es cuatro veces mayor de lo normal y 8-10 veces mayor entre hermanos. Diversos *loci* genéticos se han asociado al riesgo de tumor de células germinales familiar, entre ellos los genes que codifican el ligando para las tirosina cinasas receptoras KIT y BAK, que, como se recordará, son importantes inductoras de la muerte celular por apoptosis (v. capítulo 1). Es interesante el hecho de que, según se cree, estos genes desempeñen también una función determinada en el desarrollo gonadal.

Clasificación. En la tabla 21-5 se presenta una sencilla clasificación de los tipos de tumores testiculares más frecuentes. Se reconocen dos grupos amplios. Los *tumores seminomatosos* están formados por células que recuerdan las células germinales primordiales o los gonocitos iniciales. Los *tumores no seminomatosos* consisten en células indiferenciadas que se parecen a las células germinales embrionarias, como en el carcinoma embrionario, pero las células malignas se pueden diferenciar en varias estirpes que dan lugar a tumores del saco vitelino, coriocarcinomas y teratomas. Los tumores de células germinales tienen un único componente tisular, pero en el 60% de los casos contienen mezclas de componentes seminomatosos y no seminomatosos y otros tejidos.

Patogenia. **La mayoría de los tumores testiculares de células germinales se originan a partir de una lesión precursora denominada neoplasia intratubular de células germinales (NITCG).** Las excepciones a esta norma la constituyen los tumores del saco vitelino y los teratomas, en pacientes pediátricos, y el seminoma espermatocítico, en adultos, todos los cuales son de origen incierto. Las NITCG parecen producirse intraútero y quedan latentes hasta la pubertad, cuando pueden progresar a seminomas o tumores no seminomatosos. La lesión consta de células germinales primordiales atípicas con grandes núcleos y citoplasma claro, cuyo tamaño duplica el de las células germinales normales. Esas células conservan la expresión de los factores de transcripción OCT3/4 y NANOG, que son importantes para el mantenimiento de las células madre pluripotenciales. Las NITCG comparten algunas de las alteraciones genéticas encontradas en los tumores de células germinales. Una de ellas es la reduplicación del brazo corto del cromosoma 12 (12p), en forma de un isocromosoma de su brazo corto, i(12p), una alteración citogenética que se encuentra invariablemente en los tumores de células germinales invasivos, con independencia del tipo histológico. Las mutaciones activadoras en el gen que codifica la tirosina cinasa receptora KIT, que pueden estar presentes en los seminomas, también lo están a menudo en las NITCG. Aproximadamente el 50% de las personas con NITCG desarrollan tumores de células germinales invasivos en los 5 años siguientes al diagnóstico, y es posible que prácticamente todos los pacientes con NITCG padezcan, en último término, tumores invasivos.

Seminoma

Los seminomas son los tumores de células germinales más frecuentes y suponen hasta el 50% de todos los casos. Su incidencia máxima se detecta en la tercera década de la vida y casi nunca se presentan en lactantes. Pueden observarse tumores idénticos en el ovario, donde se denominan *disgerminomas* (v. capítulo 22). Los seminomas contienen un isocromosoma 12p y expresan OCT3/4 y NANOG. El 25% de esos tumores tienen mutaciones activadoras de *KIT*. También se han referido amplificación de *KIT* y sobreexpresión de *KIT* a través de otros mecanismos desconocidos.

MORFOLOGÍA

Si no se especifica lo contrario, el término «seminoma» se refiere al seminoma «clásico» o «típico». El seminoma espermatocítico, a pesar de su nombre, es un tumor distinto que se comenta más adelante. Los seminomas producen masas voluminosas, a veces con un tamaño diez veces mayor que el del testículo normal. El seminoma típico tiene una superficie de corte homogénea, blanca grisácea y lobulada sin hemorragias o necrosis (fig. 21-23). En general, no atraviesa la túnica albugínea, pero en ocasiones se produce la extensión hacia el epidídimo, el cordón espermático o el saco escrotal.

Microscópicamente, el seminoma típico está formado por láminas de células uniformes divididas en lóbulos mal delimitados por delicados tabiques fibrosos que contienen un infiltrado de linfocitos (fig. 21-24*A*). **La célula clásica del seminoma es grande y redonda o poliédrica y tiene una membrana celular diferenciada, un citoplasma transparente o de aspecto acuoso y un gran núcleo central con uno o dos nucléolos prominentes** (fig. 21-24*B*). Las mitosis se observan con una frecuencia variable. El citoplasma contiene cantidades también variables de glucógeno. Algunos tumores presentan características anaplásicas (seminoma anaplásico), como la frecuente presencia de células gigantes y la mayor actividad mitótica, aunque no parece que ello sea indicio de peor pronóstico en comparación con el seminoma clásico de grado equiparable. En el estudio inmunohistoquímico, las células del seminoma son difusamente positivas para KIT (con independencia de su estado de mutación), OCT4 y fosfatasa alcalina placentaria (PLAP). En ocasiones hay algunas células positivas con queratina dispersas.

Aproximadamente el 15% de los seminomas contienen células del sincitiotrofoblasto. En este subgrupo de pacientes, las concentraciones séricas de gonadotropina coriónica humana (HCG) están elevadas, pero no hasta el grado que se observa en los coriocarcinomas. Los seminomas también se pueden acompañar de una reacción granulomatosa mal definida, al contrario de los granulomas definidos bien formados que se ven en la tuberculosis.

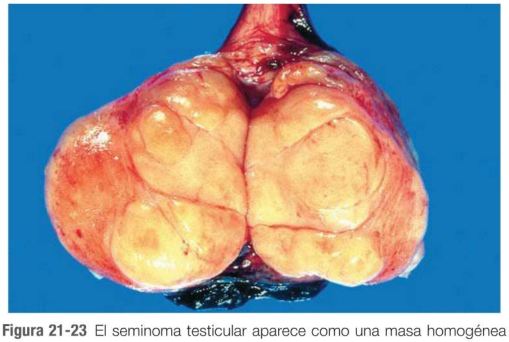


Figura 21-23 El seminoma testicular aparece como una masa homogénea carnosa de color pálido bastante bien delimitada.

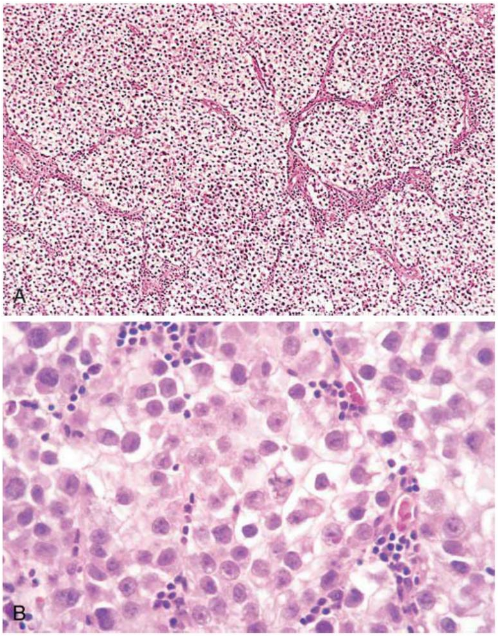


Figura 21-24 Seminoma. **A.** El bajo aumento muestra las células claras del seminoma dividiéndose en lóbulos mal delimitados por tabiques finos. **B.** El estudio con el microscopio revela grandes células con bordes celulares bien diferenciados, núcleos pálidos, nucléolos prominentes e infiltrado linfocítico escaso.

Seminoma espermatocítico

A diferencia del seminoma clásico descrito con anterioridad, el seminoma espermatocítico es un tumor de células germinales de crecimiento lento, infrecuente y que afecta predominantemente a hombres de edad avanzada. Aunque estén relacionados por su denominación como seminoma, el seminoma espermatocítico es un tumor diferenciado tanto clínica como histológicamente. El seminoma espermatocítico es un tumor infrecuente que representa el 1-2% de todas las neoplasias testiculares de células germinales. La edad de afectación es mucho mayor que en la mayoría de los tumores testiculares, dado que los sujetos afectados suelen superar los 65 años. Debido a que se trata de un tumor de lento crecimiento que no produce metástasis, el pronóstico es excelente.

MORFOLOGÍA

El seminoma espermatocítico tiende a presentar una superficie de corte blanda y gris clara, que a veces contiene quistes mucoides. Los seminomas espermatocíticos contienen tres poblaciones celulares, entremezcladas: 1) células de mediano tamaño, las más numerosas, con núcleos redondos y citoplasma eosinófilo; 2) otras células más pequeñas con un ribete estrecho de citoplasma eosinófilo similares a los espermatocitos secundarios, y 3) otras células gigantes dispersas, que pueden ser uni- o multinucleadas. La cromatina de algunas células de tamaño intermedio es similar a la que se ve en la fase meiótica de los espermatocitos no neoplásicos (cromatina espirema). En un rasgo que los diferencia de los clásicos, los seminomas espermatocíticos carecen de linfocitos, granulomas, células del sincitiotrofoblasto, localizaciones de origen extratesticulares, combinación con otros tumores de células germinales y asociación con NITCG.

Carcinoma embrionario

Los carcinomas embrionarios se presentan principalmente en el grupo de 20-30 años de edad. Son más agresivos que los seminomas.

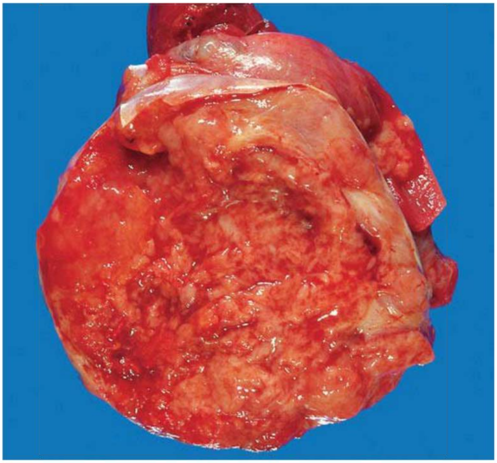


Figura 21-25 Carcinoma embrionario. Al contrario que el seminoma que se muestra en la figura 21-23, el carcinoma embrionario es una masa hemorrágica.

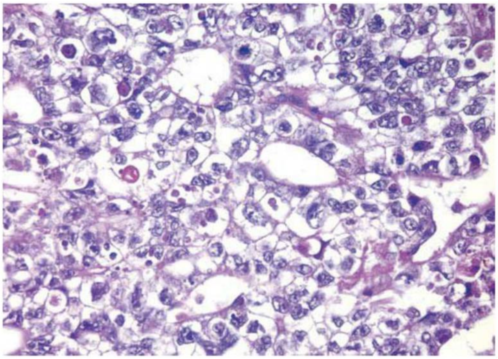


Figura 21-26 El carcinoma embrionario muestra láminas de células indiferenciadas y también diferenciación glandular primitiva. Los núcleos son grandes e hipercromáticos.

MORFOLOGÍA

La mayoría de los tumores primarios son más pequeños que el seminoma y no ocupan todo el espacio testicular. No obstante, es frecuente la extensión al epidídimo y el cordón a través de la túnica albugínea. La superficie de corte de la masa tiene un aspecto variado, mal delimitado en sus bordes y punteado por los focos de hemorragia o necrosis (fig. 21-25). **Histológicamente, las células crecen adoptando patrones alveolares o tubulares, a veces con circunvoluciones papilares** (fig. 21-26). **Las lesiones más indiferenciadas pueden mostrar láminas de células.** No hay glándulas bien formadas. Las células neoplásicas tienen aspecto epitelial, son grandes y anaplásicas y presentan núcleos hipercromáticos y nucléolos prominentes. Los márgenes celulares son normalmente indiferenciados y existe una variación considerable en el tamaño y la forma de las células. Es frecuente ver figuras mitóticas y células gigantes tumorales. Los carcinomas embrionarios comparten algunos marcadores con seminomas como OCT3/4 y PLAP, pero difieren por ser positivos para citoqueratina y CD30 y negativos para c-KIT.

Tumor del saco vitelino

También conocido como *tumor del seno endodérmico,* el tumor del saco vitelino es el tumor testicular más frecuente en lactantes y niños de hasta 3 años de edad. En este grupo de edad tiene un pronóstico muy bueno. En los adultos, la forma pura de este tumor es rara. Por el contrario, los elementos del saco vitelino aparecen con frecuencia combinados con el carcinoma embrionario.

MORFOLOGÍA

Estos tumores no están encapsulados y presentan un aspecto mucinoso homogéneo, amarillo o blanco. Están compuestos por una red a modo de encaje (reticular) de células cúbicas y aplanadas de mediano tamaño. Además se pueden encontrar estructuras papilares, cordones sólidos de células y muchos otros patrones menos frecuentes. Aproximadamente en el 50% de los tumores pueden verse estructuras que parecen senos endodérmicos (cuerpos de **Schiller-Duval**), que consisten en un núcleo mesodérmico con un capilar central y una capa visceral y parietal de células similares a los glomérulos primitivos. Dentro y fuera del citoplasma se ven glóbulos

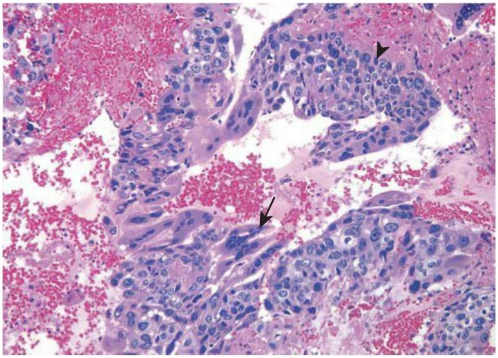


Figura 21-27 En el coriocarcinoma se muestran células citotrofoblásticas *(punta de flecha)* con núcleos centrales y células sincitiotrofoblásticas *(flecha)* con múltiples núcleos oscuros incluidos en el citoplasma eosinófilo. En el *campo superior derecho* se observan hemorragia y necrosis.

eosinófilos parecidos a hialina, en los cuales se puede demostrar la presencia de α-fetoproteína (AFP) y α_1-antitripsina mediante tinciones inmunocitoquímicas. La presencia de AFP en las células tumorales es muy característica y subraya la semejanza con las células del saco vitelino.

Coriocarcinoma

El coriocarcinoma es una forma muy maligna de tumor testicular. En su forma «pura», los coriocarcinomas son raros y suponen menos del 1% de todos los tumores de células germinales.

MORFOLOGÍA

Los coriocarcinomas no suelen provocar un aumento del tamaño testicular y se detectan solo como un pequeño nódulo palpable. Típicamente, esos tumores son pequeños y raramente superan los 5 cm de diámetro. Las hemorragias y la necrosis son muy frecuentes. Histológicamente, los tumores contienen dos tipos de células, **sincitiotrofoblastos** y **citotrofoblastos** (fig. 21-27). Los sincitiotrofoblastos son grandes células multinucleadas con un abundante citoplasma eosinófilo vacuolado que contiene HCG, que se detecta fácilmente mediante análisis inmunohistoquímicos. Los citotrofoblastos son más regulares y tienden a ser poligonales, con bordes diferenciados y citoplasma transparente. Crecen formando cordones o masas y contienen un solo núcleo, bastante uniforme. Estas neoplasias también pueden aparecer en el aparato genital femenino (v. capítulo 22).

Teratoma

La denominación *teratoma* se refiere a tumores testiculares complejos que tienen varios componentes celulares u organoides, que recuerdan a los derivados normales procedentes de más de una capa germinal. Se manifiestan a cualquier edad, desde la lactancia hasta la edad adulta. Las formas puras de teratoma son frecuentes en lactantes y niños, solo superados en frecuencia por los tumores del saco vitelino. En los adultos, los teratomas puros son raros y suponen el 2-3% de los tumores de células germinales. No obstante, la frecuencia de los teratomas mixtos con otros tumores de células germinales se acerca al 45%.

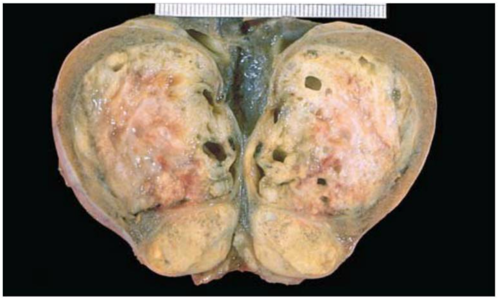


Figura 21-28 Teratoma testicular. La superficie de corte variada con quistes refleja la multiplicidad de tipos de tejido que se encuentra histológicamente.

MORFOLOGÍA

Macroscópicamente, los teratomas son normalmente grandes, con un tamaño que varía entre 5 y 10 cm de diámetro. Como están formados por varios tejidos, el aspecto macroscópico es heterogéneo con zonas sólidas y a veces cartilaginosas y quísticas (fig. 21-28). La hemorragia y la necrosis indican normalmente una mezcla con carcinoma embrionario, coriocarcinoma o ambos.

Los teratomas están formados por una colección heterogénea desordenada de células diferenciadas o estructuras organoides, como **tejido neural, haces musculares, islotes de cartílago, grupos de epitelio escamoso, estructuras similares a la glándula tiroides, epitelio bronquial o bronquiolar y fragmentos de pared intestinal o sustancia cerebral,** todo ello inmerso en un estroma fibroso o mixoide (fig. 21-29). Los elementos pueden ser maduros (parecidos a distintos tejidos del adulto) o inmaduros (compartiendo características histológicas con el tejido fetal o embrionario).

En raras ocasiones, los tumores malignos de células no germinales se desarrollan sobre teratomas, fenómeno que se conoce como «teratoma con transformación maligna». La transformación puede asumir la forma de carcinoma epidermoide, adenocarcinoma secretor de mucina, sarcoma u otros cánceres. La importancia de reconocer un proceso maligno de células no germinales que se desarrolla sobre un teratoma estriba en el hecho de que estos tumores secundarios son quimiorresistentes. Así pues, la única esperanza de curación se asocia a la resecabilidad del tumor. Estos procesos malignos de células no germinales tienen un isocromosoma 12p, que demuestra la existencia de una relación clonal con el teratoma de origen.

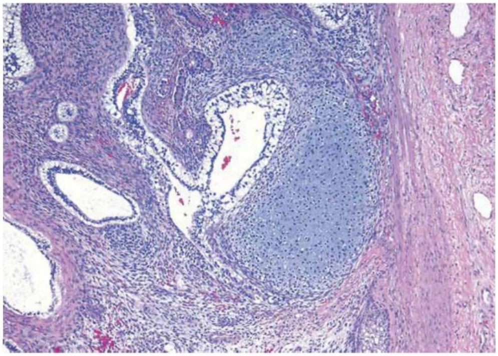


Figura 21-29 Teratoma testicular consistente en una colección desorganizada de glándulas, cartílago, músculo liso y estroma inmaduro.

En el niño, los teratomas maduros diferenciados siguen una evolución benigna. **En el hombre pospuberal, todos los teratomas son considerados malignos,** capaces de desarrollar un comportamiento metastásico tanto si sus elementos son maduros como si son inmaduros. En consecuencia, no es esencial detectar la inmadurez en un teratoma testicular en un hombre pospuberal.

Tumores mixtos

El 60% de los tumores testiculares están compuestos por más de uno de los patrones «puros». Las mezclas más habituales son teratoma, carcinoma embrionario y tumor del saco vitelino, seminoma con carcinoma embrionario y carcinoma embrionario con teratoma *(teratocarcinoma).* En la mayoría de los casos, el pronóstico empeora con la presencia de un elemento más agresivo.

Características clínicas de los tumores de células germinales testiculares. Aunque el aumento de tamaño indoloro de los testículos es una característica de las neoplasias de células germinales, cualquier masa testicular sólida debe considerarse una neoplasia a menos que se demuestre lo contrario. La biopsia de una neoplasia testicular se asocia al riesgo de diseminación del tumor, que obligaría a la extirpación de la piel del escroto además de la orquiectomía. En consecuencia, el tratamiento estándar de una masa testicular sólida es la orquiectomía radical basada en la presunción de malignidad.

Los tumores testiculares tienen un modo característico de diseminación. La *diseminación linfática* es común a todas las formas de tumores testiculares. En general, los ganglios paraaórticos retroperitoneales son los primeros en afectarse. La diseminación posterior puede dirigirse hacia los ganglios mediastínicos y supraclaviculares. La *diseminación hematógena* se dirige principalmente hacia los pulmones, pero pueden afectarse el hígado, el cerebro y los huesos. La histología de las metástasis es a veces diferente de la encontrada en la lesión testicular. Por ejemplo, el carcinoma embrionario puede presentar un cuadro de teratoma en los depósitos secundarios. Tal como se ha comentado anteriormente, todos esos tumores derivan de las células germinales pluripotenciales, por lo que la diferenciación aparente «hacia delante» y «hacia atrás» que se ve en distintas localizaciones no resulta totalmente sorprendente. Otra explicación de los diferentes patrones morfológicos en la localización primaria y metastásica es que los componentes menores del tumor primario que no respondieron a la quimioterapia sobreviven y dan lugar a un patrón metastásico dominante.

Debido a sus diferentes comportamientos, los tumores de los testículos se dividen, desde el punto de vista clínico, en dos amplias categorías: tumores de células germinales seminomatosos y no seminomatosos (TNSCG).

- Los seminomas tienden a mantenerse localizados en los testículos durante mucho tiempo y, por tanto, el 70% de los pacientes acuden a la consulta en un estadio I (v. más adelante). Por el contrario, el 60% de los hombres con TNSCG acuden con enfermedad clínica avanzada (en estadios II y III).
- Las metástasis de los seminomas afectan normalmente a los ganglios linfáticos. La diseminación hematógena se produce en etapas más avanzadas de la evolución. Los TNSCG no solo metastatizan antes, sino que también emplean la ruta hematógena con mayor frecuencia.
- El coriocarcinoma puro, una rara entidad, es el TNSCG más agresivo. Es posible que no cause un aumento de tamaño del testículo pero, por el contrario, se disemina principal y rápidamente por vía hematógena. Por tanto, los pulmones y el hígado se afectan de forma precoz en casi todos los casos.

En resumen, comparados con los seminomas, los TNSCG son biológicamente más agresivos y, en general, tienen un peor pronóstico.

En EE. UU. se definen tres estadios clínicos en los tumores testiculares:

- Estadio I: tumor limitado a los testículos, epidídimo o cordón espermático.
- Estadio II: diseminación a distancia limitada a los ganglios retroperitoneales por debajo del diafragma.
- Estadio III: metástasis fuera de los ganglios retroperitoneales o por encima del diafragma.

Biomarcadores. Los tumores de células germinales de los testículos segregan hormonas polipeptídicas y determinadas enzimas que pueden detectarse en sangre mediante un análisis sensible. Estos marcadores biológicos son HCG, AFP y lactato deshidrogenasa, valiosos para el diagnóstico y tratamiento del cáncer testicular. La elevación de la lactato deshidrogenasa se correlaciona con la masa de células tumorales y constituye una herramienta para evaluar la carga tumoral. El tumor del saco vitelino y los elementos del coriocarcinoma, respectivamente, dan lugar a una elevación importante de la AFP o HCG séricas. Ambos marcadores están elevados en más del 80% de los sujetos con TNSCG en el momento del diagnóstico. Tal como se ha comentado con anterioridad, el 15% de los seminomas tienen células gigantes sincitiotrofoblásticas y elevación mínima de las concentraciones de HCG, que no afecta al pronóstico. En el contexto de los tumores testiculares, el valor de los marcadores séricos aumenta en cuatro aspectos:

- Para evaluar las masas testiculares.
- Para la estadificación de los tumores testiculares de células germinales. Por ejemplo, la persistencia de la orquiectomía de concentraciones elevadas de HCG o AFP indica enfermedad en estadio II, incluso si los ganglios linfáticos parecen tener un tamaño normal en los estudios radiológicos.
- Para evaluar la carga tumoral.
- Para el seguimiento de la respuesta al tratamiento. Después de la erradicación de los tumores se aprecia un rápido descenso de los valores séricos de AFP y HCG. Con las mediciones seriadas, a menudo es posible predecir la recidiva antes de que el paciente desarrolle los síntomas o cualquier otro signo clínico de esta.

El tratamiento y el pronóstico de los tumores testiculares dependen principalmente del estadio clínico y del tipo histológico. El seminoma, que es radiosensible y tiende a mantenerse localizado durante largos períodos, es el de mejor pronóstico. Más del 95% de los pacientes con enfermedad en estadios I y II pueden curarse. Entre los TNSCG, el subtipo histológico no influye significativamente en el pronóstico y, por tanto, se tratan como un solo grupo. Aproximadamente el 90% de los casos con TNSCG pueden conseguir una remisión completa con quimioterapia agresiva y la mayoría se pueden curar. El coriocarcinoma puro tiene un peor pronóstico, si bien no es tan malo si contiene un componente menor de células germinales mixtas. En todos los tumores testiculares, las metástasis a distancia, cuando aparecen, se presentan en los primeros 2 años tras el tratamiento.

Tumores de los cordones sexuales y del estroma gonadal

Tal como se indica en la tabla 21-5, los tumores de los cordones sexuales y estroma gonadal se subdividen según su supuesta histogenia y diferenciación. A continuación, se comentan las dos clases más importantes de este grupo: los tumores de las células de Leydig y los tumores de las células de Sertoli.

Tumores de las células de Leydig

Los tumores de las células de Leydig son particularmente interesantes porque pueden elaborar andrógenos y, en algunos casos, tanto andrógenos como estrógenos e incluso corticoesteroides. Pueden aparecer a cualquier edad, si bien los casos más frecuentes se presentan entre los 20 y los 60 años. Al igual que sucede con otros tumores testiculares, la característica de presentación más frecuente es la tumefacción testicular, aunque en algunos casos la ginecomastia es el primer síntoma. En niños, los efectos hormonales, manifestados principalmente como precocidad sexual, son las características dominantes.

MORFOLOGÍA

Esas neoplasias forman nódulos circunscritos, normalmente menores de 5 cm de diámetro. Tienen una superficie de corte homogénea y de color marrón dorado, claramente diferenciada. Histológicamente, las células de Leydig neoplásicas tienen una aspecto similar a sus homólogas normales, porque son grandes y redondas o poligonales y presentan un abundante citoplasma eosinófilo granular con núcleos centrales redondos. El citoplasma contiene gotículas lipídicas, vacuolas o el pigmento lipofuscina, y en el 25% de los tumores se aprecian **cristaloides de Reinke** alargados, que son más característicos. El 10% de los tumores de los adultos son invasivos y producen metástasis; la mayoría son benignos.

Tumores de las células de Sertoli

La mayoría de los tumores de las células de Sertoli son hormonalmente silentes y se presentan como una masa testicular. Esas neoplasias aparecen como pequeños nódulos firmes con una superficie de corte homogénea, blanca grisácea o amarilla. Histológicamente, las células tumorales se organizan en trabéculas definidas que tienden a formar estructuras a modo de cordones y túbulos. La mayoría de los tumores de las células de Sertoli son benignos, pero aproximadamente el 10% siguen una evolución maligna.

Gonadoblastoma

Los gonadoblastomas son neoplasias raras que contienen una mezcla de células germinales y elementos del estroma gonadal y que, prácticamente siempre, aparecen en gónadas que presentan alguna forma de disgenesia testicular (que se ha comentado anteriormente). En algunos casos, el componente de células germinales se maligniza y da lugar a un seminoma.

Linfoma testicular

Los linfomas no hodgkinianos agresivos suponen el 5% de las neoplasias testiculares y son la forma más frecuente de neoplasias testiculares en los hombres mayores de 60 años. Aunque se trata de un tumor infrecuente en los testículos, el linfoma testicular se comenta aquí porque los pacientes afectados acuden a consulta solamente con una masa testicular similar a otros tumores testiculares más frecuentes. En la mayoría de los casos, la enfermedad ya está diseminada en el momento de su detección. Los linfomas testiculares más frecuentes, en orden decreciente, son el linfoma difuso de linfocitos B grandes, el linfoma de Burkitt y el linfoma de linfocitos NK/T extraganglionar con VEB positivo (v. capítulo 13). Los linfomas testiculares muestran una mayor tendencia a la afectación del sistema nervioso central que otros tumores similares desarrollados en otras localizaciones.

CONCEPTOS CLAVE

Tumores testiculares

- Los tumores testiculares son la causa más habitual de hipertrofia testicular indolora. Se producen con mayor frecuencia en asociación a criptorquidia y disgenesia testicular.
- Las células germinales son el origen del 95% de los tumores testiculares. La mayoría de los restantes se desarrollan a partir de las células de Sertoli o de Leydig. Los tumores de células germinales presentan un patrón histológico único (60% de los casos) o mixto (40%).
- Los patrones histológicos «puros» más frecuentes de los tumores de células germinales son los de seminoma, carcinoma embrionario, tumores del saco vitelino, coriocarcinoma y teratoma. Los tumores mixtos contienen más de un elemento y suelen ser carcinomas embrionarios, teratomas o tumores del saco vitelino.
- Desde el punto de vista clínico, los tumores testiculares de células germinales pueden diferenciarse en dos grupos: los seminomas y los tumores no seminomatosos. Los seminomas permanecen confinados en el testículo durante mucho tiempo y se extienden principalmente a los ganglios paraaórticos –la diseminación a distancia es infrecuente–. Los tumores no seminomatosos tienden a diseminarse antes, a través de los vasos linfáticos y sanguíneos.
- La HCG es producida por las células del sincitiotrofoblasto y siempre está elevada en pacientes con coriocarcinomas o seminomas que contienen este tipo de células. La AFP está elevada cuando hay un componente de tumor del saco vitelino.
- Entre los tumores de células no germinales están los tumores de los cordones sexuales-estroma gonadal y los linfomas no hodgkinianos.
- El linfoma no hodgkiniano es el tumor testicular más frecuente en hombres mayores de 60 años.

Otras lesiones de la túnica vaginal

Debemos hacer una breve mención a la túnica vaginal, que es una superficie recubierta por mesotelio situada en el exterior de los testículos, en la que se puede acumular líquido *(hidrocele)* con un considerable aumento de tamaño del saco escrotal. En la transiluminación, normalmente es posible definir el carácter claro y translúcido del líquido que contiene. Los sacos del hidrocele están revestidos a menudo por células mesoteliales. Más raramente, también pueden originarse mesoteliomas malignos en la túnica vaginal.

El *hematocele* implica la presencia de sangre en la túnica vaginal. Es un trastorno infrecuente que habitualmente aparece después de un traumatismo o una torsión testiculares, o en individuos con trastornos hemorrágicos sistémicos. El *quilocele* se refiere a la acumulación de linfa en la túnica y casi siempre se encuentra en pacientes con elefantiasis que tienen una obstrucción linfática diseminada e importante causada, por ejemplo, por una filariasis (v. capítulo 8). El *espermatocele* se refiere a la acumulación de semen formando pequeños quistes en los conductos eferentes dilatados o en los conduc-

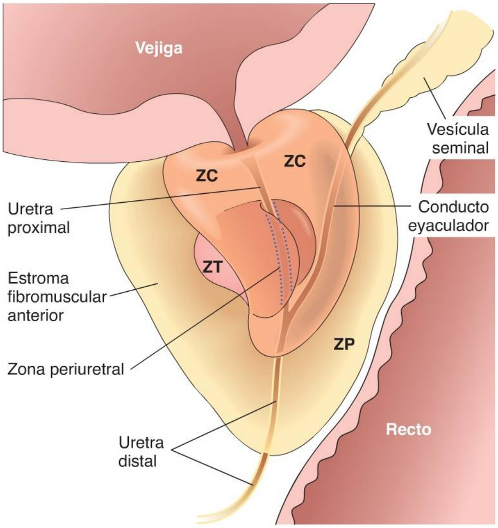


Figura 21-30 Próstata del adulto. La próstata normal contiene varias regiones diferenciadas, incluidas la zona central (ZC), una zona periférica (ZP), una zona de transición (ZT) y una zona periuretral. La mayoría de los carcinomas surgen de la zona periférica y pueden ser palpados en el tacto rectal. Por el contrario, la hiperplasia nodular se origina en la zona de transición situada en una posición más central y a menudo produce una obstrucción urinaria.

tos de la red testicular. El *varicocele* es una vena dilatada en el cordón espermático. Los varicoceles pueden ser asintomáticos, pero también se han señalado como factor contribuyente a la infertilidad en algunos hombres. Se corrigen quirúrgicamente.

Próstata

En el adulto normal, la próstata pesa aproximadamente 20 g. Se trata de un órgano retroperitoneal que rodea el cuello de la vejiga y la uretra y que carece de una cápsula diferenciada. En el adulto, el parénquima prostático se puede dividir en cuatro zonas o regiones biológica y anatómicamente diferenciadas: zonas periférica, central, transicional y periuretral (fig. 21-30).

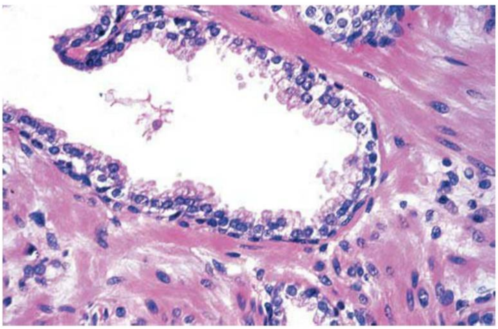


Figura 21-31 Glándula de próstata benigna con una capa de células basales y de células secretoras.

Los tipos de lesiones proliferativas varían en cada región: por ejemplo, la mayoría de las hiperplasias surgen en la zona transicional, mientras que la mayoría de los carcinomas se originan en la zona periférica.

Histológicamente, la próstata está compuesta por glándulas revestidas por dos capas de células, una capa basal de epitelio cúbico bajo cubierta por una capa de células cilíndricas secretoras (fig. 21-31). En muchas áreas pueden verse pequeños repliegues papilares de epitelio hacia el interior. Estas glándulas están separadas por abundante estroma fibromuscular. Los andrógenos testiculares controlan el crecimiento y la supervivencia de las células prostáticas. La castración conduce a la atrofia de la próstata mediante una apoptosis diseminada.

Solo se conocen tres procesos patológicos que afectan a la próstata con suficiente frecuencia para merecer un comentario: la inflamación, el aumento de tamaño nodular benigno y los tumores. De ellos, el aumento de tamaño nodular benigno es, con mucho, el más frecuente y aparece con tanta frecuencia en hombres de edad avanzada que prácticamente se considera un proceso de envejecimiento «normal». El carcinoma de próstata también es una lesión muy frecuente y, por tanto, se merece una valoración minuciosa. Comenzaremos nuestro comentario con los procesos inflamatorios.

Inflamación

Las prostatitis se pueden dividir en varias categorías: prostatitis bacterianas agudas y crónicas, prostatitis abacteriana crónica y prostatitis granulomatosa.

- La **prostatitis bacteriana aguda** es consecuencia de la acción de una bacteria similar a la que causa las infecciones de vías urinarias. En consecuencia, la mayoría de los casos se deben a cepas de *E. coli,* otros bacilos gramnegativos, enterococos y estafilococos. Los microorganismos se implantan en la próstata por el reflujo intraprostático de la orina desde la uretra posterior o desde la vejiga de la orina, pero en ocasiones se diseminan por la próstata desde vías linfohematógenas procedentes de focos de infección a distancia. En ocasiones, la prostatitis aparece tras la manipulación quirúrgica de la uretra o la propia próstata, como en sondajes, cistoscopia, dilatación uretral o resección prostática. Clínicamente, la prostatitis bacteriana aguda se asocia a fiebre, escalofríos y disuria. En el tacto rectal, la próstata es enormemente sensible al tacto y de consistencia pastosa. El diagnóstico se puede establecer mediante el cultivo de orina y el cuadro clínico.
- La **prostatitis bacteriana crónica** es difícil de diagnosticar y tratar. Se presenta con lumbalgia, disuria y molestias perineales y suprapúbicas, si bien puede ser prácticamente asintomática. A menudo los pacientes refieren antecedentes de infecciones repetidas de vías urinarias (cistitis, uretritis) causadas por el mismo microorganismo. La mayoría de los antibióticos penetran mal en la próstata, por lo que las bacterias encuentran un lugar seguro en el parénquima y se diseminan constantemente hacia las vías urinarias. El diagnóstico de prostatitis bacteriana crónica depende de la demostración de la leucocitosis en las secreciones del masaje prostático junto con cultivos bacterianos positivos. En la mayoría de los casos no existen antecedentes de un ataque agudo y la enfermedad evoluciona insidiosamente y sin una provocación previa. Los microorganismos implicados son los mismos que los citados como causa de prostatitis aguda.
- La **prostatitis abacteriana crónica** es la forma más frecuente de prostatitis en la actualidad. Clínicamente, es indistinguible de la prostatitis bacteriana crónica, si bien no existen antecedentes de infección repetida de las vías urinarias.

Las secreciones prostáticas contienen más de 10 leucocitos por campo de gran aumento, pero los cultivos bacterianos son uniformemente negativos.

- La **prostatitis granulomatosa** puede ser específica, en cuyo caso se puede identificar un agente etiológico, o inespecífica. En EE. UU. la causa más frecuente es la instilación de BCG en la vejiga para el tratamiento del cáncer superficial de vejiga, que se ha comentado anteriormente en este capítulo. El BCG es una cepa micobacteriana atenuada que da lugar a un cuadro histológico indistinguible del que se observa en la tuberculosis sistémica. No obstante, en esta situación el hallazgo de granulomas en la próstata carece de significado clínico y no requiere tratamiento. La prostatitis granulomatosa micótica se ve únicamente en anfitriones inmunocompetentes. La prostatitis granulomatosa inespecífica es relativamente frecuente y representa una reacción ante las secreciones de los conductos y ácinos prostáticos rotos. Aunque algunos hombres refieren antecedentes de una infección reciente de las vías urinarias, no se encuentran bacterias en los tejidos de la prostatitis granulomatosa inespecífica.

MORFOLOGÍA

La **prostatitis aguda** aparece en forma de abscesos diminutos diseminados, como grandes zonas focales coalescentes de necrosis o como edema, congestión y supuración pastosa difusos en toda la glándula.

En hombres con síntomas de prostatitis aguda o crónica no se suelen obtener biopsia o muestras quirúrgicas, ya que esas enfermedades se diagnostican por el cuadro clínico y la analítica. De hecho, la biopsia está contraindicada en caso de sospecha de prostatitis, ya que puede provocar sepsis. En la próstata extraída quirúrgicamente es frecuente encontrar indicios histológicos de inflamación aguda o crónica sin síntomas clínicos de prostatitis aguda o crónica. En esos casos, es necesario identificar los agentes responsables de la infección. Para no confundirlo con los síndromes clínicos de prostatitis aguda y crónica, esas muestras de próstata se diagnostican en términos descriptivos como presencia de «inflamación aguda» o «inflamación crónica» y no como «prostatitis».

CONCEPTOS CLAVE

Prostatitis

- La prostatitis bacteriana puede ser aguda o crónica. Los organismos responsables suelen ser *E. coli* u otros bacilos gramnegativos.
- La prostatitis abacteriana crónica, a pesar de compartir sintomatología con su homóloga bacteriana, es de etiología desconocida y no responde a los antibióticos.
- La prostatitis granulomatosa tiene una etiología multifactorial, que incluye causas infecciosas y no infecciosas.

Aumento de tamaño benigno

Hiperplasia prostática benigna o hiperplasia nodular de la próstata

La hiperplasia prostática benigna (HPB) es un trastorno muy frecuente en los hombres mayores de 50 años. Es consecuencia de hiperplasia nodular de las células estromales y epiteliales prostáticas, y a menudo da lugar a obstrucción urinaria. Se caracteriza por la hiperplasia del estroma prostático y de las células epiteliales, con lo que se forman nódulos grandes, bastante bien delimitados en la región periuretral de la próstata. Cuando son suficientemente grandes, los nódulos comprimen y estenosan el canal uretral para causar la obstrucción de la uretra, parcial o a veces virtualmente completa. La hiperplasia nodular no es considerada una lesión premaligna.

Incidencia. Se pueden encontrar signos histológicos de HPB en el 20% de los hombres de 40 años de edad, una cifra que aumenta hasta el 70% a los 60 años y hasta el 90% a los 80 años. Sin embargo, no existe una correlación directa entre los cambios histológicos y los síntomas clínicos. Solo el 50% de los pacientes con signos microscópicos de HPB presentan un aumento de tamaño clínicamente detectable de la próstata y, de ellos, solo el 50% desarrolla síntomas clínicos. La HPB es un problema de enorme magnitud, ya que el 30% de los hombres americanos de raza blanca mayores de 50 años tendrán síntomas moderados o intensos.

Etiología y patogenia. A pesar de que aumenta el número de células epiteliales y componentes del estroma en el área periuretral de la próstata, no hay indicios claros de una mayor proliferación celular epitelial en la HPB en el hombre. Se cree que, por el contrario, el principal componente de la hiperplasia es la alteración de la muerte celular, que da lugar a acumulación de células senescentes en la próstata. De acuerdo con esta teoría, los andrógenos (como se comenta más adelante), que son necesarios para el desarrollo de la HPB, no solo aumentan la proliferación celular, sino también inhiben la muerte celular.

El principal andrógeno prostático, que supone el 90% de los andrógenos prostáticos totales, es la dihidrotestosterona (DHT), que se forma en la próstata a partir de la conversión de la testosterona por la enzima 5α-reductasa de tipo 2. Esta enzima se localiza casi en su totalidad en las células del estroma, mientras que, con excepción de algunas células basales, las células epiteliales prostáticas no la expresan. Por tanto, las células del estroma son responsables del crecimiento prostático dependiente de andrógenos. La 5α-reductasa de tipo 1 no se detecta en la próstata, o existe en cantidades muy bajas. Sin embargo, esta enzima produce DHT a partir de testosterona en el hígado y la piel, y la DHT circulante puede actuar en la próstata mediante un mecanismo endocrino.

La DHT se une al receptor de andrógenos (RA) nucleares presente en las células tanto estromales como epiteliales de la próstata. La DHT es más potente que la testosterona porque presenta una mayor afinidad por los RA y forma un complejo más estable con el receptor. La unión de la DHT con el RA activa la transcripción de genes dependientes de andrógenos, que incluye varios factores de crecimiento y sus receptores. Entre ellos, los más importantes son los miembros de la familia del factor de crecimiento de fibroblastos (FGF) y el factor de crecimiento transformante (TGF) β (v. capítulo 3). Los FGF, producidos por las células del estroma, son reguladores paracrinos del crecimiento epitelial estimulado por andrógenos durante el desarrollo prostático embrionario y algunas de estas vías son «reactivadas» en la edad adulta para inducir el crecimiento prostático en la HPB. El TGF-β actúa como mitógeno para los fibroblastos y otras células mesenquimatosas, aunque inhibe la proliferación epitelial. Aunque la causa última de la HPB es desconocida, se cree que los factores de crecimiento inducidos por la DHT actúan aumentando la proli-

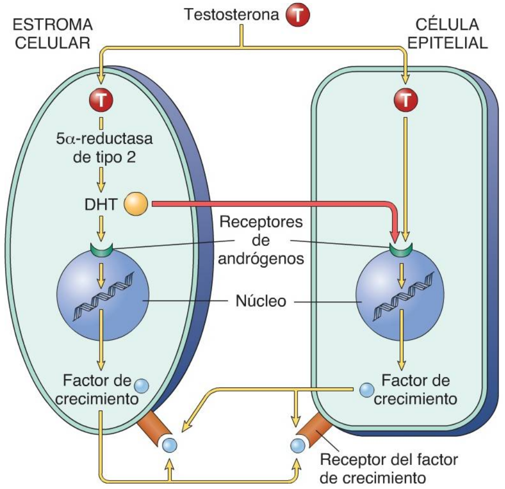


Figura 21-32 Esquema simplificado de la patogenia de la hiperplasia prostática. Hay que mencionar el papel central de las células estromales en la síntesis de dihidrotestosterona (DHT). Los tipos 1 y 2 de la 5α-reductasa también pueden producir DHT en la piel y el hígado.

feración de las células del estroma y disminuyendo la muerte de las células epiteliales (fig. 21-32).

MORFOLOGÍA

En el caso habitual de aumento de tamaño de la próstata benigno, la próstata pesa entre 60 y 100 g. La hiperplasia nodular de la próstata se origina casi exclusivamente en la cara interna de la próstata (zona de transición). Los nódulos tempranos están formados casi en su totalidad por células estromales y más tarde surgen los nódulos predominantemente epiteliales. Por su origen en esta localización estratégica, los nódulos aumentados de tamaño pueden englobar las paredes laterales de la uretra, comprimiéndolas hasta formar un orificio a modo de hendidura (fig. 21-33). En algunos casos, el aumento de tamaño nodular puede protruir en el suelo de la uretra a modo de una masa hemisférica directamente por debajo de la mucosa de la uretra, lo que se denomina **hipertrofia del lóbulo mediano.**

En un corte transversal, los nódulos tienen un color y consistencia variables, dependiendo de su contenido celular (v. fig. 21-33*B*). Cuando contienen principalmente glándulas, el tejido es amarillo-rosado, de consistencia blanda y rezuma líquido prostático blanco lechoso. Los nódulos formados principalmente por estroma fibromuscular son de color gris claro y duros, no rezuman líquido y están menos claramente diferenciados del tejido prostático no afectado circundante. Aunque los nódulos no tienen cápsulas verdaderas, el tejido prostático circundante comprimido crea un plano de división en torno a ellos.

Microscópicamente, la proliferación glandular adopta la forma de agregados de glándulas, pequeñas o grandes o con dilataciones quísticas, recubiertas por dos capas celulares, una cilíndrica interna y una externa de epitelio cúbico o aplanado (v. fig. 21-33*C*). Ocasionalmente, adyacentes a los infartos prostáticos en próstatas con una pronunciada HPB, se observan focos de metaplasia escamosa reactiva que simulan un carcinoma urotelial. El diagnóstico de HPB no suele establecerse mediante biopsia por punción, ya que con ella se obtienen muestras demasiado pequeñas para apreciar la nodularidad del proceso y no suelen mostrar la zona de transición en la que se produce la HPB.

Características clínicas. **El principal problema clínico de los pacientes con HPB es la obstrucción urinaria, debida al aumento de tamaño de la próstata y a la contracción prostática mediada por músculo liso.** El aumento de la resistencia del flujo urinario provoca la hipertrofia y distensión de la vejiga, acompañadas por retención de orina. La incapacidad de vaciar la vejiga por completo crea un reservorio de orina residual que es una fuente frecuente de infección. Los pacientes refieren un aumento de la polaquiuria, nicturia, dificultad para iniciar y detener el chorro de la orina, goteo por rebosamiento y disuria (dolor durante la micción) y tienen un mayor riesgo de desarrollar infecciones bacterianas de la vejiga y el riñón. En muchos casos se produce una retención aguda de la orina que requiere un sondaje de urgencia.

Los casos leves de HPB pueden controlarse sin tratamiento médico o quirúrgico, por ejemplo, disminuyendo la ingestión de líquidos, especialmente antes de acostarse, moderando la ingestión de alcohol y de productos que contengan cafeína y siguiendo un horario programado para las micciones. El tratamiento médico más utilizado y eficaz para los síntomas relacionados con la HPB son los α-bloqueantes, que disminuyen el tono del músculo liso prostático mediante la inhibición de los receptores α_1-adrenérgicos. Otro tratamiento farmacológico habitual pretende reducir los síntomas al disminuir físicamente el volumen de la próstata con un fármaco que inhiba la síntesis de la DHT. Los inhibidores de la 5α-reductasa entran en esta categoría. En cuanto a los casos moderados o graves recalcitrantes al tratamiento médico, existe una amplia variedad de procedimientos más invasivos. La resección transuretral de la próstata (RTUP) ha sido el tratamiento estándar para la reducción de los síntomas, mejorar los flujos y disminuir el volumen residual de orina posmiccional. Está indicada como tratamiento de primera línea en determinadas circunstancias, como la retención recurrente de orina. Como consecuencia de su morbilidad y coste se han desarrollado otros métodos alternativos como son la ecografía dirigida de alta intensidad, el tratamiento mediante láser, la hipertermia, la electrovaporización transuretral y la ablación transuretral con aguja mediante radiofrecuencia.

CONCEPTOS CLAVE

Hiperplasia prostática benigna

- La HPB se caracteriza por una proliferación de elementos estromales y glandulares benignos. La DHT, andrógeno derivado de la testosterona, es el principal estímulo para la proliferación.
- La HPB afecta habitualmente a la zona periuretral interna de la próstata, generando nódulos que comprimen la uretra prostática. Al microscopio, los nódulos presentan proporciones variables de estroma y glándulas. Las glándulas hiperplásicas están revestidas por dos capas de células: una interna, cilíndrica, y una externa, compuesta por células basales aplanadas.
- El 10% de los pacientes afectados refieren signos y síntomas clínicos, entre los que se cuentan polaquiuria, tenesmo, nicturia y dificultad para iniciar e interrumpir el chorro de la orina. La obstrucción crónica predispone a infecciones urinarias recidivantes. A veces se registra obstrucción urinaria aguda.

Tumores

Adenocarcinoma

El adenocarcinoma de próstata es la forma más frecuente de cáncer en hombres y fue responsable del 29% de los cánceres en EE. UU. en 2012. El cáncer de próstata está empatado con el cáncer colorrectal por su mortalidad y fue responsable

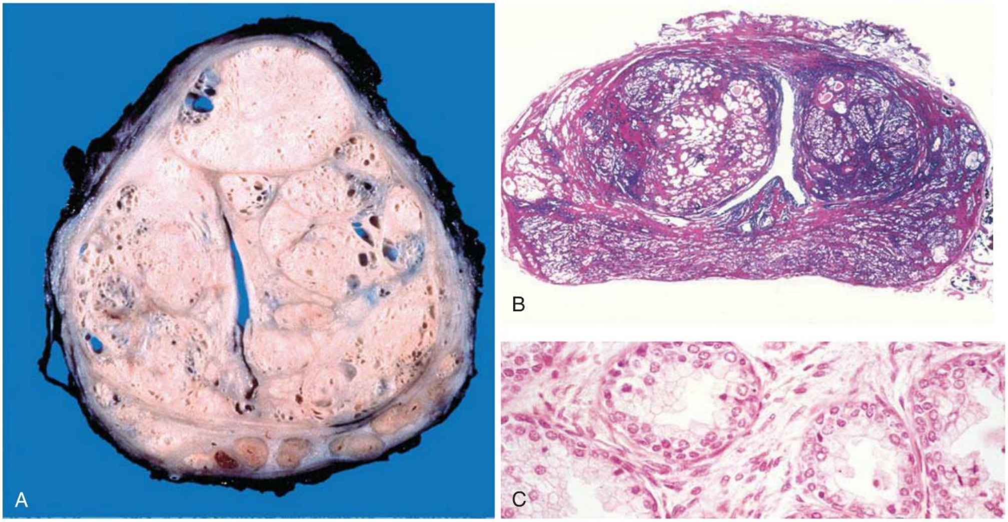


Figura 21-33 Hiperplasia nodular de la próstata. **A.** Nódulos bien definidos de hiperplasia prostática benigna comprimen la uretra, que tiene una luz con forma de hendidura. **B.** Imagen microscópica de todo el corte de la próstata que muestra los nódulos de las glándulas hiperplásicas a ambos lados de la uretra. **C.** Con un gran aumento puede verse la doble población celular: se observan las células cilíndricas internas y las células basales aplanadas.

del 9% de las muertes por cáncer en EE. UU. en 2012. La probabilidad de ser diagnosticado de un cáncer de próstata a lo largo de la vida es de una entre seis. Ello demuestra una importante variabilidad en el comportamiento clínico, que va de cánceres muy agresivos mortales a cánceres clínicamente inaparentes, descubiertos de manera accidental.

Incidencia. El cáncer de próstata afecta habitualmente a hombres de más de 50 años, en los que es bastante frecuente. Según estudios de autopsia, su incidencia aumenta del 20% entre los 50 y los 60 años al 70% entre los 70 y los 80. Existen algunas diferencias notables y extrañas entre países y razas en la incidencia de esta enfermedad. El cáncer de próstata es infrecuente entre los asiáticos y más frecuente en pacientes de raza negra. Además de los factores hereditarios, los factores ambientales son importantes como demuestra el aumento de la incidencia de la enfermedad en inmigrantes japoneses hacia EE. UU., si bien sin llegar hasta el nivel apreciado en los americanos nacidos en ese país. Además, la incidencia del cáncer de próstata clínicamente significativo en la región asiática parece estar aumentando a medida que la dieta en Asia se occidentaliza. Se desconoce si este efecto se debe a factores alimentarios o a los cambios en el estilo de vida.

Etiología y patogenia. Nuestros conocimientos sobre las causas del cáncer de próstata no son, ni mucho menos, completos, aunque se sospecha la participación de varios factores, como la edad, la raza los antecedentes familiares, las concentraciones hormonales y las influencias ambientales. El aumento de la incidencia de esta enfermedad durante las migraciones desde una región de baja incidencia a otra de elevada incidencia es compatible con la participación de las influencias ambientales. Existen muchos factores ambientales candidatos, pero no se ha demostrado que ninguno sea el causante. Por ejemplo, se ha sospechado la participación del aumento del consumo de grasas o carcinógenos presentes en carnes rojas cocinadas a la brasa. También se sospecha que otros productos de la dieta previenen o retrasan el desarrollo del cáncer de próstata, como los licopenos (que se encuentran en el tomate), los derivados de la soja y la vitamina D.

Los andrógenos desempeñan un importante papel en el desarrollo del cáncer de próstata. Al igual que en sus homólogas normales, el crecimiento y supervivencia de las células cancerosas prostáticas depende de los andrógenos, que se unen a los receptores androgénicos (RA) e inducen la expresión de los genes inductores del crecimiento y la supervivencia. Con respecto a las diferencias en el riesgo de cáncer de próstata entre las distintas razas, es interesante que el gen de los RA ligado al cromosoma X contenga una secuencia polimorfa compuesta por repeticiones del codón CAG (que codifica la glutamina). Las expansiones muy grandes de estos CAG provocan un trastorno neurodegenerativo grave, la enfermedad de Kennedy, que se caracteriza por calambres musculares y debilidad, pero en sujetos normales se observa una variación suficiente en la longitud de las repeticiones CAG para afectar a la función de los RA. Los RA que tienen las extensiones más cortas de poliglutamina tienen la mayor sensibilidad a los andrógenos. Se encuentran repeticiones de poliglutamina más cortas como media en los afroamericanos, mientras que los sujetos de raza blanca tienen una longitud intermedia y los asiáticos muestran la más larga, unos resultados paralelos a la incidencia y la mortalidad del cáncer de próstata en esos grupos. De forma más concreta, la longitud de las repeticiones está inversamente relacionada con la velocidad en que se desarrolla el cáncer de próstata en modelos de roedores.

La importancia de los andrógenos en el mantenimiento del crecimiento y en la supervivencia de las células del cáncer de próstata se comprueba con el efecto terapéutico de la castración o del tratamiento con antiandrógenos, que normalmente induce la regresión de la enfermedad. Por desgracia, la mayoría de los tumores se volverán en último término resistentes al bloqueo con andrógenos. Los tumores pueden escapar a este efecto por varios mecanismos, como la adquisición de hipersensibilidad ante niveles bajos de andrógenos

(p. ej., mediante al amplificación del gen de los RA), activación de RA independiente de ligandos (p, ej., por variantes de empalme que carecen de dominio de unión a ligandos); mutaciones de los RA que permiten su activación mediante ligandos no androgénicos y por otras mutaciones o cambios epigenéticos que activan las vías de señalización alternativa y que pueden evitar la necesidad final de los RA. En este último grupo se encuadran los cambios que aumentan la activación de la vía de transmisión de señales de la cinasa PI3K/AKT (como pérdida del gen supresor tumoral *PTEN*), que se observa con mayor frecuencia en tumores que se han vuelto resistentes al tratamiento antiandrogénico.

Existe un gran interés sobre el papel de otros polimorfismos hereditarios en el desarrollo del cáncer de próstata. Comparado con los hombres que no tienen antecedentes familiares, los hombres con un familiar de primer grado con cáncer de próstata tienen un riesgo de desarrollar cáncer de próstata doble, que llega a ser cinco veces mayor cuando los afectados son dos familiares de primer grado. Los hombres con antecedentes familiares importantes de cáncer de próstata también tienden a desarrollar la enfermedad en edades más tempranas. Los hombres con mutaciones en la línea germinal del gen supresor tumoral *BRCA2* tienen un riesgo 20 veces mayor de sufrir cáncer de próstata, y una mutación de línea germinal en *HOXB13,* un gen *homeobox* que codifica un factor de transcripción regulador del desarrollo prostático, también aumenta sustancialmente el riesgo en el pequeño porcentaje de familias que son portadoras de él. Sin embargo, la inmensa mayoría de los cánceres de próstata familiares se deben a la variación de otros *loci* que confieren un pequeño incremento del riesgo de cáncer. Los estudios de asociación familiar y pangenómicos han identificado más de 40 *loci* de riesgo, que explican alrededor del 25% de los casos de riesgo familiar. Posiblemente interese saber que hay varios genes candidatos en esas regiones implicados en la inmunidad innata, lo que ha motivado el planteamiento de hipótesis sobre la inflamación como estadio inicial para el desarrollo del carcinoma de próstata (v. capítulo 7).

Otro trabajo se centra en el papel de las mutaciones adquiridas y cambios epigenéticos, todos ellos específicos de este tumor. **Un cambio genético estructural muy frecuente en el cáncer de próstata son los reordenamientos cromosómicos que yuxtaponen la secuencia de codificación de un gen de factor de transcripción de la familia ETS (principalmente, *ERG* o *ETV1*) en la proximidad del gen promotor *TMPRSS2* regulado por andrógenos.** Estos reordenamientos, que se registran en aproximadamente la mitad de los casos de cáncer de próstata en cohortes de hombres de raza blanca sitúan al gen *ETS* afectado bajo el control del promotor *TMPRSS2,* y dan lugar a su sobreexpresión según un patrón dependiente de andrógenos. La sobreexpresión de los factores de transcripción de ETS no transforma directamente las células epiteliales prostáticas, sino que hace que las células epiteliales normales de la próstata sean más invasivas, posiblemente por regulación positiva de las metaloproteasas de matriz. La significación clínica de estos reordenamientos génicos sigue sin estar clara, ya que la mayoría de los estudios muestran que, en cohortes tratadas quirúrgicamente, la presencia de reordenamientos en ETS por sí sola no supone un peor pronóstico.

A diferencia de lo que sucede en los cánceres de mama y colon, recientes trabajos de secuenciación pangenómica han demostrado que en el cáncer de próstata las deleciones y las amplificaciones genómicas son más frecuentes que las mutaciones puntuales en oncogenes. Entre las alteraciones genéticas habituales en el cáncer de próstata se encuentran la amplificación del *locus* 8q24, que contiene el oncogén *MYC,* y las deleciones que afectan al gen supresor tumoral *PTEN.* En la enfermedad terminal, son comunes la pérdida de *TP53* (por deleción o mutación) y las deleciones que afectan a *RB*, así como las amplificaciones del *locus* del gen receptor de andrógeno.

La alteración epigenética más frecuente en el cáncer de próstata es la hipermetilación del gen glutatión S-transferasa *(GSTP1)*, que regula negativamente la expresión de *GSTP1.* El gen *GSTP1* está situado en el cromosoma 11q13 y es un componente importante de la vía que previene el daño por una amplia variedad de carcinógenos. Otros genes silenciados por las modificaciones epigenéticas en un subgrupo de cánceres de próstata son varios genes supresores tumorales, comprenden varios genes supresores tumorales, como los implicados en la regulación del ciclo celular *(RB, CDKN2A)*, el mantenimiento de la estabilidad genómica *(MLH1, MSH2)* y la supresión de la vía Wnt de transmisión de señales *(APC)*.

Como puede suponerse por la gran variedad de anomalías, el carcinoma de próstata (como otros cánceres) es el producto de una combinación crítica de cambios estructurales genómicos adquiridos, mutaciones somáticas y cambios epigenéticos. Se ha descrito una presunta lesión precursora, la neoplasia intraepitelial prostática (PIN). Hay diversas líneas de evidencia que relacionan la PIN con el cáncer invasivo. En primer lugar, tanto la PIN como el cáncer predominan de modo característico en la zona periférica y son relativamente infrecuentes en otras áreas. Las próstatas con cáncer tienen una frecuencia mayor y una extensión más amplia de PIN, que también se ve a menudo en las proximidades del cáncer. Se ha demostrado que muchos de los cambios moleculares que se describen en los cánceres invasivos están presentes en la PIN (p. ej., en un subgrupo se encuentran reordenamientos que afectan a genes *ETS*), lo que apoya la idea de que la PIN es precursora del cáncer invasivo. A pesar de todas estas evidencias, no se conoce la evolución natural de la PIN, en particular en lo que respecta a la frecuencia con la que progresa a cáncer. En consecuencia, a diferencia de lo que sucede en el cáncer de cuello uterino, el término «carcinoma *in situ*» no se emplea para designar la PIN.

MORFOLOGÍA

Cuando se usan los términos **«cáncer de próstata»** o **«adenocarcinoma de próstata»** sin otras calificaciones, se refieren a la variante común o acinar del cáncer de próstata. En el 70% de los casos, el carcinoma de próstata surge en la zona periférica de la glándula, clásicamente en una localización posterior, donde se puede palpar en el tacto rectal (fig. 21-34). Típicamente, al corte macroscópico de la

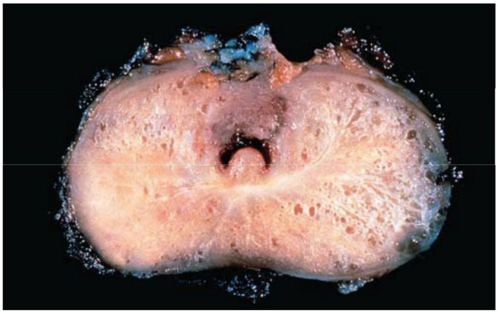


Figura 21-34 Adenocarcinoma de la próstata. Se puede ver el tejido carcinomatoso en la cara posterior *(inferior izquierda).* Obsérvese el tejido sólido más blanco del cáncer, que contrasta con el aspecto esponjoso de la zona periférica benigna en el lado contralateral.



Figura 21-35 Carcinoma de próstata con metástasis osteoblásticas en los cuerpos vertebrales.

próstata **el tejido neoplásico es arenoso y firme, pero puede ser difícil de ver cuando está inmerso en la sustancia prostática, y es más evidente a la palpación.** La extensión local afecta principalmente al tejido periprostático, a las vesículas seminales y a la base de la vejiga, provocando obstrucción ureteral en la enfermedad avanzada. Las metástasis se diseminan por vía linfática hacia los ganglios obturadores y finalmente, hacia los ganglios paraaórticos. La diseminación hematógena tiene lugar principalmente hacia los huesos, en particular en el esqueleto axial, pero algunas lesiones se diseminan extensamente hacia las vísceras. La diseminación visceral masiva es la excepción más que la regla. Las metástasis óseas son típicamente osteoblásticas y en los hombres son muy sospechosas de cáncer de próstata (fig. 21-35). Los huesos más afectados, en orden descendente de frecuencia, son la columna lumbar, el fémur proximal, la pelvis, la columna torácica y las costillas.

Histológicamente, la mayoría de las lesiones son adenocarcinomas que producen patrones glandulares bien definidos y fácilmente demostrables. Las glándulas son normalmente más pequeñas que las glándulas benignas y están revestidas por una sola capa uniforme de epitelio cúbico o cilíndrico bajo. Al contrario de lo que sucede en las glándulas benignas, las glándulas del cáncer de próstata están más apiladas y carecen de las ramificaciones y los repliegues papilares interiores. **La capa externa de células basales, típica de las glándulas benignas, está ausente.** El citoplasma de las células tumorales varía, de un aspecto de color pálido claro a otro aspecto anfófilo característico. Los núcleos son grandes y a menudo contienen uno o más nucléolos prominentes. Existen algunas variaciones en el tamaño y la forma del núcleo pero, en general, el pleomorfismo no es importante. Las figuras mitóticas son infrecuentes.

El diagnóstico del cáncer de próstata en las muestras de biopsia puede ser problemático, por diversos factores. A veces la biopsia por punción proporciona una escasa cantidad de tejido para el estudio histológico, y a menudo solo se obtienen muestras de algunas glándulas malignas entre muchas glándulas benignas (fig. 21-36). Además, los hallazgos histológicos indicativos de neoplasia maligna son, en ocasiones, sutiles (con el consiguiente infradiagnóstico), y también hay patologías benignas que simulan cáncer y que pueden provocar un diagnóstico tumoral erróneo. Hay algunos signos histológicos en la biopsia que son específicos del cáncer de próstata, como la invasión perineural, pero, en general, el diagnóstico se establece a partir de una constelación de datos morfológicos, citológicos y secundarios (fig. 21-37). Como ya se ha comentado, una característica distintiva entre las glándulas prostáticas benignas y malignas es que las primeras contienen células basales, que están ausentes en el cáncer (compárense los cortes benigno y maligno de la figura 21-36*A* y las glándulas benignas de la figura 21-33*C* con las cancerosas de la figura 21-36*B*). Este diagnóstico diferencial se puede establecer utilizando varios marcadores inmunohistoquímicos para identificar las células basales. Un marcador inmunohistoquímico de notable utilidad es la α-metilacil-coenzima A-racemasa (AMACR), regulada positivamente en el cáncer de próstata. La mayoría de los cánceres de próstata son positivos con AMACR, con una sensibilidad que varía según los estudios entre el 82 y el 100%. Todos estos marcadores, aunque mejoran la exactitud diagnóstica, presentan cierta propensión a dar resultados falsos positivos y falsos negativos, y deben usarse junto con los cortes de rutina teñidos con hematoxilina y eosina.

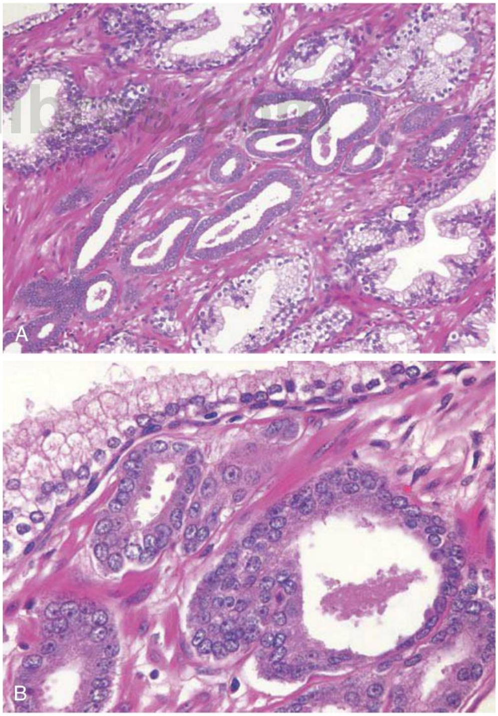


Figura 21-36 A. Microfotografía a bajo aumento del adenocarcinoma de la próstata que muestra las pequeñas glándulas con mucha densidad celular entre las glándulas benignas de mayor tamaño. **B.** A mayor aumento se reconocen varias glándulas pequeñas malignas con núcleos aumentados de tamaño, nucléolos prominentes y citoplasma oscuro, comparadas con las glándulas benignas más grandes *(parte superior)*.

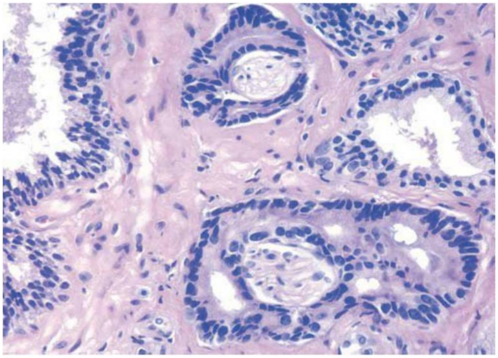


Figura 21-37 Carcinoma de próstata que muestra la invasión perineural por las glándulas malignas. Compárese con una glándula benigna *(izquierda).*

En aproximadamente el 80% de los casos, el tejido prostático extraído del carcinoma también alberga las lesiones precursoras sospechosas, que se conocen como **neoplasias intraepiteliales prostáticas (PIN) de alto grado.** Una PIN corresponde a ácinos prostáticos de organización benigna revestidos por células atípicas con nucléolos prominentes. Citológicamente, las PIN y el carcinoma pueden ser idénticos.

Gradación y estadificación. **La gradación es particularmente importante en el cáncer de próstata, ya que tanto esta como la estadificación (comentada a continuación) son los mejores factores predictivos del pronóstico.** El esquema de gradación utilizado para el cáncer prostático es el sistema de Gleason, según el cual los cánceres de próstata se clasifican en cinco grados ajustados a los patrones de diferenciación glandular. El grado 1 representa los tumores mejor diferenciados, en los que las glándulas neoplásicas son uniformes y de aspecto redondeado, y se organizan en nódulos bien delimitados (fig. 21-38*A*). Por el contrario, los tumores de grado 5 no muestran diferenciación glandular y las células tumorales infiltran el estroma en forma de cordones, láminas y nidos (fig. 21-38*C*). Los demás grados se encuentran entre estos dos extremos. La mayoría de los tumores contienen más de un patrón, en cuyo caso se asigna un grado principal al patrón dominante y un grado secundario al segundo patrón más frecuente. Los dos grados numéricos se suman entonces y se obtiene un grado o puntuación de Gleason combinado. Así, por ejemplo, un tumor con un grado 3 dominante y un grado 4 secundario tiene una puntuación de Gleason de 7. Los tumores que solo muestran un patrón se tratan como si los grados primario y secundario fueran el mismo y, por tanto, se multiplica el valor por dos. La excepción a esta regla sería el hallazgo de tres patrones en la biopsia, sumándose en ese caso el grado más frecuente y el más alto para obtener la puntuación de Gleason. En consecuencia, según este esquema los tumores mejor diferenciados tienen una puntuación de Gleason 2 (1 + 1) y los peor diferenciados tienen una puntuación de 10 (5 + 5). Las puntuaciones de Gleason se combinan a menudo en grupos de comportamiento biológico similar, de forma que los grados 2 a 6 corresponden al cáncer bien diferenciado, con excelente pronóstico; el grado 3 + 4 = 7 corresponde a tumores moderadamente diferenciados; el grado 4 + 3 = 7 se asigna a tumores moderadamente o mal diferenciados, y del 8 al 10 se aplican a tumores indiferenciados, de

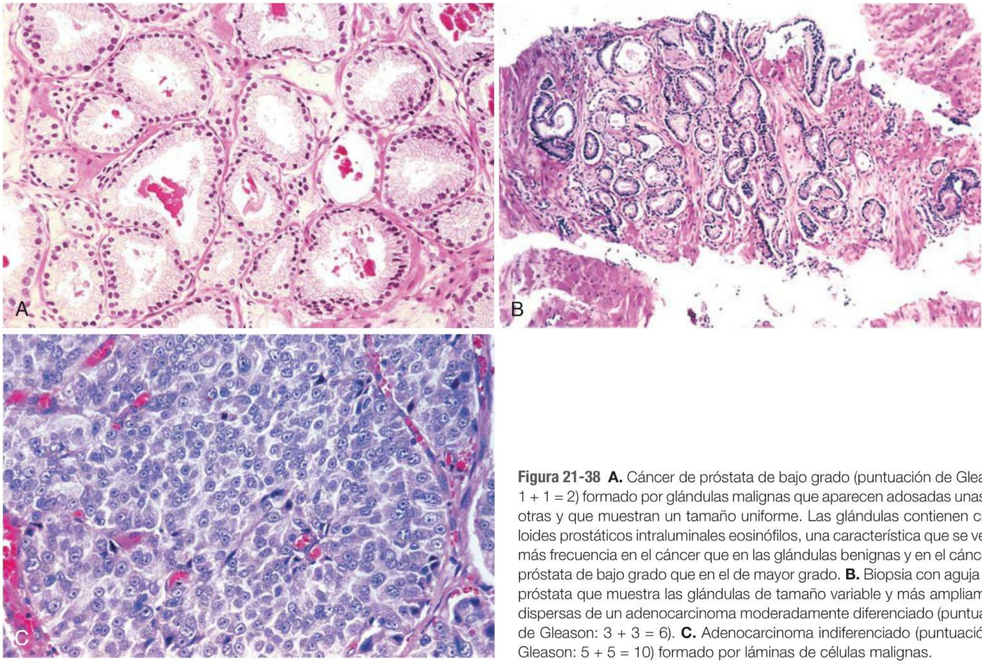


Figura 21-38 **A.** Cáncer de próstata de bajo grado (puntuación de Gleason: 1 + 1 = 2) formado por glándulas malignas que aparecen adosadas unas con otras y que muestran un tamaño uniforme. Las glándulas contienen cristaloides prostáticos intraluminales eosinófilos, una característica que se ve con más frecuencia en el cáncer que en las glándulas benignas y en el cáncer de próstata de bajo grado que en el de mayor grado. **B.** Biopsia con aguja de la próstata que muestra las glándulas de tamaño variable y más ampliamente dispersas de un adenocarcinoma moderadamente diferenciado (puntuación de Gleason: 3 + 3 = 6). **C.** Adenocarcinoma indiferenciado (puntuación de Gleason: 5 + 5 = 10) formado por láminas de células malignas.

Tabla 21-6 Estadificación del adenocarcinoma de próstata según el sistema TNM

Denominación TNM	Resultados anatómicos
Extensión del tumor primario (T)	
T1	Lesión no evidente en la clínica (en la palpación o en estudios radiológicos)
T1a	Afectación de $\leq$ 5% del tejido resecado
T1b	Afectación de $>$ 5% del tejido resecado
T1c	Carcinoma presente en la biopsia con aguja (después de un PSA elevado)
T2	Cáncer palpable o visible confinado en la próstata
T2a	Afectación de $\leq$ 5% de un lóbulo
T2b	Afectación de $>$ 5% de un lóbulo, pero unilateral
T2c	Afectación de ambos lóbulos
T3	Extensión local extraprostática
T3a	Extensión extracapsular
T3b	Invasión de la vesícula seminal
T4	Invasión de órganos contiguos o de las estructuras de soporte, incluidos el cuello de la vejiga, el recto, el esfínter externo, los músculos elevadores o el suelo pélvico
Situación de los ganglios linfáticos regionales (N)	
N0	Sin metástasis en los ganglios linfáticos regionales
N1	Metástasis en los ganglios linfáticos regionales
Metástasis a distancia (M)	
M0	Sin metástasis a distancia
M1	Metástasis a distancia presentes
M1a	Metástasis en los ganglios linfáticos a distancia
M1b	Metástasis óseas
M1c	Otras localizaciones a distancia

PSA, antígeno prostático específico.

biología agresiva. En las muestras quirúrgicas, las puntuaciones de Gleason de 2 a 4 son propias de tumores pequeños hallados de manera accidental al realizar una RTUP por una HPB sintomática. La mayoría de los cánceres potencialmente tratables detectados en la biopsia con aguja como consecuencia de una detección selectiva tienen unas puntuaciones de Gleason de 6 a 7. Los tumores con puntuaciones de Gleason de 8 a 10 tienden a tener cánceres avanzados, que es improbable que curen. Aunque algunos indicios señalan que los cánceres de próstata pueden ser más agresivos con el tiempo, lo más frecuente es que la puntuación de Gleason se mantenga estable en un período de varios años.

La estadificación del cáncer de próstata también es importante para la selección de la forma de tratamiento más apropiada (tabla 21-6). El estadio T1 se refiere al cáncer encontrado casualmente, ya sea en la RTUP efectuada por una HPB sintomática (T1a y T1b, dependiendo de la extensión y grado) o en la biopsia con aguja, que se realiza normalmente por la elevación del antígeno prostático específico (PSA) sérico (estadio T1c). El estadio T2 es un cáncer limitado al órgano. Los tumores en estadio T3a y T3b muestran extensión extraprostática, con y sin invasión de la vesícula seminal, respectivamente. El estadio T4 refleja la invasión directa de los órganos contiguos. Cualquier diseminación del tumor hacia los ganglios linfáticos, con independencia de la extensión, se asocia finalmente a un desenlace mortal, de manera que el sistema de estadificación apenas tiene en consideración la presencia o ausencia de metástasis a este nivel (N0/N1).

Evolución clínica. En general se acepta que la mayoría de los casos de hallazgo casual de un cáncer focal (estadio T1a) en la RTUP no muestran signos de progresión cuando son seguidos durante 10 o más años. Los pacientes mayores con enfermedad en estadio T1a se tratan con seguimiento, pero en los más jóvenes con una mayor esperanza de vida puede obtenerse una biopsia con aguja para buscar más focos de cáncer en la zona periférica de la próstata. Las lesiones en estadio T1b son más ominosas y se tratan igual que los tumores que se encuentran en la biopsia con aguja, ya que tienen una mortalidad del 20% sin tratamiento.

El cáncer de próstata localizado es asintomático y normalmente se descubre mediante la detección de un nódulo sospechoso en el tacto rectal o por la elevación del PSA sérico (que se comenta más adelante). La mayoría de los cánceres de próstata surgen en la periferia, lejos de la uretra, y, por tanto, los síntomas urinarios son tardíos. Los pacientes con cáncer de próstata clínicamente avanzado manifiestan síntomas urinarios, como dificultad para comenzar o detener el chorro, disuria, polaquiuria o hematuria. En la actualidad es infrecuente que los pacientes acudan a consulta debido a la lumbalgia causada por las metástasis vertebrales. Como ya se ha mencionado, **el hallazgo de metástasis osteoblásticas en las radiologías o en la gammagrafía ósea con radionúclidos, mucho más sensible, es prácticamente diagnóstico de este cáncer en los hombres.** Esos cánceres tienen una evolución uniformemente fatal.

El tacto rectal permite detectar algunos carcinomas prostáticos en fases iniciales por su localización posterior, si bien la prueba adolece de una sensibilidad y una especificidad bajas. Del mismo modo, aunque hay algunos signos característicos del cáncer prostático observables en la ecografía transrectal y otras pruebas radiológicas, la escasa sensibilidad y especificidad de estas pruebas limita su utilidad diagnóstica. Normalmente, se necesita la biopsia transrectal con aguja para confirmar el diagnóstico.

La medición de las concentraciones de PSA sérico se emplea con profusión en el diagnóstico y tratamiento del cáncer de próstata. El PSA es un producto del epitelio de la próstata y se segrega normalmente en el semen. Es una serina proteasa regulada por andrógenos cuya función es escindir y licuar el coágulo de semen que se forma después de la eyaculación. En hombres sanos, solo circulan cantidades diminutas de PSA en suero y su elevación se asocia al cáncer tanto localizado como avanzado. Sin embargo, como prueba de detección selectiva del cáncer de próstata, el uso del PSA es aún objeto de controversia por su falta de sensibilidad y especificidad. Es importante reseñar que el PSA es específico del órgano, pero no del cáncer. Aunque las concentraciones séricas de PSA están menos elevadas en la HPB que en los carcinomas prostáticos, existe una superposición considerable. Otros factores, como la prostatitis, el infarto de hiperplasias nodulares, la manipulación de la próstata y la eyaculación también aumentan las concentraciones de PSA sérico. Si la diferencia entre las concentraciones de PSA normales y las anómalas es escasa, ello puede indicar erróneamente la necesidad de realizar una biopsia prostática en algunos pacientes, que da lugar a la detección y tratamiento, potencialmente innecesario, de tumores indolentes y que no suponen riesgo vital. En la mayoría de los laboratorios, una concentración sérica de 4 ng/ml se considera el límite normal entre los valores normales y los anómalos. Sin embargo, dicho valor puede ser excesivamente alto, puesto que entre el 20 y el 40% de los pacientes con cáncer de próstata confinado al órgano tienen un valor de PSA de 4 ng/ml o menos, que no es detectado mediante esta sencilla prueba. Por ello, algunas directrices consideran que los valores de PSA superiores a 2,5 ng/ml ya son anómalos.

En la actualidad se usan varios métodos para mejorar la estimación e interpretación de los valores del PSA, como son la relación entre el valor sérico del PSA y el volumen de la próstata *(densidad del PSA)*, la velocidad de cambio del PSA en el tiempo *(velocidad del PSA)*, uso de intervalos de referencia específicos para cada edad y relación entre PSA libre y ligada en suero. Los hombres con una próstata hiperplásica aumentada de tamaño tienen valores séricos mayores de PSA total que los que tienen glándulas más pequeñas. La medición de la densidad del PSA en suero descarta la contribución del tejido prostático benigno a los valores séricos del PSA. Se calcula dividiendo el PSA sérico total por el volumen estimado de la próstata (determinado normalmente mediante la ecografía transrectal) para estimar el PSA producido por gramo de tejido prostático. A medida que el hombre envejece, su próstata tiende a aumentar de tamaño por la HPB. Se podría esperar que los hombres mayores, en conjunto, tuvieran unos valores mayores de PSA sérico que los más jóvenes. El límite alto del intervalo de *PSA específico por edades* varía de 2,5 ng/ml en hombres de 40-49 años de edad a 3,5 ng/ml en los hombres de 50-59 años, 4,5 ng/ml para 60-69 años y 6,5 ng/ml para 70-79 años. En consecuencia, un PSA sérico de 3,5 es un resultado preocupante en un hombre de 40 años, aunque fuera un resultado normal para el laboratorio, y justificaría una evaluación más detallada. Otra forma de interpretar el PSA sérico sería valorar la velocidad del PSA o la velocidad del cambio del PSA. Los hombres con cáncer de próstata muestran un incremento más rápido en los niveles de PSA que los que no están afectados por la enfermedad. La velocidad del cambio del PSA que mejor distingue entre hombres con y sin cáncer de próstata es 0,75 ng/ml por año. Si se quiere que la prueba sea válida, deben obtenerse al menos tres mediciones del PSA en un período de 1,5-2 años, ya que existe una importante variabilidad a corto plazo (hasta del 20%) entre las mediciones repetidas del PSA. Un aumento significativo del PSA sérico, aunque el último resultado se encuentre por debajo del valor umbral normal (< 4 ng/ml), debe motivar un estudio diagnóstico adicional. Se ha demostrado que el PSA inmunorreactivo (la forma detectada por el estudio de anticuerpos más utilizado) existe en dos formas: una fracción mayor unida a la α_1-antiquimiotripsina y una fracción menor, libre. El porcentaje de PSA libre ([PSA libre/PSA total] × 100) es menor en los hombres con cáncer de próstata que en los hombres con enfermedades prostáticas benignas.

Dado que los pequeños cánceres localizados en la próstata podrían no progresar nunca hasta cánceres invasivos clínicamente significativos, existe una incertidumbre considerable sobre el tratamiento de las lesiones pequeñas que se detectan por un valor elevado de PSA. Este comportamiento ha despertado una cierta controversia sobre el papel de la detección selectiva generalizada del cáncer de próstata y se ha dedicado un gran esfuerzo a diseñar criterios que permitieran identificar las lesiones localizadas que tienen más probabilidades de progresar respecto a las que pueden mantenerse inertes.

A diferencia de lo que sucede en la valoración de su función en la detección sistemática, la utilidad de las mediciones seriadas de PSA en la evaluación de la respuesta al tratamiento no suscita controversias. Por ejemplo, un valor de PSA en aumento después de la prostatectomía radical o la radioterapia de la enfermedad localizada indica enfermedad recidivante o diseminada. La localización inmunohistoquímica del PSA en los cortes de tejido también ayuda al anatomopatólogo a determinar si el tumor metastásico se ha originado en la próstata.

Además del antígeno prostático específico, se han identificado otros genes que sirven como biomarcadores en el cáncer prostático. El *PCA3* es un segmento no codificante de ARN que está sobreexpresado en el 95% de los cánceres de próstata. Una prueba diagnóstica que cuantifica el PCA3 en orina se emplea en la actualidad como biomarcador adicional en pacientes en los que se sospecha un posible cáncer prostático, porque presentan un PSA elevado, aunque la biopsia prostática sea negativa. Se ha constatado que valores altos de PCA3 en orina se asocian a aumento del riesgo de que una biopsia repetida sea positiva en este contexto. La combinación de la prueba de PCA3 urinario con detección en orina de ADN de fusión *TMPRSS2-ERG* (v. anteriormente) puede aumentar las sensibilidad y la especificidad en comparación con la de PSA solo.

El cáncer de próstata se trata con cirugía, radioterapia y manipulación hormonal. Más del 90% de los pacientes que reciben tratamiento tienen una esperanza de vida de 15 años. En la actualidad, el tratamiento más frecuente del cáncer de próstata clínicamente localizado es la prostatectomía radical. El pronóstico después de este procedimiento se basa en el estadio anatomopatológico, el estado de los márgenes y el grado de Gleason. Los tratamientos alternativos utilizados en el cáncer de próstata localizado son la radioterapia externa conformacional o la radioterapia intersticial, que consiste en la colocación de implantes radiactivos a través de la próstata (braquiterapia). La radioterapia externa conformacional también se usa para el cáncer de próstata demasiado avanzado localmente para poder someterse a una cirugía curativa. Como algunos cánceres de próstata tienen un curso relativamente indolente, en el que puede tardar hasta 10 años en apreciarse el beneficio de la cirugía o la radioterapia, en los hombres mayores puede ser procedente una vigilancia activa en presencia de enfermedades asociadas significativas o incluso en hombres más jóvenes con un PSA sérico bajo y un cáncer limitado de bajo grado en la biopsia. El carcinoma metastásico avanzado se trata mediante la privación androgénica. La privación androgénica se consigue mediante orquiectomía o mediante la administración de análogos sintéticos de la hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH), que suprime la LHRH normal y consigue un efecto de orquiectomía farmacológica. Otros fármacos reducen las concentraciones de andrógenos locales y circulantes inhibiendo la síntesis de hormonas esteroideas sistémicas. Por último, el bloqueo farmacológico del receptor de andrógenos es un medio adicional de tratamiento. Aunque el tratamiento con antiandrógenos induce remisiones, los tumores adquieren finalmente resistencia a la supresión de la testosterona, lo que suele ir seguido de rápida progresión de la enfermedad y muerte.

CONCEPTOS CLAVE

Carcinoma de próstata

- El carcinoma de próstata es un cáncer frecuente en hombres de entre 65 y 75 años de edad. En EE. UU., la enfermedad clínicamente significativa y agresiva es más común en afroamericanos que en blancos, mientras que las lesiones ocultas sin significación clínica parecen darse con igual frecuencia en ambas razas.
- Los carcinomas de próstata pueden oscilar desde lesiones indolentes que nunca provocan daño a tumores agresivos mortales.
- Las lesiones genéticas adquiridas más frecuentes en los carcinomas de próstata son los genes de fusión *TPRSS2-ETS* y las mutaciones o deleciones que activan la vía de transmisión de señales PI3K/AKT.
- Los carcinomas de próstata se desarrollan habitualmente en la glándula periférica externa y son palpables mediante tacto rectal.

- Microscópicamente son adenocarcinomas con diferenciación variable. Las glándulas neoplásicas están revestidas por una sola capa de células.
- La gradación del cáncer de próstata mediante el sistema de Gleason se correlaciona con el estadio patológico y el pronóstico.
- La mayoría de los cánceres localizados son silentes y se detectan en controles de rutina de las concentraciones de PSA en hombres de edad avanzada. Las metástasis óseas, a menudo osteoblásticas, son propias del cáncer de próstata avanzado.
- La medición de PSA sérico es una prueba de detección del cáncer útil, pero imperfecta, con tasas significativas de falsos negativos y falsos positivos. La evaluación de las concentraciones de PSA tras el tratamiento es muy útil para controlar la enfermedad progresiva o recidivante.

Otros tumores y procesos seudotumorales

El adenocarcinoma de próstata puede originarse también en los conductos prostáticos. Los adenocarcinomas ductales originados en los conductos periféricos pueden presentarse de una forma similar al cáncer de próstata ordinario, mientras que los que surgen en los conductos periuretrales más grandes muestran signos y síntomas similares a los del cáncer urotelial, causando hematuria y síntomas urinarios obstructivos. Los adenocarcinomas ductales se asocian a un pronóstico relativamente malo. El cáncer de próstata puede mostrar una diferenciación epidermoide, después del tratamiento hormonal o *de novo*, dando lugar a un cáncer adenoescamoso o epidermoide puro. El cáncer de próstata que muestra secreciones mucinosas abundantes se denomina *carcinoma coloide de la próstata.* La variante más agresiva del cáncer de próstata es el carcinoma microcítico (también llamado carcinoma neuroendocrino). Casi todos los casos carcinoma microcítico son rápidamente mortales.

El tumor más frecuente que afecta secundariamente a la próstata es el cáncer urotelial. Existen dos patrones distintos de afectación. Los cánceres uroteliales grandes invasivos avanzan directamente desde la vejiga hacia la próstata. Como alternativa, los carcinomas *in situ* de la vejiga pueden extenderse hacia la uretra prostática y llegar hasta los conductos y ácinos prostáticos.

Los mismos tumores mesenquimatosos que se han descrito anteriormente en la vejiga también pueden manifestarse en la próstata. Además, existen tumores propios del mesénquima de la próstata derivados del estroma prostático. Aunque los linfomas pueden aparecer primero en la próstata, la mayoría de los pacientes presentan poco después una enfermedad sistémica.

LECTURAS RECOMENDADAS

Trastornos penianos

Bleeker MC, Heideman DA, Snijders PJ, et al: Penile cancer: epidemiology, pathogenesis, and prevention. *World J Urol* 27:141, 2009. *[Revisión sistemática de la bibliografía sobre la carcinogenia peniana, los factores de riesgo y los mecanismos moleculares implicados.]*

Lee PK, Wilkins KB: Condyloma and other infections including human immunodeficiency virus. *Surg Clin North Am* 90:99, 2010.

Trastornos testiculares

Bahrami A, Ro JY, Ayala AG: An overview of testicular germ cell tumors. *Arch Pathol Lab Med* 131:1267, 2007.

Greene MH, Kratz CP, Mai PL, et al: Familial testicular germ cell tumors in adults: 2010 summary of genetic risk factors and clinical phenotype. *Endocr Relat Cancer* 17:R109, 2010. *[Actualización de los factores de riesgo hereditarios en los tumores germinales.]*

Winter C, Albers P: Testicular germ cell tumors: pathogenesis, diagnosis and treatment. *Nat Rev Endocrinol* 7:43, 2011.

Trastornos vesicales

Cheng L, Zhang S, MacLennan GT, et al: Bladder cancer: translating molecular genetic insights into clinical practice. *Hum Pathol* 42:455, 2011.

Goebell PJ, Knowles MA: Bladder cancer or bladder cancers? Genetically distinct malignant conditions of the urothelium. *Urol Oncol* 28:409, 2010.

Morgan TM, Keegan KA, Clark PE: Bladder cancer. *Curr Opin Oncol* 23:275, 2011. *[Revisión del diagnóstico y tratamiento del cáncer de vejiga superficial y avanzado.]*

Trastornos prostáticos

Barbieri CE, Demichelis F, Rubin MA: Molecular genetics of prostate cancer: emerging appreciation of genetic complexity. *Histopathology* 60:187, 2012.

Barbieri CE, Baca SC, Lawrence MS, et al: Exome sequencing identifies recurrent SPOP, FOXA1, and MED12 mutations in prostate cancer, *Nat Genet* 44:685, 2012. *[Artículo importante que describe la heterogeneidad genética del cáncer de próstata.]*

Bushman W: Etiology, epidemiology, and natural history of benign prostatic hyperplasia. *Urol Clin N Am* 36:403, 2009.

Epstein JI: An update of the Gleason grading system. *J Urol* 183:433, 2010.

Gjertson CK, Albertsen PC: Use and assessment of PSA in prostate cancer. *Med Clin North Am* 95:191, 2011. *[Excelente resumen sobre el uso clínico del PSA y las controversias actuales.]*

Ewing CM, Ray AM, Lange EM, et al: Germline mutations in HOXB13 and prostate cancer risk. *NEJM* 12:141, 2012.

Haffner MC, Aryee MJ, Toubaji A, et al: Androgen-induced TOP2B-mediated double-strand breaks and prostate cancer gene rearrangements. *Nat Genet* 42:668, 2010. *[Artículo que indica los posibles mecanismos de reordenamiento cromosómico que condicionan la carcinogenia prostática.]*

Hsing AW, Chokkalingam AP: Prostate cancer epidemiology. *Front Biosci* 11:1388, 2006.

Le BV, Schaeffer AJ: Genitourinary pain syndromes, prostatitis and lower urinary tract symptoms. *Urol Clin North Am* 36:527, 2009. *[Reciente revisión sobre etiología, diagnóstico, síntomas y tratamiento de la prostatitis y la cistitis intersticial, junto con los síndromes de dolor pélvico.]*

Nelson WG, De Marzo AM, Yegnasubramanian S: Epigenetic alterations in human prostate cancers. *Endocrinology* 150:3991, 2009.

Patel AK, Chapple CR: Medical management of lower urinary tract symptoms in men: current treatment and future approaches. *Nat Clin Pract Urol* 5:211, 2008. *[Este artículo también aclara la terminología empleada para evaluar a los hombres con síntomas de las vías urinarias bajas.]*

Pettersson A, Graff RE, Bauer SR, et al: The TMPRSS2:ERG rearrangement, ERG expression and prostate cancer outcomes: a cohort study and meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 21:1497, 2012.

Prensner JR, Rubin MA, Wei JT, et al: Beyond PSA: the next generation of prostate cancer biomarkers. *Sci Transl Med* 4:127rv3, 2012. *[Revisión sobre el PSA y posibles nuevos biomarcadores para el cáncer de próstata que están en estudio.]*

Véase *TARGETED THERAPY* (TRATAMIENTO DIRIGIDO), disponible *online* en **www.studentconsult.com**

CAPÍTULO 22

Aparato genital femenino

Lora Hedrick Ellenson • Edyta C. Pirog

ÍNDICE DEL CAPÍTULO

Para comprender las enfermedades que afectan a este complejo sistema, es fundamental revisar brevemente el desarrollo y la anatomía del aparato genital femenino. El desarrollo normal sigue una serie de procesos minuciosamente orquestados en los que participan las células germinales primordiales, los conductos de Müller (paramesonéfricos), los conductos de Wolff (mesonéfricos) y el seno urogenital (fig. 22-1).

- Las *células germinales* aparecen en la pared del saco vitelino en la cuarta semana de gestación. En la quinta o sexta semanas migran a la cresta urogenital e inducen la proliferación del epitelio mesodérmico, que da origen al epitelio y el estroma del ovario.
- Los *conductos de Müller* laterales se forman alrededor de la sexta semana de desarrollo mediante la invaginación y fusión del epitelio de revestimiento celómico. Los conductos crecen progresivamente en dirección caudal hacia el interior de la pelvis, donde giran medialmente para fusionarse con el seno urogenital en el tubérculo de Müller (v. fig. 22-1*A*). Al seguir creciendo en dirección caudal, estos conductos fusionados entran en contacto con el seno urogenital. Las porciones superiores de los conductos de Müller, no fusionadas, se convierten en las trompas de Falopio, mientras que la porción inferior unida forma el útero, cuello uterino y parte superior de la vagina.
- El *seno urogenital* se desarrolla cuando el tabique urorrectal divide la cloaca; acaba formando la parte inferior de la vagina y el vestíbulo de los genitales externos (v. fig. 22-1*B*).
- Los *conductos mesonéfricos* normalmente involucionan en las mujeres, pero pueden persistir restos en la edad adulta en forma de inclusiones epiteliales adyacentes a los ovarios, trompas y útero. En el cuello y la vagina, estos restos a veces son quísticos y se denominan *quistes del conducto de Gartner*.

El revestimiento epitelial del aparato genital femenino, así como la superficie ovárica, comparten un origen común, el epitelio celómico (mesotelio), lo que explicaría por qué aparecen lesiones benignas y malignas morfológicamente similares en distintas zonas del aparato genital femenino y las superficies peritoneales adyacentes.

Las enfermedades del aparato genital femenino son extremadamente frecuentes e incluyen complicaciones de la gestación, infecciones, tumores y anomalías inducidas por hormonas. Este capítulo presenta las principales enfermedades que provocan problemas clínicos. Los manuales actualizados de ginecología y de obstetricia y ginecología clínica contienen más detalles. Abordaremos los trastornos patológicos de cada segmento del aparato genital femenino por separado, pero primero revisaremos brevemente las infecciones y la enfermedad inflamatoria pélvica, porque pueden afectar a la vez a muchas de las estructuras anatómicas.

Infecciones

Muchos tipos de organismos pueden infectar el aparato genital femenino. Algunas infecciones por microorganismos, como *Candida, Trichomonas* y *Gardnerella,* son muy frecuentes y pueden causar molestias importantes, pero carecen de secuelas graves. Otros patógenos, por ejemplo *Neisseria gonorrhoeae* y *Chlamydia,* son causas importantes de infertilidad femenina, y algunos más, como *Ureaplasma urealyticum* y *Mycoplasma hominis,* están implicados en los partos pretérmino. Los virus, especialmente el virus del herpes simple (VHS) y el virus del papiloma humano (VPH), también son causa de morbilidad importante; el VHS causa úlceras genitales dolorosas, mientras que el VPH está implicado en la patogenia del cáncer cervical, vaginal y vulvar.

Muchas de estas infecciones se transmiten por vía sexual, incluidas tricomoniasis, gonorrea, chancroide, granuloma inguinal, linfogranuloma venéreo, sífilis, *Mycoplasma, Chlamydia,* VHS y VPH. La mayoría de estas enfermedades están descritas en el capítulo 8; el VPH también se aborda en el capítulo 7 por su carácter de virus transformante. En esta sec-

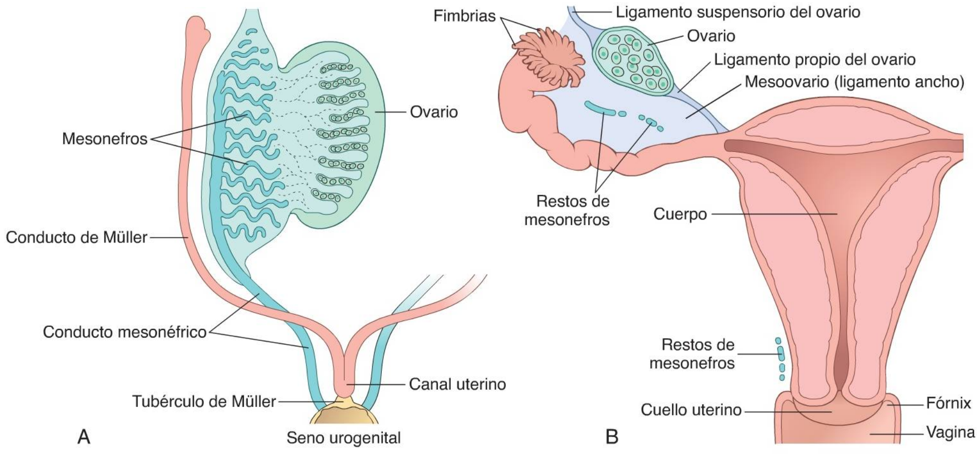


Figura 22-1 Embriología y anatomía del aparato genital femenino. **A.** Al comienzo del desarrollo, los conductos mesonéfricos *(azul)* y de Müller *(rojo)* se fusionan en el seno urogenital para formar el tubérculo de Müller. **B.** Al nacimiento, los conductos de Müller se han fusionado y han formado las trompas de Falopio, el útero y el endocérvix *(rojo)*, en continuidad con la mucosa epidermoide vaginal. Los conductos mesonéfricos involucionan, pero pueden permanecer como restos en los ovarios, los anejos y el cuello uterino (conducto de Gartner). (Adaptado de Langman J: Medical Embryology. Baltimore, Williams and Wilkins, 1981.)

ción solo nos ocuparemos de los aspectos relevantes para el aparato genital femenino, como los patógenos limitados al aparato genital inferior (vulva, vagina y cuello del útero) y los que afectan a todo el aparato genital y están implicados en la enfermedad inflamatoria pélvica.

Infecciones del aparato genital inferior

Virus del herpes simple. La infección por el virus del herpes simple (VHS) genital es frecuente y afecta, en orden de frecuencia, al cuello uterino, la vagina y la vulva. Los VHS son virus de ADN con dos serotipos, VHS-1 y VHS-2. El VHS-1 produce característicamente infecciones orofaríngeas, mientras que el VHS-2 suele afectar a la mucosa y la piel genital; no obstante, según las prácticas sexuales, es posible detectar VHS-1 en la región genital, y el VHS-2 también puede causar infecciones orales (v. capítulo 8). Antes de los 40 años, cerca del 30% de las mujeres son seropositivas para los anticuerpos anti-VHS-2.

Alrededor de una tercera parte de las personas recién infectadas no presentan síntomas. Las lesiones se desarrollan típicamente de 3 a 7 días después de la transmisión y a menudo se asocian a síntomas sistémicos, como fiebre, malestar general y ganglios linfáticos inguinales dolorosos al tacto. Las lesiones iniciales suelen corresponder a pápulas rojas que progresan a vesículas, y después a úlceras fusionadas y dolorosas. Las lesiones son fácilmente apreciables en la piel y mucosa de la vulva, mientras que las lesiones cervicales y vaginales se manifiestan por secreción purulenta abundante y dolor pélvico. Las lesiones periuretrales pueden causar dolor al orinar y retención urinaria. Las vesículas y las úlceras contienen múltiples partículas víricas, responsables de la elevada tasa de transmisión durante la infección activa. Las lesiones mucosas y cutáneas se curan espontáneamente en 1-3 semanas, pero, durante la infección aguda, el virus migra a los ganglios nerviosos lumbosacros regionales y establece una infección latente. Por la latencia vírica, las infecciones por VHS persisten indefinidamente y cualquier disminución de la función inmunitaria, además del estrés, los traumatismos, la radiación ultravioleta y los cambios hormonales, puede condicionar la reactivación del virus y la recidiva de las lesiones cutáneas y mucosas. Como es de esperar, las recidivas son mucho más frecuentes en personas inmunodeprimidas.

MORFOLOGÍA

Las biopsias de las lesiones por VHS se toman típicamente en la fase de úlcera. El epitelio está desprendido y el lecho ulceroso presenta una inflamación aguda marcada. Los frotis del exudado inflamatorio procedente de las lesiones activas muestran las alteraciones citopáticas características del VHS, consistentes en células escamosas multinucleadas que contienen inclusiones víricas de eosinófilas a basófilas con una imagen de «vidrio esmerilado» (fig. 22-2).

La transmisión del VHS se produce, principalmente, en la fase activa, pero en ocasiones también tiene lugar en la fase latente, debido a secreción subclínica de virus. Los preservativos y los tratamientos antivíricos reducen el riesgo de transmisión, pero no lo anulan. Al igual que en otras enfermedades de transmisión sexual, las mujeres son más susceptibles al contagio que los hombres. La infección previa por VHS-1 reduce aparentemente la susceptibilidad al VHS-2. La consecuencia más grave de la infección por VHS es la transmisión al neonato en el nacimiento. Este riesgo es máximo en caso de

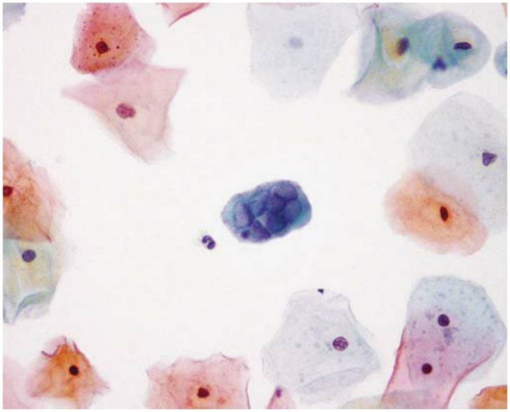


Figura 22-2 Infección por el virus del herpes simple (frotis cervical). La célula del centro muestra el efecto citopático del VHS. Las células infectadas se convierten en multinucleadas y contienen inclusiones víricas intranucleares con una imagen característica en «vidrio esmerilado».

infección activa en el momento del parto, y especialmente si se trata de una primoinfección (inicial) de la madre. En esos casos es obligatoria la cesárea. Además, la infección por VHS-2 promueve la adquisición y transmisión del VHS-1.

El diagnóstico se basa en los hallazgos clínicos característicos y la detección del VHS. Se aspira el exudado purulento de las lesiones y se inocula en un medio de cultivo tisular. Tras 48-72 h es posible observar el efecto citopático del virus, y entonces se procede a averiguar el serotipo. Además, algunos laboratorios ofrecen pruebas más sensibles para detectar el VHS en las secreciones lesionales, como reacción en cadena de la polimerasa, análisis inmunoadsorbente ligado a enzimas y detección directa de anticuerpos por inmunofluorescencia. Las personas con primoinfección por VHS en fase aguda no tienen anticuerpos séricos anti-VHS. La detección de estos anticuerpos en el suero indica una infección recidivante/latente.

No hay tratamientos eficaces para el VHS latente; no obstante, los fármacos antivíricos, como aciclovir o famciclovir, pueden acortar la duración de la fase sintomática inicial y de las recidivas. La solución definitiva sería una vacuna eficaz, objetivo tentador que aún no se ha conseguido.

Otras infecciones del aparato genital inferior femenino. Como mencionamos, muchos otros virus, hongos y bacterias también son capaces de causar infecciones sintomáticas del aparato genital inferior. Los más frecuentes son los siguientes:

- *Molusco contagioso:* lesión cutánea o mucosa causada por poxvirus (fig. 22-3*A*). Hay cuatro tipos de virus del molusco contagioso (VMC), VMC-1 a 4; el VMC-1 es el más prevalente, y el VMC-2, el que más se transmite por vía sexual. La infección es frecuente en niños de 2 a 12 años de edad y se transmite por contacto directo o artículos compartidos (p. ej., toallas). El molusco puede afectar a cualquier área de la piel, pero es más frecuente en el tronco, brazos y piernas. En los adultos, la infección es típicamente de transmisión sexual y afecta a los genitales, parte inferior del abdomen, nalgas y porción interna de los muslos. El período de incubación promedio es de 6 semanas. El diagnóstico se basa en el aspecto clínico característico de

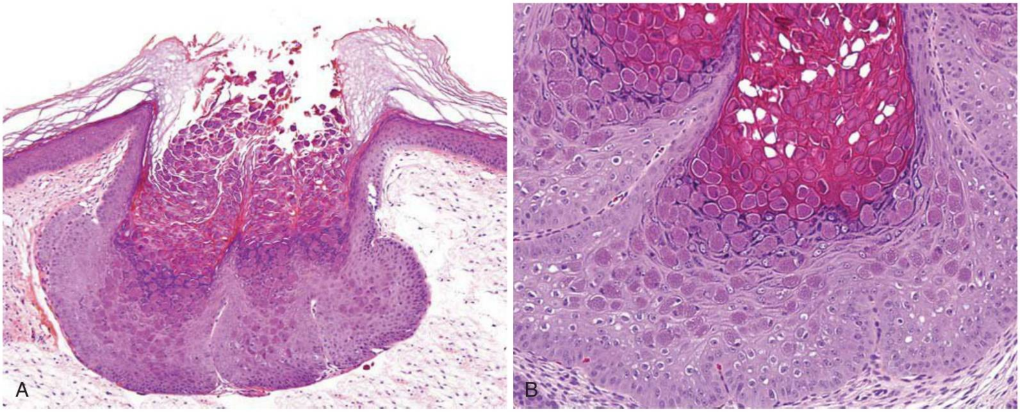


Figura 22-3 Infección por molusco contagioso. **A.** Imagen a pequeño aumento de una pápula en forma de cúpula con el centro hundido. **B.** La imagen a gran aumento revela las inclusiones víricas intracitoplásmicas.

pápulas perladas, en forma de cúpula, con el centro hundido. Las pápulas miden 1-5 mm de diámetro y su núcleo céreo central contiene células con *inclusiones víricas citoplásmicas* (fig. 22-3*B*).

- *Infecciones fúngicas:* muy frecuentes, especialmente las causadas por *Candida;* de hecho, **esta levadura es parte de la microflora vaginal normal de muchas mujeres, y el desarrollo de candidiasis sintomática es típicamente el resultado de una alteración en el ecosistema microbiano vaginal de la paciente.** La diabetes mellitus, los antibióticos, la gestación y los trastornos que ocasionen un compromiso de la función de los neutrófilos o linfocitos T_H17 provocan una infección fúngica sintomática, que se manifiesta por prurito vulvovaginal intenso, eritema, tumefacción y una secreción vaginal parecida al requesón. La infección grave puede causar úlceras de la mucosa. El diagnóstico se establece encontrando las seudoesporas o hifas filamentosas de la levadura en preparaciones húmedas con KOH de las secreciones, o bien en frotis de Papanicolaou (Pap), o citología cervicovaginal. Aunque se ha documentado la transmisión sexual de esta infección, la candidiasis no se considera una enfermedad de transmisión sexual.
- *Trichomonas vaginalis:* protozoo ovoide flagelado de gran tamaño transmitido habitualmente por contacto sexual, que se desarrolla de 4 días a 4 semanas después. Las pacientes pueden estar asintomáticas o referir secreción vaginal amarillenta y espumosa, molestias vulvovaginales, disuria (dolor al orinar) y dispareunia (dolor en el coito). La mucosa vaginal y cervical adquiere típicamente un color rojo intenso, con dilatación importante de los vasos mucosos cervicales que resultan en la imagen colposcópica característica de «*cuello de fresa*».
- *Gardnerella vaginalis:* bacilo gramnegativo considerado la causa principal de las *vaginosis bacterianas* (vaginitis). Las pacientes presentan típicamente una secreción vaginal fluida, de color verde grisáceo y maloliente (olor a pescado). La triple toma cervicovaginal muestra células escamosas superficiales e intermedias envueltas por cocobacilos. Los cultivos bacterianos revelan *G. vaginalis* y otras bacterias, como peptoestreptococos anaerobios y estreptococos α-hemolíticos aerobios. En las pacientes gestantes, la vaginosis bacteriana se ha visto implicada en los partos prematuros.
- *Ureaplasma urealyticum* y *Mycoplasma hominis:* responsables de algunos casos de vaginitis y cervicitis, han sido implicados en corioamnionitis y parto prematuro en mujeres gestantes.
- *Chlamydia trachomatis:* esta infección se manifiesta fundamentalmente por cervicitis. Sin embargo, en algunas pacientes la infección asciende al útero y las trompas de Falopio y provoca endometritis y salpingitis; por este motivo, *Chlamydia* es una de las causas de enfermedad inflamatoria pélvica, como describiremos más adelante.

Infección del aparato genital inferior y superior

Enfermedad inflamatoria pélvica

La enfermedad inflamatoria pélvica (EIP) es una infección que comienza en la vulva o vagina y se disemina hacia arriba hasta afectar a la mayoría de las estructuras del sistema genital femenino y provocar dolor pélvico y anexial, fiebre y secreción vaginal. *Neisseria gonorrhoeae* sigue siendo una causa frecuente de EIP, la complicación más grave de la gonorrea en las mujeres. La infección por *Chlamydia* es otra causa bien conocida de EIP. Las infecciones secundarias a abortos espontáneos o inducidos y partos normales o anómalos (llamadas *infecciones puerperales*) son también causas importantes de EIP. En estas situaciones, las infecciones suelen ser polimicrobianas y pueden deberse a estafilococos, estreptococos, coliformes y *Clostridium perfringens.*

En el caso del gonococo, las alteraciones inflamatorias comienzan a aparecer unos 2-7 días después de la inoculación. La infección inicial afecta con más frecuencia a la mucosa endocervical, pero también puede empezar en las glándulas de Bartholin y otras glándulas vestibulares o periuretrales. A partir de estas zonas, los organismos en ocasiones se propagan hacia arriba, hasta afectar las trompas de Falopio y la región tuboovárica. Se cree que las infecciones bacterianas no gonocócicas que siguen a abortos inducidos, dilatación y legrado del útero, y otras intervenciones quirúrgicas se propagan al útero a través de canales linfáticos o venosos, no por las superficies mucosas. Por tanto, estas infecciones tienden a producir más inflamación en las capas profundas de los órganos que las infecciones gonocócicas.

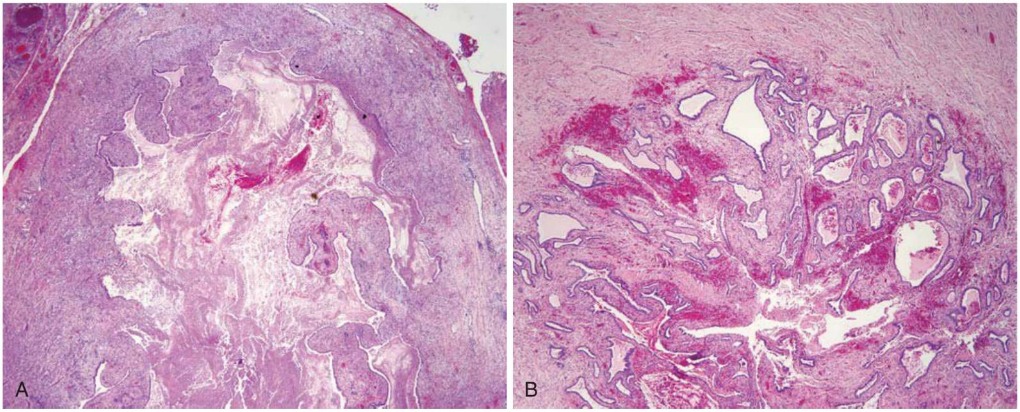


Figura 22-4 Salpingitis aguda. **A.** Obsérvense la luz dilatada y los pliegues tubáricos edematosos distendidos por infiltrados de células inflamatorias. El centro de la luz tubárica está ocupado por pus. **B.** Salpingitis crónica con cicatrización y fusión de los pliegues. Esas cicatrices pueden causar infertilidad o embarazo ectópico tubárico.

MORFOLOGÍA

La infección gonocócica se caracteriza por una inflamación aguda notable de las superficies mucosas afectadas. Los frotis del exudado inflamatorio muestran diplococos gramnegativos fagocitados dentro de neutrófilos; no obstante, el diagnóstico definitivo precisa un cultivo o detección del ARN o ADN gonocócico. Si la infección se extiende, el endometrio suele quedar indemne (por motivos poco claros), pero en las trompas de Falopio se produce una **salpingitis supurativa aguda** (fig. 22-4*A*). La mucosa tubárica pasa a estar congestionada y con un infiltrado difuso de neutrófilos, células plasmáticas y linfocitos, resultando en lesión epitelial y descamación de los pliegues. La luz de la trompa se llena de un exudado purulento que puede salir por el extremo con fimbrias. La infección se extendería entonces al ovario, produciéndose una **ovariosalpingitis.** El pus se acumula dentro del ovario y la trompa **(abscesos tuboováricos)** o la luz tubárica **(piosálpinx) (v. fig. 22-4*A*).** Con el tiempo es posible que desaparezcan los organismos infecciosos, pero los pliegues tubáricos, desprovistos de epitelio, se adhieren unos a otros, fusionándose lentamente en un proceso reparador cicatricial que forma espacios similares a glándulas y fondos de saco ciegos, denominado **salpingitis crónica (fig. 22-4*B*).** La cicatrización de la luz tubárica y las fimbrias pueden impedir la captación y migración de los ovocitos, provocando infertilidad o embarazo ectópico. También puede desarrollarse un **hidrosálpinx** como consecuencia de la fusión de las fimbrias y la consiguiente acumulación de secreciones tubáricas y distensión de la trompa.

Comparado con las infecciones gonocócicas, la EIP causada por estafilococos, estreptococos y demás invasores puerperales tiende a mostrar menor afectación de la mucosa y luz tubárica, y más inflamación en las capas más profundas del tejido. Estas infecciones se extienden a menudo por toda la pared hasta afectar a la serosa y los ligamentos anchos, estructuras pélvicas y peritoneo. La bacteriemia es una complicación más frecuente de las EIP estreptocócicas o estafilocócicas que del gonococo.

Las complicaciones agudas de la EIP son peritonitis y bacteriemia, que, a su vez, pueden producir endocarditis, meningitis y artritis supurativa. Entre las secuelas crónicas de la EIP están la infertilidad y la obstrucción tubárica, el embarazo ectópico, el dolor pélvico y la obstrucción intestinal debida a adherencias entre el intestino y los órganos pélvicos.

En las primeras fases, la infección gonocócica se controla fácilmente con antibióticos, aunque por desgracia han aparecido cepas resistentes a la penicilina. Las infecciones que quedan encapsuladas en los abscesos tuboováricos son difíciles de erradicar con antibióticos, y en ocasiones es necesaria la extirpación quirúrgica de los órganos. Las EIP tras el aborto y el parto también serían más susceptibles al tratamiento con antibióticos, pero resultan mucho más difíciles de controlar por el gran grupo de patógenos que pueden estar implicados.

VULVA

Las enfermedades de la vulva, en conjunto, solo constituyen una pequeña parte de la práctica ginecológica. Muchas enfermedades inflamatorias que afectan a la piel de otras zonas del organismo también aparecen en la vulva, como psoriasis, eccemas y dermatitis alérgica. Como está constantemente expuesta a secreciones y humedad, la vulva es más susceptible a las infecciones superficiales que la piel de otras zonas. La vulvitis inespecífica es especialmente probable en casos de inmunodepresión. La mayoría de los quistes cutáneos (quistes de inclusión epidérmicos) y los tumores de la piel, como el carcinoma epidermoide, el carcinoma de células basales y el melanoma, también pueden aparecer en la vulva. En este apartado nos ocuparemos de los trastornos vulvares frecuentes y relativamente específicos: quiste de Bartholin, trastornos epiteliales no neoplásicos, lesiones exofíticas benignas y tumores de la vulva.

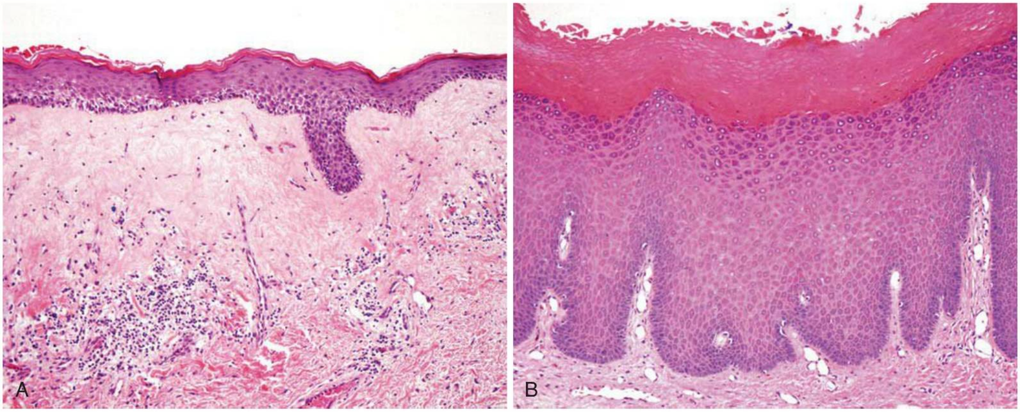


Figura 22-5 Trastornos epiteliales no neoplásicos de la vulva. **A.** Liquen escleroso. La epidermis está muy adelgazada, y hay esclerosis en la dermis superficial y células inflamatorias crónicas en la dermis profunda. **B.** Hiperplasia de células escamosas, que muestra engrosamiento de la epidermis e hiperqueratosis.

Quiste de Bartholin

La infección de la glándula de Bartholin produce una inflamación aguda (adenitis) y, en ocasiones, provoca un absceso. Los quistes del conducto de Bartholin son relativamente frecuentes, aparecen en todas las edades y se deben a la obstrucción del conducto por un proceso inflamatorio. Estos quistes están revestidos habitualmente por epitelio de transición o escamoso. Pueden llegar a ser grandes, de 3-5 cm de diámetro, y provocan dolor y molestias locales. Los quistes del conducto de Bartholin se extirpan quirúrgicamente o bien se dejan permanentemente abiertos (marsupialización).

Trastornos epiteliales no neoplásicos

Leucoplasia es un término clínico para describir el engrosamiento epitelial en forma de placas, opaco y blanquecino, que puede producir prurito y descamación. La leucoplasia (literalmente, *placas blancas*) está causada por distintos trastornos benignos, premalignos o malignos, incluidos:

- Dermatosis inflamatorias (p. ej., psoriasis, dermatitis crónica).
- Liquen escleroso e hiperplasia de células escamosas.
- Neoplasias, como neoplasia intraepitelial vulvar (VIN), enfermedad de Paget y carcinoma invasivo.

Las dermatosis inflamatorias asociadas a leucoplasia están descritas en el capítulo 25, y los trastornos neoplásicos se abordan en secciones posteriores de este capítulo. En este punto nos ocuparemos brevemente de las principales causas no neoplásicas de leucoplasia, liquen escleroso e hiperplasia de células escamosas.

Liquen escleroso

El liquen escleroso se presenta en forma de placas o máculas blancas y lisas que, con el tiempo, pueden aumentar de tamaño y fusionarse, produciendo una superficie que recuerda a la porcelana o el pergamino. Cuando se afecta toda la vulva, los labios se atrofian y aglutinan, y el orificio vaginal se estrecha. Histológicamente, la lesión se caracteriza por un adelgazamiento marcado de la epidermis (fig. 22-5*A*); degeneración de las células basales; queratinización excesiva (hiperqueratosis); cambios escleróticos de la dermis superficial; y un infiltrado en forma de banda en la dermis subyacente. La enfermedad se produce en todos los grupos de edad, pero es más frecuente en mujeres posmenopáusicas. También se puede encontrar en otras zonas de la piel. Su patogenia es incierta, pero la presencia de linfocitos T activados en el infiltrado inflamatorio subepitelial y la mayor frecuencia de trastornos autoinmunitarios en las mujeres afectadas apuntan a la implicación de una reacción autoinmunitaria. Aunque el liquen escleroso no es por sí mismo una lesión premaligna, las mujeres con liquen escleroso sintomático tienen una probabilidad ligeramente mayor de desarrollar un carcinoma epidermoide vulvar.

Hiperplasia de células escamosas

Previamente denominada distrofia hiperplásica o *liquen simple crónico,* la hiperplasia de células escamosas es un trastorno inespecífico secundario al roce o rascado de la piel para aliviar el prurito. Clínicamente se manifiesta por leucoplasia, y el examen histológico revela engrosamiento de la epidermis (acantosis) e hiperqueratosis (fig. 22-5*B*). En ocasiones hay un infiltrado linfocítico en la dermis. El epitelio hiperplásico puede mostrar actividad mitótica, pero carece de atipia celular. Aunque la hiperplasia de células escamosas no se considera premaligna, en ocasiones está presente en los bordes de cánceres vulvares.

Lesiones exofíticas benignas

Las lesiones benignas elevadas (exofíticas) o de tipo verrugoso de la vulva pueden estar causadas por infecciones o bien tratarse de trastornos reactivos de etiología desconocida. El *condiloma acuminado,* lesión inducida por el virus del papiloma y denominada también *verruga genital,* y el *condiloma plano* sifilítico (descrito en el capítulo 21) son conse-

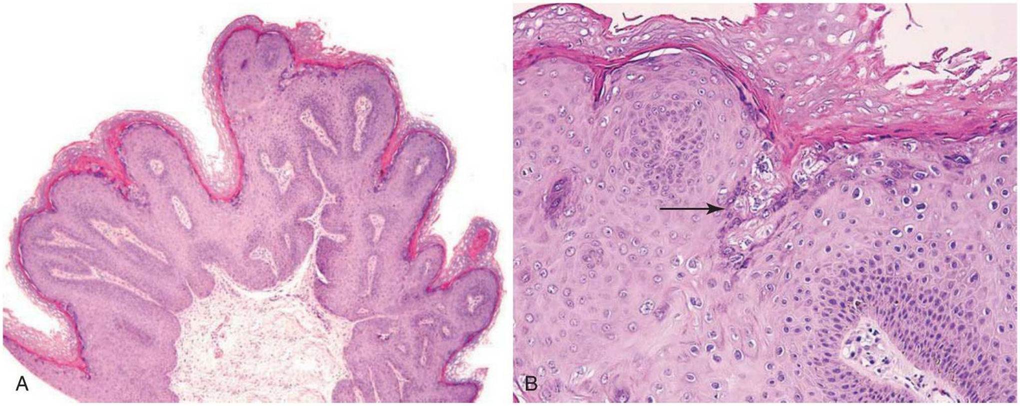


Figura 22-6 Condiloma acuminado. **A.** Imagen a pequeño aumento que muestra la arquitectura exofítica, papilar. **B.** Imagen a gran aumento que pone de manifiesto el efecto citopático del VPH (atipia coilocítica), caracterizado por núcleos atípicos, hipercromáticos y aumentados de tamaño con halos perinucleares *(flecha).*

cuencias de infecciones de transmisión sexual. Los *pólipos fibroepiteliales* vulvares o acrocordones son similares a estas excrecencias cutáneas que aparecen en otras zonas de la piel. Los *papilomas escamosos* vulvares son proliferaciones exofíticas benignas recubiertas por epitelio escamoso no queratinizado, que aparecen en la superficie de la vulva y pueden ser únicos o múltiples (papilomatosis vulvar). Desconocemos la etiología de los pólipos fibroepiteliales y los papilomas escamosos.

Condiloma acuminado

Los condilomas acuminados son verrugas genitales benignas causadas por VPH de bajo riesgo oncógeno, principalmente de los tipos 6 y 11. Pueden ser únicos, pero con más frecuencia son múltiples, y afectan a la región vulvar, perineal y perianal, además de la vagina y, menos probable, el cuello del útero. Las lesiones son idénticas a las encontradas en el pene y en la región perianal en los hombres (v. capítulo 21). El estudio histológico muestra un eje central de estroma papilar, exofítico y ramificado, revestido por un epitelio escamoso engrosado (fig. 22-6*A*). El epitelio de superficie muestra las alteraciones citopáticas víricas características, conocidas como *atipia coilocítica* (fig. 22-6*B*), que consisten en aumento del tamaño del núcleo, hipercromasia y un halo citoplásmico perinuclear (v. también «Cuello uterino»). Los condilomas acuminados no son lesiones precancerosas.

Lesiones neoplásicas escamosas

Neoplasia intraepitelial vulvar y carcinoma de vulva

El carcinoma de vulva es una neoplasia maligna infrecuente (unas 8 veces menos frecuente que el cáncer cervical) que representa cerca del 3% de todos los cánceres genitales de las mujeres; aproximadamente dos terceras partes se producen en mujeres mayores de 60 años. El carcinoma epidermoide es el tipo histológico más frecuente de cáncer vulvar. En lo que respecta a la etiología, patogenia y características histológicas, los carcinomas epidermoides vulvares se dividen en dos grupos:

- Carcinomas basaloides y verrugosos relacionados con la infección por VPH de alto riesgo (30% de los casos), principalmente VPH-16. Son menos frecuentes y aparecen en edades más jóvenes.
- Carcinomas epidermoides queratinizantes no relacionados con la infección por VPH (70% de los casos). Son más frecuentes y aparecen en mujeres de más edad.

Los carcinomas basaloides y verrugosos se desarrollan a partir de una lesión *in situ* precursora denominada *neoplasia intraepitelial vulvar clásica* (VIN). Esta forma de VIN aparece principalmente en mujeres de edad fértil y comprende lesiones anteriormente designadas como carcinoma *in situ* y enfermedad de Bowen. Los factores de riesgo de VIN son los mismos que los asociados a las lesiones intraepiteliales escamosas cervicales (p. ej., primer coito a edad precoz, múltiples parejas sexuales, pareja masculina con múltiples parejas sexuales), ya que ambas están relacionadas con la infección por VPH. La VIN suele ser multicéntrica, y el 10-30% de las pacientes con VIN también presentan lesiones vaginales o cervicales relacionadas con el VPH. Se ha descrito la regresión espontánea de VIN clásicas, habitualmente en mujeres de menor edad. El riesgo de progresión a carcinoma invasivo es más alto en mujeres mayores de 45 años y en las inmunodeprimidas. La edad de máxima incidencia de cáncer de vulva basaloide y verrugoso se sitúa en la sexta década de la vida.

El *carcinoma epidermoide queratinizante* es más frecuente en mujeres con liquen escleroso o hiperplasia de células escamosas de larga evolución, y no está relacionado con el VPH. La incidencia máxima se da en la octava década. Surge sobre una lesión precursora denominada *neoplasia intraepitelial vulvar diferenciada* (VIN diferenciada) o *VIN simple.* Se ha propuesto que la irritación epitelial crónica del liquen escleroso o la hiperplasia de células escamosas podría contribuir a una evolución gradual al fenotipo maligno, presumiblemente por la adquisición de mutaciones impulsoras en oncogenes y supresores de tumores. En consonancia con esta idea, algunos investigadores han descrito una frecuencia elevada de mutaciones de *TP53* en la VIN diferenciada.

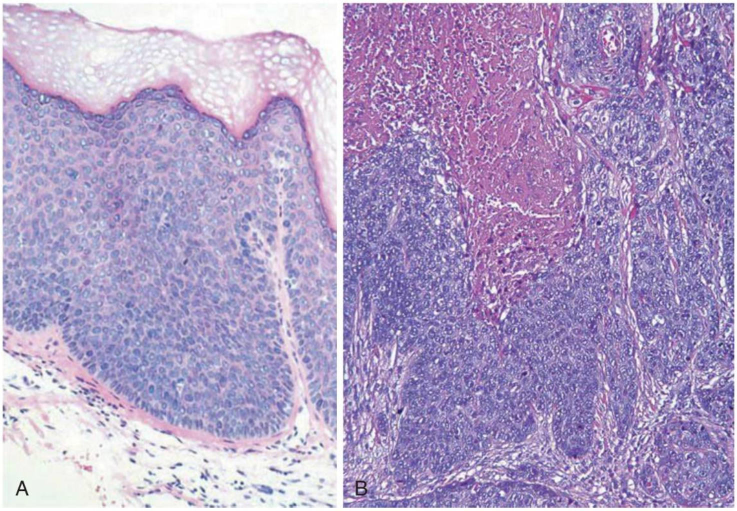


Figura 22-7 Variantes de la neoplasia intraepitelial vulvar. **A.** Neoplasia intraepitelial vulvar clásica (positiva para VPH) con aumento del tamaño nuclear, hipercromasia y células basaloides inmaduras pequeñas que se extienden hasta la superficie epitelial. **B.** Carcinoma basaloide de la vulva (positivo para VPH), compuesto por células inmaduras y pequeñas (basaloides). Este tumor invasivo tiene un área de necrosis central.

MORFOLOGÍA

La **VIN clásica** se manifiesta por una lesión blanca (hiperqueratósica) definida, o bien una lesión pigmentada ligeramente elevada. Microscópicamente, está caracterizada por engrosamiento epidérmico, atipia nuclear, aumento de mitosis y ausencia de maduración celular (fig. 22-7*A*), características análogas a las observadas en las lesiones intraepiteliales escamosas (SIL) cervicales (v. «Cuello uterino»). Los carcinomas invasivos originados sobre una VIN clásica pueden ser exofíticos o indurados con una úlcera central. En el estudio histológico, el carcinoma basaloide (fig. 22-7*B*) está compuesto por nidos y cordones de células pequeñas densamente empaquetadas que carecen de maduración y recuerdan a la capa basal del epitelio normal. El tumor puede contener focos de necrosis central. Por el contrario, el carcinoma verrugoso se caracteriza por una arquitectura exofítica papilar y atipia coilocítica prominente.

La **VIN diferenciada** está marcada por una atipia notable de la capa basal del epitelio escamoso y diferenciación de aspecto normal de las capas más superficiales (fig. 22-8*A*). Los carcinomas epidermoides queratinizantes infiltrantes que aparecen sobre una VIN diferenciada contienen nidos y láminas de epitelio escamoso maligno con perlas de queratina centrales y prominentes (fig. 22-8*B*).

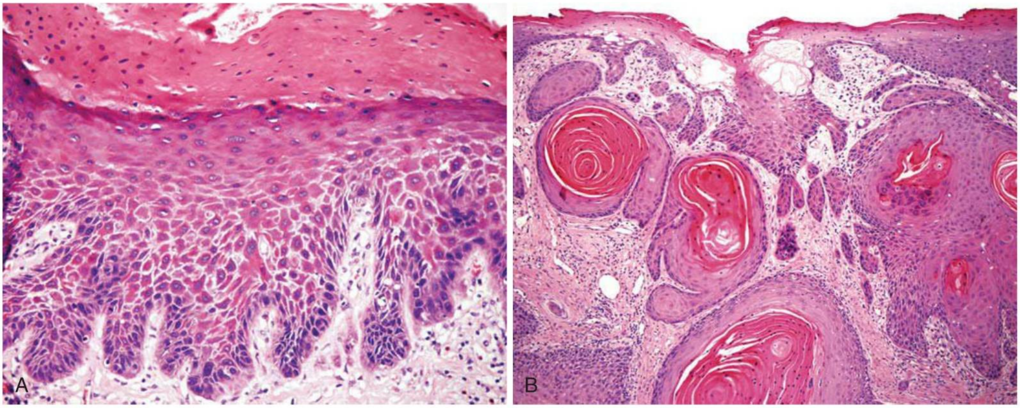


Figura 22-8 **A.** Neoplasia intraepitelial vulvar diferenciada (negativa para VPH) con maduración de las capas superficiales, hiperqueratosis y atipia de células basales. Se trata de una lesión *in situ;* no hay invasión. **B.** Carcinoma epidermoide queratinizante y bien diferenciado de la vulva (negativo para VPH).

El riesgo de desarrollar cáncer sobre una VIN depende de la duración y la extensión de la enfermedad, así como del estado inmunitario de la paciente. Los carcinomas invasivos asociados a liquen escleroso, la hiperplasia de células escamosas y la VIN diferenciada pueden aparecer de forma insidiosa y calificarse erróneamente como dermatitis o leucoplasia durante largos períodos. Una vez que se desarrolla un cáncer invasivo, el riesgo de metástasis está ligado al tamaño del tumor, la profundidad de la invasión y la afectación de vasos linfáticos. La diseminación inicial se produce hacia los ganglios inguinales, pélvicos, ilíacos y periaórticos. En último término puede producirse una diseminación linfohematógena a pulmones, hígado y otros órganos internos. Las pacientes con lesiones menores de 2 cm de diámetro tienen una supervivencia a los 5 años del 90%, con tratamiento mediante vulvectomía y linfadenectomía; sin embargo, las lesiones de mayor tamaño con afectación de ganglios linfáticos tienen mal pronóstico.

Lesiones neoplásicas glandulares

Al igual que la mama, la vulva contiene glándulas sudoríparas apocrinas modificadas. Presumiblemente por estas características «mamarias», la vulva puede afectarse por dos tumores que tienen su contrapartida en la mama, en concreto el hidroadenoma papilar y la enfermedad de Paget extramamaria.

Hidroadenoma papilar

El hidroadenoma papilar se manifiesta en forma de nódulo muy bien delimitado, con más frecuencia en los labios mayores o los pliegues interlabiales, y puede confundirse clínicamente con un carcinoma por su tendencia a ulcerarse. *Su aspecto histológico es idéntico al del papiloma intraductal de la mama,* y consiste en proyecciones papilares recubiertas por dos capas de células: una capa superior de células secretoras cilíndricas por encima de una capa más profunda de células mioepiteliales aplanadas. Estos elementos mioepiteliales son característicos de las glándulas sudoríparas y los tumores de glándulas sudoríparas (fig. 22-9).

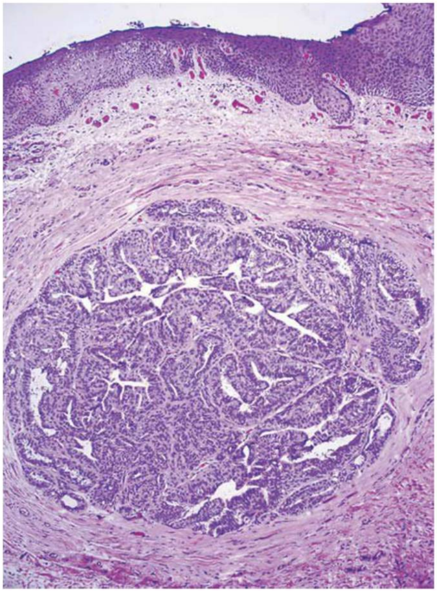


Figura 22-9 Hidroadenoma papilar de la vulva, un tumor bien delimitado compuesto por proyecciones papilares benignas revestidas por un epitelio cilíndrico secretor y con células mioepiteliales subyacentes.

Enfermedad de Paget extramamaria

Esta lesión de la vulva, infrecuente e interesante, *recuerda en cuanto a sus manifestaciones a la enfermedad de Paget de la mama* (v. capítulo 23). En la vulva, se presenta en forma de área pruriginosa, roja, costrosa y geográfica, habitualmente en los labios mayores.

A diferencia de la enfermedad de Paget del pezón, en la que el 100% de las pacientes tiene un carcinoma ductal de mama subyacente, el Paget vulvar típicamente no está asociado con cáncer y se limita a la epidermis de la piel de la vulva. El tratamiento consiste en una resección local amplia. Las células de Paget se extienden lateralmente dentro de la epidermis y pueden estar presentes más allá de los bordes de la lesión visible macroscópicamente. Por tanto, es posible que no se extirpen todas las células tumorales y que la lesión recidive. La enfermedad de Paget intraepidérmica puede persistir durante muchos años o incluso décadas sin invasión ni metástasis. En los pocos casos con invasión, el pronóstico es malo.

MORFOLOGÍA

La enfermedad de Paget consiste en una proliferación intraepitelial definida de células malignas. Las células de Paget son más grandes que los queratinocitos que las rodean, y aparecen de una en una o en pequeños cúmulos dentro de la epidermis (fig. 22-10*A*). Las células tienen un citoplasma claro que contiene mucopolisacáridos y se tiñen con ácido peryódico de Schiff (PAS), azul alciano o mucicarmín. Además, las células expresan citoqueratina 7 (fig. 22-10*B*). La ultraestructura de las células de Paget muestra diferenciación apocrina, ecrina y de queratinocitos, y presumiblemente se origina a partir de células multipotentes presentes en los conductos glandulares similares a los mamarios de la piel vulvar.

CONCEPTOS CLAVE

- Cerca del 30% de los cánceres de vulva están causados por infecciones por VPH de alto riesgo, principalmente VPH-16. Estos cánceres se desarrollan a partir de una lesión *in situ* denominada *neoplasia intraepitelial vulvar clásica* (VIN clásica).
- La mayoría de los cánceres vulvares (70%) no están relacionados con el VPH y aparecen sobre un liquen escleroso o una hiperplasia de células escamosas a partir de una lesión premaligna llamada *neoplasia intraepitelial vulvar diferenciada* (VIN diferenciada).

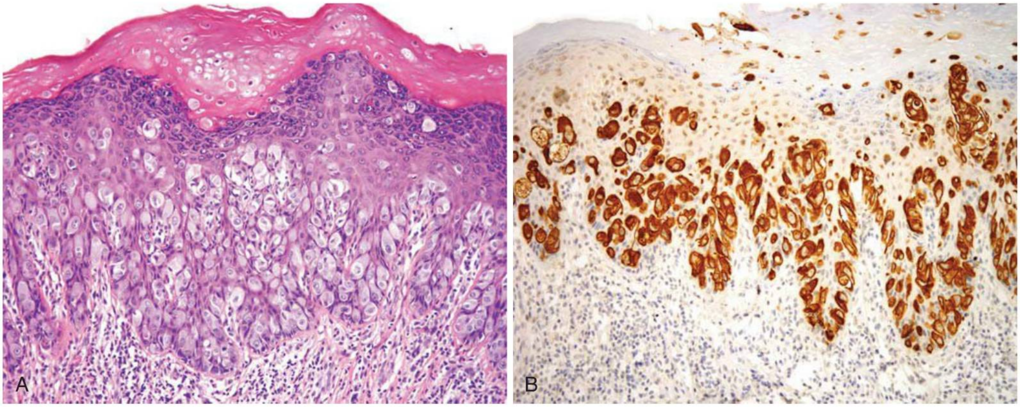


Figura 22-10 Enfermedad de Paget de la vulva. **A.** La epidermis está infiltrada por células grandes de citoplasma rosa claro que se extienden a lo largo de la porción basal del epitelio epidermoide. Hay inflamación en la dermis subyacente. **B.** Inmunotinción para queratina 7 que destaca las células de Paget intraepidérmicas.

VAGINA

La vagina es una parte del aparato genital femenino notablemente libre de enfermedades primarias. En la mujer adulta, la inflamación a menudo afecta a la vulva y las estructuras perivulvares, y se extiende al cuello uterino sin afectación importante de la vagina. Las lesiones primarias son infrecuentes; la más grave es el carcinoma epidermoide vaginal; en esta sección las revisaremos sucintamente.

Anomalías del desarrollo

La *vagina tabicada, o doble,* es una anomalía infrecuente debida a la ausencia de fusión de un conducto de Müller, y se acompaña de un útero doble (útero didelfo). Esta y otras anomalías de los genitales externos pueden ser la manifestación de síndromes genéticos, exposición intrauterina al dietilestilbestrol (DES, utilizado para prevenir amenazas de aborto entre la década de los cuarenta y la de los sesenta), o bien otros factores desconocidos que alteran la señalización recíproca, epitelial-estromal, durante el desarrollo fetal.

En el desarrollo embrionario, la vagina está recubierta inicialmente por epitelio cilíndrico de tipo endocervical. Este se sustituye normalmente por epitelio escamoso, que asciende desde el seno urogenital. Es posible que persistan pequeñas lagunas de epitelio glandular residual en la vida adulta, y se denominan *adenosis vaginal.* Clínicamente se manifiestan por áreas rojas y granulares que destacan respecto a la mucosa vaginal normal circundante, de color rosa pálido. Al examen microscópico, la adenosis consiste en epitelio mucinoso cilíndrico indistinguible del epitelio endocervical. La adenosis solo se encuentra en una pequeña fracción de las mujeres adultas, pero se ha descrito en el 35-90% de las mujeres expuestas al DES *in utero.* Entre la década de los setenta y la de los ochenta se detectaron unos pocos casos de carcinoma de células claras desarrollados a partir de adenosis relacionada con DES en adolescentes y mujeres adultas jóvenes, con el resultado de la suspensión del DES.

Los *quistes del conducto de Gartner* son lesiones relativamente frecuentes encontradas en las paredes laterales de la vagina; derivan de restos del conducto de Wolff (mesonéfrico). Se trata de quistes de 1-2 cm llenos de líquido y localizados en la submucosa. Otros quistes, incluidos los mucosos, que aparecen en la parte proximal, derivan del epitelio de Müller. En la vagina puede aparecer otra lesión de origen en el conducto de Müller, la endometriosis (descrita más adelante), que clínicamente puede confundirse con una neoplasia.

Neoplasias premalignas y malignas de la vagina

La mayoría de los tumores benignos de la vagina aparecen en mujeres de edad fértil y comprenden tumores estromales (pólipos estromales), leiomiomas y hemangiomas. El tumor maligno que con más frecuencia afecta a la vagina es el carcinoma que se extiende desde el cuello uterino, seguido del carcinoma epidermoide primario de vagina. En las lactantes se puede desarrollar una neoplasia maligna exclusiva y muy infrecuente: el rabdomiosarcoma embrionario (sarcoma botrioideo).

Neoplasia intraepitelial vaginal y carcinoma epidermoide

Casi todos los carcinomas primarios de la vagina son carcinomas epidermoides asociados a VPH de alto riesgo. Se trata de un cáncer absolutamente excepcional (cerca de 0,6 por 100.000 mujeres al año) que representa aproximadamente el 1% de todas las neoplasias malignas del aparato genital femenino. El factor de riesgo mayor es un carcinoma previo del cuello uterino o la vulva; el 1-2% de las mujeres con carcinoma cervical invasivo desarrollan un carcinoma epidermoide vaginal. Este se origina sobre una lesión premaligna, la *neoplasia intraepitelial vaginal*, análoga a las lesiones intraepiteliales

escamosas cervicales (SIL; v. «Cuello uterino»). Con más frecuencia, el tumor invasivo afecta a la parte superior de la vagina, especialmente la pared posterior en la unión con el ectocérvix. Las lesiones de los dos tercios inferiores de la vagina metastatizan a los ganglios inguinales, mientras que las de la parte superior tienden a diseminarse a los ganglios ilíacos regionales.

Rabdomiosarcoma embrionario

También llamado *sarcoma botrioideo,* este tumor vaginal infrecuente compuesto por rabdomioblastos embrionarios malignos aparece con más frecuencia en lactantes y niñas menores de 5 años. Estos tumores suelen crecer en forma de masas polipoideas, redondeadas y voluminosas que tienen el aspecto y la consistencia de racimos de uvas (por esto se denominan *botrioideos,* o similares a uvas) (fig. 22-11). Las células tumorales son pequeñas, tienen núcleos ovales, con unas discretas protrusiones de citoplasma en un extremo, que les confieren un aspecto de raqueta de tenis. Rara vez en el citoplasma se observan estriaciones (indicativas de diferenciación muscular). Por debajo del epitelio vaginal, las células tumorales son muy abundantes en una capa denominada cambial, pero en las regiones profundas se sitúan en un estroma fibromixomatoso laxo y edematoso que puede contener muchas células inflamatorias. Estas lesiones pueden confundirse con pólipos inflamatorios benignos. Los tumores tienden a invadir localmente y causar el fallecimiento por penetración a la cavidad peritoneal o por obstrucción de las vías urinarias. La cirugía conservadora unida a quimioterapia ofrece los mejores resultados, especialmente en casos diagnosticados de forma precoz.



Figura 22-11 Sarcoma botrioideo (rabdomiosarcoma embrionario) vaginal en forma de masa polipoidea que protruye al exterior de la vagina. (Por cortesía del Dr. Michael Donovan, Children's Hospital, Boston, Mass.)

CUELLO UTERINO

Anatómicamente, el cuello uterino está compuesto por la porción vaginal externa (ectocérvix) y el conducto endocervical. El ectocérvix es visible en la exploración vaginal y está recubierto por un epitelio escamoso maduro que se continúa con la pared vaginal. El epitelio escamoso converge centralmente en una pequeña apertura denominada *orificio externo,* que conduce al conducto endocervical. El endocérvix está revestido por epitelio cilíndrico secretor de moco. El punto donde el epitelio escamoso se une con el cilíndrico es la *unión escamocilíndrica* (fig. 22-12). La posición de la unión es variable y cambia con la edad y las influencias hormonales, pero, por lo general, con el tiempo se desplaza hacia arriba, al conducto endocervical. La sustitución del epitelio glandular por epitelio escamoso de avance es un proceso denominado metaplasia escamosa. El área del cuello uterino donde el epitelio cilíndrico se superpone al escamoso se llama *«zona de transformación»*. El entorno epitelial exclusivo del cuello uterino hace que sea muy susceptible a la infección por VPH, principal causa de cáncer cervical. Las células epiteliales inmaduras con metaplasia escamosa de la zona de transformación son las más susceptibles a esta infección, y como resultado, es aquí donde se desarrollan las lesiones precursoras y los cánceres cervicales.

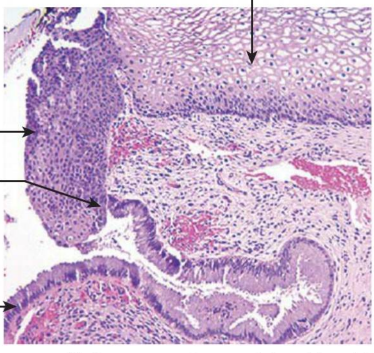


Figura 22-12 Unión escamocilíndrica que muestra un epitelio epidermoide maduro, con glucógeno, células metaplásicas escamosas inmaduras y epitelio glandular cilíndrico endocervical.

Inflamaciones

Cervicitis aguda y crónica

En la menarquia, los estrógenos producidos por el ovario estimulan la maduración de la mucosa escamosa cervical y vaginal y la formación de vacuolas de glucógeno intracelular en las células escamosas. Como estas células se desprenden, el glucógeno constituye un sustrato para distintos aerobios y anaerobios vaginales endógenos, especialmente lactobacilos, que son la especie microbiana dominante en la vagina sana. Los lactobacilos producen ácido láctico, que mantiene el pH vaginal por debajo de 4,5, suprimiendo así el crecimiento de otros organismos saprofitos y patógenos. Además, con un pH bajo, los lactobacilos producen peróxido de hidrógeno (H_2O_2) tóxico para las bacterias. Si el pH se alcaliniza debido a hemorra-

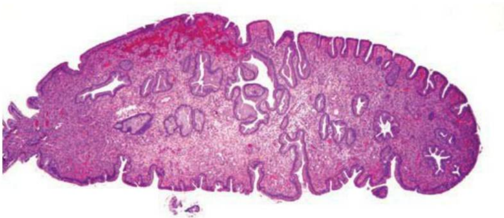


Figura 22-13 Pólipo endocervical compuesto por un estroma fibroso denso revestido por un epitelio cilíndrico endocervical.

gias, coito o duchas vaginales, disminuye la producción de H_2O_2 por los lactobacilos. Los antibióticos que suprimen los lactobacilos también causan un aumento del pH. En todos estos casos, el ambiente vaginal alterado promueve el crecimiento excesivo de otros microorganismos, que pueden ocasionar una cervicitis o una vaginitis. En prácticamente todas las mujeres es posible encontrar cierto grado de inflamación cervical y, por lo general, apenas tiene consecuencias clínicas. Sin embargo, *las infecciones por gonococos, clamidias, micoplasmas y VHS pueden producir una cervicitis aguda o crónica significativa* y es importante identificarlas debido a su asociación con enfermedades del aparato genital alto, complicaciones en la gestación y transmisión sexual. La inflamación cervical importante produce cambios reactivos y reparativos en el epitelio y la descamación de células escamosas de aspecto atípico, por lo que puede causar resultados anómalos en la citología cervicovaginal.

Pólipos endocervicales

Los pólipos endocervicales son lesiones exofíticas benignas y frecuentes originadas en el conducto endocervical. Abarcan desde «protrusiones» pequeñas y sésiles hasta grandes masas polipoideas que protruyen a través del orificio cervical. Histológicamente, están compuestos por un estroma fibromixomatoso laxo revestido por glándulas endocervicales secretoras de moco, a menudo acompañadas de inflamación (fig. 22-13). Su mayor importancia es que pueden ser el origen de «manchado» o hemorragia vaginal irregular, que hacen sospechar lesiones más graves. El legrado simple o la resección quirúrgica son curativos.

Neoplasias premalignas y malignas del cuello uterino

En todo el mundo, el carcinoma cervical es el tercer cáncer más frecuente entre las mujeres, con 530.000 casos nuevos estimados en 2008, de los que más de la mitad son mortales. En EE. UU., 12.410 mujeres recibieron el diagnóstico de cáncer cervical y 4.000 murieron por esta enfermedad en 2008. Hace 50 años, el carcinoma de cuello uterino era la primera causa de muerte por cáncer en las mujeres estadounidenses, pero la mortalidad se ha reducido en dos terceras partes hasta su puesto actual como decimotercera causa de mortalidad por cáncer. Ninguna forma de cáncer ilustra mejor los notables beneficios de la detección sistemática eficaz, diagnóstico precoz y tratamiento curativo que el cáncer de cuello uterino. Buena parte del mérito de estas mejoras espectaculares se debe a la eficacia de la citología cervicovaginal para detectar las lesiones precursoras cervicales, algunas de las cuales habrían progresado a cáncer de no tratarse; además, esta prueba también puede detectar cánceres de estadio bajo, curables en su mayoría. La accesibilidad del cuello uterino a la citología cervicovaginal y el examen visual (colposcopia), así como la progresión lenta de lesiones precursoras a carcinoma invasivo (típicamente a lo largo de años), deja mucho tiempo para la detección sistemática, diagnóstico y tratamientos preventivos.

Patogenia. **Los VPH de alto riesgo son, con mucho, el factor más importante en el desarrollo del cáncer cervical.** Los VPH son virus de ADN cuyos tipos se establecen según la secuencia de ADN y se clasifican en alto y bajo riesgo oncógeno. Hay 15 VPH de alto riesgo identificados actualmente, pero el VPH-16 es el responsable de casi el 60% de los casos de cáncer cervical, y el VPH-18 causa otro 10%; los demás tipos de VPH contribuyen individualmente a menos del 5% de los casos. *Los VPH de alto riesgo también están implicados en la aparición de carcinomas epidermoides de muchas otras zonas, incluidos la vagina, la vulva, el pene, el ano, las amígdalas y otras áreas orofaríngeas* (v. capítulo 16). Como mencionamos previamente, los VPH de bajo riesgo oncógeno son la causa de las verrugas de transmisión sexual vulvares, perineales y perianales (condiloma acuminado).

Las infecciones genitales por VPH son extremadamente frecuentes; la mayoría son asintomáticas, no causan alteraciones tisulares y, por tanto, no se detectan en la citología cervicovaginal. La prevalencia de VPH en los frotis cervicales de mujeres con un resultado citológico normal alcanza su máximo entre los 20 y los 24 años de edad, relación asociada con el inicio de la actividad sexual, mientras que el descenso posterior de la prevalencia refleja la adquisición de inmunidad y la permanencia en relaciones monógamas con la edad. La mayoría de las infecciones por VPH son transitorias y el sistema inmunitario las erradica en unos meses. *De media, el 50% de las infecciones por VPH son eliminadas en 8 meses, y el 90% están erradicadas en 2 años.* La duración de la infección está relacionada con el tipo de VPH; en promedio, las infecciones por VPH de alto riesgo son más prolongadas que las infecciones por VPH de bajo riesgo oncógeno (13 frente a 8 meses, respectivamente). La infección persistente aumenta el riesgo de desarrollar una lesión precursora cervical y posteriormente un carcinoma.

Los VPH infectan las células basales inmaduras del epitelio escamoso en áreas de pérdida epitelial o células escamosas metaplásicas inmaduras presentes en la unión escamocilíndrica (v. fig. 22-11). El VPH no puede infectar las células escamosas maduras superficiales que recubren el ectocérvix, la vagina y la vulva. El establecimiento de la infección por VPH en esas zonas requiere un daño del epitelio superficial, que permita al virus acceder a las células inmaduras de la capa basal del epitelio. El cuello uterino, con sus áreas relativamente grandes de epitelio metaplásico escamoso inmaduro, resulta especialmente vulnerable a la infección por VPH, en contraste con la piel y la mucosa vulvar, por ejemplo, recubiertas por células escamosas maduras. Esta diferencia en la susceptibilidad epitelial a la infección por VPH es la responsable del amplio intervalo de incidencias de cánceres relacionados con el VPH en distintas zonas, y explica la elevada frecuencia de cáncer cervical en las mujeres y cáncer anal en hombres homosexuales, y la frecuencia relativamente baja de cáncer de vulva y pene.

La capacidad del VPH de actuar como carcinógeno depende de las proteínas víricas E6 y E7, que interfieren en la actividad de proteínas supresoras de tumores que regulan

el crecimiento y la supervivencia celulares. Aunque el VPH infecta células escamosas inmaduras, la replicación vírica tiene lugar en células escamosas en maduración. Normalmente, estas células más maduras quedan detenidas en la fase G_1 del ciclo celular, pero pasan a avanzar activamente a lo largo del ciclo cuando son infectadas por el VPH, que utiliza la maquinaria de síntesis de ADN de la célula anfitrión para replicar su propio genoma. Como recordará del capítulo 7, la proteína vírica E7 se une a la forma hipofosforilada (activa) del RB, y promueve su degradación por la vía del proteosoma, y también se une e inhibe a p21 y p27, dos importantes inhibidores de la cinasa dependiente de ciclina. La eliminación de estos controles no solo promueve la progresión del ciclo celular, sino que también altera la capacidad de las células de reparar los daños del ADN. Este defecto en la reparación del ADN resulta amplificado por las proteínas víricas E6 de los subtipos de alto riesgo del VPH, que se unen a la proteína supresora de tumores p53 y promueven su degradación por el proteosoma. Además, E6 regula al alza la expresión de telomerasa, que provoca la inmortalidad celular. El efecto neto es mayor proliferación de células con tendencia a adquirir más mutaciones que pueden conducir al desarrollo de cáncer. A diferencia de los VPH de alto riesgo, las proteínas E7 de los VPH de bajo riesgo se unen a RB con menos afinidad, mientras que las proteínas E6 de estos subtipos no se unen a p53, sino que aparentemente alteran la regulación del crecimiento y la supervivencia interfiriendo en la vía de señalización Notch.

Otro factor que contribuye a la transformación maligna causada por VPH es el estado físico del virus. El ADN vírico se integra en el genoma de las células anfitrión en la mayoría de los cánceres. Esta configuración aumenta la expresión de los genes de E6 y E7 y quizá también altere la regulación de oncogenes cercanos a los puntos de inserción vírica, como *MYC*. Por el contrario, el ADN es extracromosómico (episómico) en las lesiones precursoras asociadas a VPH de alto riesgo y en los condilomas relacionados con VPH de bajo riesgo.

Aunque se ha demostrado sin lugar a dudas que el VPH es una causa frecuente de cáncer cervical, no es suficiente para causar cáncer. Esta conclusión se ve respaldada por el hecho de que un elevado porcentaje de mujeres jóvenes se infecta con uno o más tipos de VPH durante sus años fértiles, pero solo unas pocas desarrollan cáncer. Así pues, otros factores, como la exposición a cocarcinógenos y el estado inmunitario del anfitrión, influyen sobre la resolución o la persistencia de la infección por VPH y la progresión final a cáncer.

Neoplasia intraepitelial cervical (lesiones intraepiteliales escamosas)

La clasificación de las lesiones precursoras cervicales ha cambiado con el tiempo, y los términos de los distintos sistemas de clasificación se usan indistintamente en la actualidad. Por este motivo es necesario repasar brevemente la terminología. El primer sistema de clasificación agrupaba las lesiones en displasia leve en un extremo y displasia grave/carcinoma *in situ* en el otro. Este fue seguido por la clasificación de *neoplasia intraepitelial cervical* (CIN), que denominaba a la displasia leve *CIN I*, a la moderada, *CIN II*, y a la grave, *CIN III*. Como la decisión respecto al tratamiento de las pacientes es dicotómica (observación o tratamiento quirúrgico), el sistema de clasificación de tres niveles se ha simplificado recientemente en otro de solo dos; la CIN I se ha renombrado lesión escamosa intraepitelial de bajo grado (LSIL), y la CIN II y la CIN III se han combinado en una sola categoría denominada lesión escamosa intraepitelial de alto grado (HSIL) (tabla 22-1).

Tabla 22-1 Sistemas de clasificación de las lesiones precursoras cervicales escamosas

Displasia/carcinoma *in situ*	Neoplasia intraepitelial cervical (CIN)	Lesión escamosa intraepitelial (SIL), clasificación actual
Displasia leve	CIN I	SIL de bajo grado (LSIL)
Displasia moderada	CIN II	SIL de alto grado (HSIL)
Displasia grave	CIN III	SIL de alto grado (HSIL)
Carcinoma *in situ*	CIN III	SIL de alto grado (HSIL)

Las LSIL se asocian a una infección por VPH productiva. En ellas se encuentra un nivel elevado de replicación vírica y solo alteraciones leves en el crecimiento de las células anfitrión. *Las LSIL no progresan directamente a carcinoma invasivo; en realidad, la mayoría de los casos se resuelven espontáneamente y solo un pequeño porcentaje de ellos progresan a HSIL.* Por estos motivos, las LSIL no se tratan como lesiones premalignas. En las HSIL, sin embargo, el VPH provoca una falta de regulación progresiva del ciclo celular, que se traduce en proliferación epitelial, reducción o detención de la maduración epitelial y menor tasa de replicación vírica que en las LSIL. Las alteraciones del ciclo celular en las HSIL pueden llegar a ser irreversibles y causar un fenotipo maligno plenamente transformado y, por este motivo, *todas las HSIL son consideradas de alto riesgo de progresión a carcinoma.* Las LSIL son 10 veces más frecuentes que las HSIL.

MORFOLOGÍA

El diagnóstico de SIL se basa en la identificación de atipia nuclear caracterizada por aumento de tamaño del núcleo, hipercromasia (tinción oscura), gránulos de cromatina groseros, y variación del tamaño y de la forma del núcleo (fig. 22-14). Las alteraciones nucleares se acompañan a menudo de «halos» citoplásmicos. A nivel ultraestructural, estos «halos» son vacuolas perinucleares, un cambio citopático creado en parte por una proteína codificada por el VPH llamada E5 que se sitúa en las membranas del retículo endoplásmico. Las alteraciones nucleares con un halo perinuclear asociado se denominan **atipia coilocítica.** La clasificación de la SIL en escasa o gran malignidad se basa en la expansión de la capa de células inmaduras desde su posición basal normal. Si las células escamosas inmaduras están confinadas al tercio inferior del epitelio, la lesión se clasifica como LSIL; si se afectan los dos tercios superiores del espesor del epitelio, serán HSIL.

Las características histológicas de la LSIL se correlacionan con la replicación del VPH y las alteraciones en el crecimiento y la expresión génica de las células anfitrión (fig. 22-15).

- Las cargas víricas más elevadas (medidas por hibridación *in situ* del ADN de VPH; v. fig. 22-15*B*) se encuentran en los queratinocitos en maduración de la mitad superior del epitelio.
- Las proteínas del VPH E6 y E7 impiden la detención del ciclo celular. Como resultado, las células de la porción superior del epitelio expresan marcadores correspondientes a células en división activa, como Ki-67 (v. fig. 22-15*C*), que normalmente están limitados a la capa basal del epitelio. La regulación alterada del crecimiento también provoca la expresión excesiva de p16, un inhibidor de cinasa dependiente de ciclina (v. fig. 22-15*D*).
- Las tinciones para Ki-67 y p16 muestran una gran correlación con la infección por VPH, y son útiles para confirmar el diagnóstico en casos de SIL dudosa.

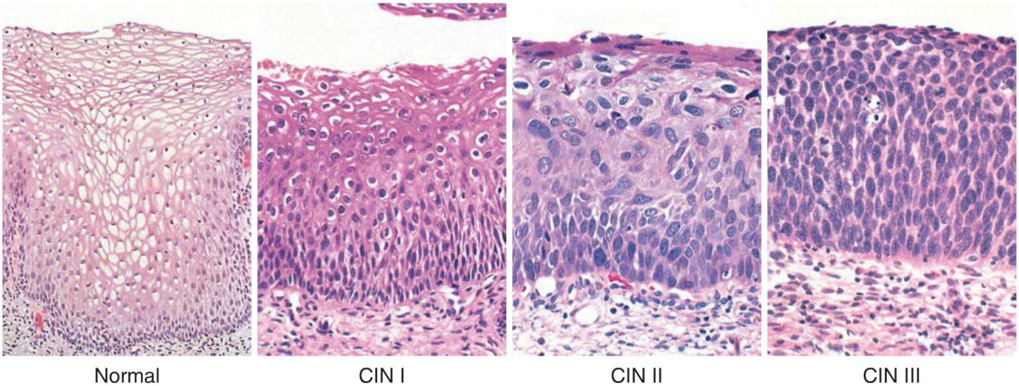


Figura 22-14 Espectro de la neoplasia intraepitelial cervical: epitelio escamoso normal de referencia; LSIL (CIN I) con atipia coilocítica; HSIL (CIN II) con atipia progresiva y expansión de las células basales inmaduras por encima del tercio inferior del espesor del epitelio; HSIL (CIN III) con atipia difusa, pérdida de maduración y expansión de las células basales inmaduras hasta la superficie epitelial.

Más del 80% de las LSIL y el 100% de las HSIL se asocian a los VPH de alto riesgo; el VPH-16 es el subtipo más frecuente en ambas categorías. La tabla 22-2 muestra las tasas de resolución y progresión de las SIL a los 2 años de seguimiento. Aunque la mayoría de las HSIL se desarrollan a partir de LSIL previas, cerca del 20% de los casos de HSIL aparecen *de novo,* independientemente de LSIL previas. Las tasas de progresión no son en absoluto uniformes y, aunque el tipo de VPH –especialmente VPH 16– se asocia con un riesgo mayor, es difícil predecir el pronóstico en una paciente determinada. Estos hallazgos subrayan el hecho de que el riesgo de desarrollar lesiones precursoras y cáncer depende solo en parte del tipo de VPH. La progresión a carcinoma invasivo, de producirse, tarda desde unos pocos años a más de una década.

Carcinoma cervical

El promedio de edad de las pacientes con carcinoma cervical invasivo es de 45 años. El carcinoma epidermoide es el subtipo histológico más frecuente, responsable de cerca del 80% de los casos. El segundo tipo tumoral en frecuencia es el adenocarcinoma, que constituye aproximadamente el 15% de los casos de cáncer cervical y se desarrolla a partir de una lesión precursora denominada *adenocarcinoma* in situ. Los carcinomas adenoescamosos y neuroendocrinos son tumores cervicales infrecuentes que constituyen el 5% restante de casos. Todos los tipos tumorales reseñados están causados por VPH de alto riesgo. El tiempo de progresión de los carcinomas adenoescamosos y neuroendocrinos *in situ* a invasivos es menor que el del carcinoma epidermoide, y las pacientes con estos

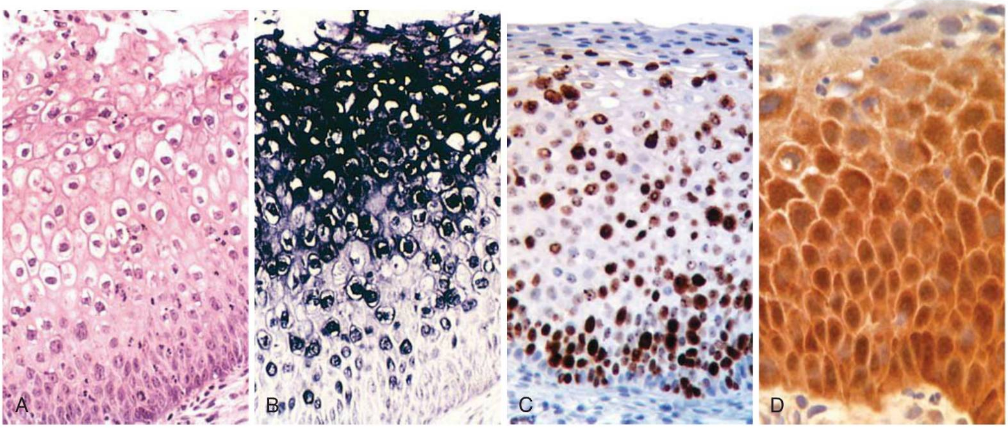


Figura 22-15 **A.** Lesión escamosa intraepitelial de bajo grado (LSIL). La tinción con hematoxilina y eosina habitual muestra coilocitosis marcada, apreciable en forma de «halos» perinucleares en las células suprabasales. **B.** Prueba de hibridación *in situ* para el ADN de VPH. Los gránulos oscuros representan ADN de VPH, que es típicamente más abundante en los coilocitos. **C.** Positividad difusa para el marcador de proliferación Ki-67 (tinción nuclear marrón), que ilustra la expansión anómala de las células proliferantes desde la localización basal normal a las capas superficiales del epitelio. **D.** La regulación al alza del inhibidor de cinasa dependiente de ciclina p16 (color marrón) caracteriza las infecciones por VPH de alto riesgo.

Tabla 22-2 Evolución natural de las lesiones intraepiteliales escamosas a los 2 años de seguimiento

Lesión	Resolución	Persistencia	Progresión
LSIL	60%	30%	10% a HSIL
HSIL	30%	60%	10% a carcinoma*

HSIL, lesión escamosa intraepitelial de alto grado; LSIL, lesión escamosa intraepitelial de bajo grado.
*Progresión en 2-10 años.

tumores son diagnosticadas con frecuencia cuando la enfermedad está ya avanzada y su pronóstico no es tan bueno.

MORFOLOGÍA

El carcinoma cervical invasivo puede presentarse en forma de masas fungosas (exofíticas) o infiltrantes. El **carcinoma epidermoide** está compuesto por nidos y lengüetas de epitelio escamoso maligno, queratinizante o no, que invaden el estroma cervical subyacente (figs. 22-16*A, B*). El **adenocarcinoma** se caracteriza por la proliferación del epitelio glandular compuesta por células endocervicales malignas con grandes núcleos hipercromáticos y citoplasma relativamente vacío de mucina, lo que condiciona una coloración oscura de las glándulas, a diferencia del epitelio endocervical normal (figs. 22-17*A, B*). El carcinoma adenoescamoso está compuesto por epitelios malignos glandular y escamoso entremezclados. El carcinoma neuroendocrino cervical presenta una imagen similar a la del carcinoma de células pequeñas del pulmón (v. capítulo 15), pero se diferencia en que es positivo para VPH de alto riesgo.

El carcinoma cervical avanzado se disemina mediante extensión directa a los tejidos contiguos, incluidos partes blandas paracervicales, la vejiga, los uréteres (con el resultado de hidronefrosis), el recto y la vagina. La invasión linfovascular se sigue de metástasis en ganglios linfáticos locales y alejados. También pueden encontrarse metástasis a distancia en el hígado, pulmones, médula ósea y otros órganos.

Los estadios del cáncer cervical son los siguientes:

Estadio 0: carcinoma *in situ* (CIN III, HSIL).

Estadio I: carcinoma limitado al cuello uterino.

- Ia: carcinoma preclínico, es decir, solo diagnosticado con el microscopio.
- Ia1: invasión estromal de 3 mm como máximo de profundidad y 7 mm de extensión (denominado carcinoma microinvasivo).
- Ia2: profundidad máxima de la invasión del estroma más de 3 mm y menos de 5 mm, medidos desde la base del epitelio; invasión horizontal no superior a 7 mm.
- Ib: carcinoma invasivo histológicamente, limitado al cuello uterino y mayor que el estadio Ia2.

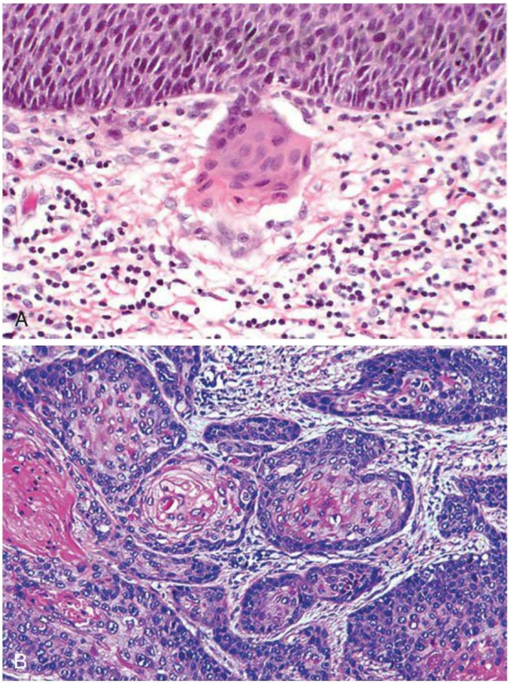


Figura 22-16 Carcinoma epidermoide del cuello uterino. **A.** Carcinoma epidermoide microinvasivo con nidos invasivos que atraviesan la membrana basal de una lesión escamosa intraepitelial de alto grado. **B.** Carcinoma epidermoide invasivo.

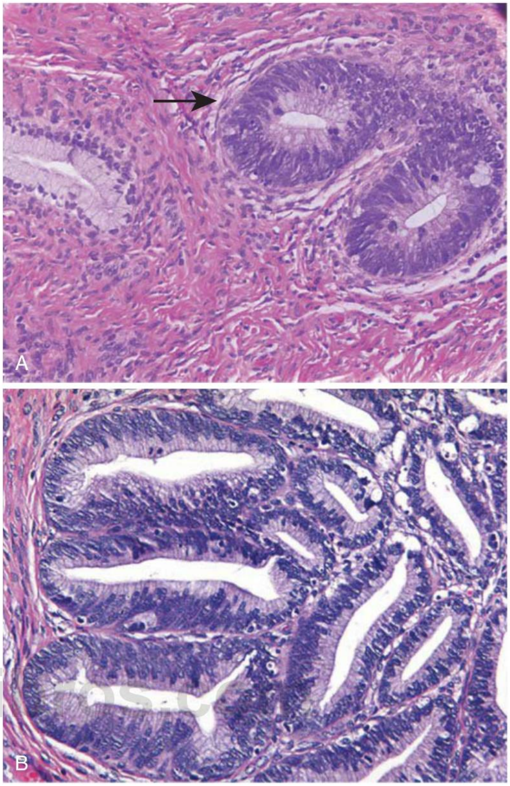


Figura 22-17 Adenocarcinoma del cuello uterino. **A.** Adenocarcinoma *in situ (flecha)* que muestra glándulas oscuras adyacentes a glándulas endocervicales claras normales. **B.** Adenocarcinoma invasivo.

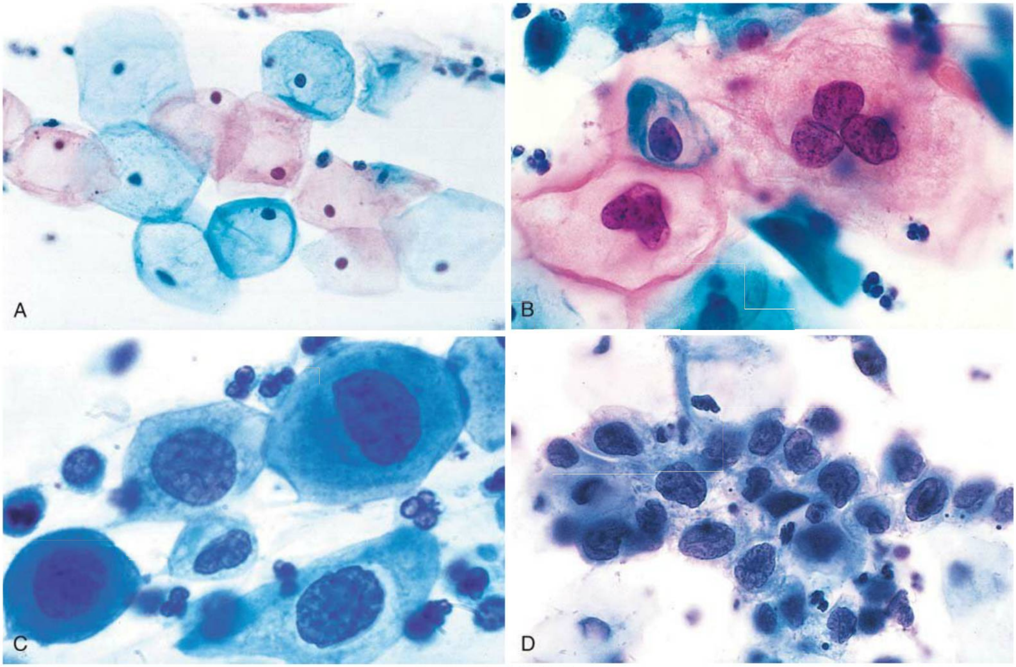


Figura 22-18 Citología de la neoplasia intraepitelial cervical tal como se observa en la citología cervicovaginal. La tinción citoplásmica normal de las células superficiales (**A** y **B**) puede ser roja o azul. **A.** Células escamosas superficiales normales descamadas. **B.** Lesión escamosa intraepitelial de bajo grado (LSIL) –coilocitos–. **C.** Lesión escamosa intraepitelial de alto grado (HSIL; CIN II). **D.** HSIL (CIN III). Obsérvense la reducción del citoplasma y el aumento de la relación núcleo/citoplasma que se producen a medida que aumenta la malignidad de la lesión. Esto refleja la pérdida progresiva de diferenciación celular en la superficie de las lesiones, de las cuales se han desprendido estas células. (Por cortesía del Dr. Edmund S. Cibas, Brigham and Women's Hospital, Boston, Mass.)

Estadio II: el carcinoma se extiende más allá del cuello uterino, pero no alcanza la pared pélvica. El carcinoma afecta a la vagina, pero no a su tercio inferior.

Estadio III: el carcinoma se ha extendido a la pared pélvica. En el tacto rectal no hay un espacio libre de cáncer entre el tumor y la pared pélvica. El tumor afecta al tercio inferior de la vagina.

Estadio IV: el carcinoma se ha extendido más allá de la pelvis verdadera o afecta a la mucosa de vejiga o recto. Este estadio también comprende los cánceres con metástasis.

Características clínicas. Más de la mitad de los cánceres invasivos se detectan en mujeres que no participaron en las pruebas de detección sistemática regulares. Aunque los cánceres invasivos precoces del cuello uterino (carcinomas microinvasivos) pueden tratarse exclusivamente mediante una conización cervical, la mayoría de los cánceres invasivos se tratan mediante histerectomía con disección de ganglios linfáticos y, en las lesiones avanzadas, radioterapia y quimioterapia. El pronóstico y la supervivencia en los carcinomas invasivos dependen del estadio del cáncer al diagnóstico y, hasta cierto punto, del subtipo histológico; los tumores neuroendocrinos de células pequeñas tienen muy mal pronóstico. Con los tratamientos actuales, la supervivencia a los 5 años es del 100% para los carcinomas microinvasivos y menos del 50% en los tumores que se extienden más allá de la pelvis. La mayoría de las pacientes con un cáncer cervical avanzado fallecen por las consecuencias de la invasión local (p. ej., obstrucción ureteral, pielonefritis y uremia) más que por las metástasis.

Detección sistemática y prevención del cáncer cervical

Como es bien sabido, la detección sistemática de este cáncer mediante citología ha reducido significativamente su mortalidad. En países donde esas pruebas no son generalizadas, el cáncer cervical continúa causando muchas muertes. El motivo subyacente a la gran eficacia de la detección sistemática citológica a la hora de prevenir el cáncer cervical es que la mayoría de los tumores surgen a partir de lesiones precursoras a lo largo de los años. De estas lesiones se desprenden células anómalas que pueden detectarse en el examen citológico. Con una espátula o cepillo se raspa circunferencialmente la zona de transformación del cuello uterino y las células se extienden o se dejan caer girándolas sobre un portaobjetos. Tras su fijación y tinción con citología cervicovaginal, los frotis se estudian al microscopio personalmente o (cada vez de forma más frecuente) mediante sistemas de análisis de imagen automatizados. La figura 22-18 muestra las alteraciones celulares observadas en la citología cervicovaginal, durante el espectro desde LSIL a HSIL.

La determinación de la presencia de ADN de VPH en el raspado cervical es un método molecular de detección sistemática del cáncer cervical. Las pruebas de VPH tienen más sensibilidad que la citología cervicovaginal, pero menos especificidad. La búsqueda del ADN de VPH puede añadirse a la citología cervicovaginal de detección selectiva en las mujeres a partir de los 30 años. No se recomiendan las pruebas de VPH en mujeres menores de 30 años por la elevada incidencia de infección y, por tanto, la especificidad especialmente baja de los resultados de las pruebas de VPH en este grupo.

- Las pruebas de detección sistemática y medidas preventivas del cáncer cervical se realizan de forma escalonada. Las recomendaciones sobre la frecuencia del cribado mediante citología cervicovaginal varían, pero, por lo general, la primera prueba debería realizarse a los 21 años o en los 3 años posteriores al inicio de la actividad sexual, y posteriormente cada 3 años. Después de los 30 años, las mujeres que han tenido resultados normales en la citología y son negativas para VPH pueden realizarse la prueba cada 5 años. En aquellas con una citología normal, pero positivas para ADN de VPH de alto riesgo, hay que repetir la citología cervical cada 6-12 meses.
- Cuando el resultado de la citología cervicovaginal es anómalo, se realiza un examen colposcópico del cuello uterino y la vagina para identificar la lesión. La mucosa se observa con una lupa tras la aplicación de ácido acético, que resalta el epitelio anómalo en forma de puntos blancos *(áreas acetoblancas)*. Se toman biopsias de las áreas de aspecto anómalo. Las mujeres con LSIL confirmada por biopsia se monitorizan de forma conservadora. Algunos ginecólogos realizan una ablación local (p. ej., con crioterapia) de las LSIL, especialmente si hay dudas sobre la fiabilidad del seguimiento de la paciente. Las HSIL se tratan mediante una conización cervical (escisión superficial).
- **Un aspecto nuevo en la prevención del cáncer cervical es la vacuna anti-VPH de alto riesgo oncógeno, que se recomienda actualmente a todas las niñas y niños de 11 a 12 años de edad, así como a jóvenes de ambos sexos hasta los 26 años.** En este momento hay dos vacunas de VPH aprobadas por la FDA. Ambas confieren una protección casi completa frente a los VPH de alto riesgo oncógeno de tipos 16 y 18 (que suman cerca del 70% de los cánceres cervicales), y una también confiere protección contra los VPH de tipos 6 y 11, responsables de las verrugas genitales. Actualmente, la vacunación también se recomienda a los niños además de las niñas, debido a que los hombres participan en la propagación de VPH a las mujeres y los cánceres anales y orofaríngeos relacionados con el VPH en los hombres. Las vacunas ofrecen protección hasta 10 años; aún no se han realizado estudios de seguimiento más prolongados. Como la vacuna del VPH no protege frente a todos los tipos de VPH de alto riesgo, las directrices actuales recomiendan continuar con la detección sistemática del cáncer cervical como antes.

CONCEPTOS CLAVE

- Las lesiones escamosas intraepiteliales de bajo grado (LSIL) cervicales son infecciones productivas por VPH que, por lo general, se resuelven espontáneamente, pero en ocasiones progresan a lesiones intraepiteliales escamosas de alto grado (HSIL).
- Las HSIL se caracterizan por una falta de regulación progresiva del ciclo celular y atipia celular creciente. Las HSIL pueden progresar a carcinoma invasivo.
- Casi todas las lesiones precursoras y los carcinomas cervicales están causados por VPH de alto riesgo, con más frecuencia VPH-16.

CUERPO DEL ÚTERO Y ENDOMETRIO

El útero tiene dos componentes principales, miometrio y endometrio. El miometrio está compuesto por haces de músculo liso estrechamente entretejidos que forman la pared del útero. La cavidad interna de este órgano está revestida por endometrio, consistente en glándulas inmersas en un estroma celular. El útero resulta afectado por distintos trastornos; los más frecuentes se deben a desequilibrios endocrinos, complicaciones de la gestación y neoplasias.

Histología endometrial en el ciclo menstrual

El endometrio está sometido a cambios fisiológicos y morfológicos dinámicos en respuesta a las hormonas esteroideas sexuales producidas coordinadamente por el ovario. En el ovario influyen las hormonas generadas por la hipófisis en respuesta a señales hipotalámicas. En conjunto, los factores hipotalámicos, hipofisarios y ováricos y sus interacciones regulan la maduración de los folículos ováricos, ovulación y menstruación.

La «datación» del endometrio según su imagen histológica puede utilizarse para evaluar el estado hormonal, documentar la ovulación y determinar las causas de hemorragia endometrial e infertilidad (fig. 22-19). La progresión a lo largo de un ciclo menstrual normal se correlaciona con las siguientes características histológicas:

- El ciclo comienza con la *menstruación*, durante la cual se desprende la porción superficial del endometrio, conocida como funcional.
- La *fase proliferativa* está marcada por el crecimiento rápido de las glándulas y el estroma desde la porción más profunda del endometrio (basal). Durante la fase proliferativa, las glándulas son estructuras rectas y tubulares revestidas por células cilíndricas regulares, altas y seudoestratificadas. Hay numerosas mitosis y no existen muestras de secreción de moco o vacuolización. El estroma endometrial está compuesto por células fusiformes con escaso citoplasma, que también proliferan activamente (v. fig. 22-19*A*).
- En la *ovulación*, la proliferación endometrial se detiene y comienza la diferenciación en respuesta a la progesterona producida por el cuerpo lúteo del ovario.
- La *postovulación* está marcada inicialmente por la aparición de *vacuolas secretoras* por debajo de los núcleos en el epitelio glandular (v. fig. 22-19*B*). La actividad secretora es más prominente en la tercera semana del ciclo menstrual, cuando las vacuolas basales se desplazan progresivamente a la superficie apical. En el momento de máxima secreción, entre los días 18 y 24, las glándulas están dilatadas. En la cuarta semana, las glándulas son tortuosas, con un aspecto

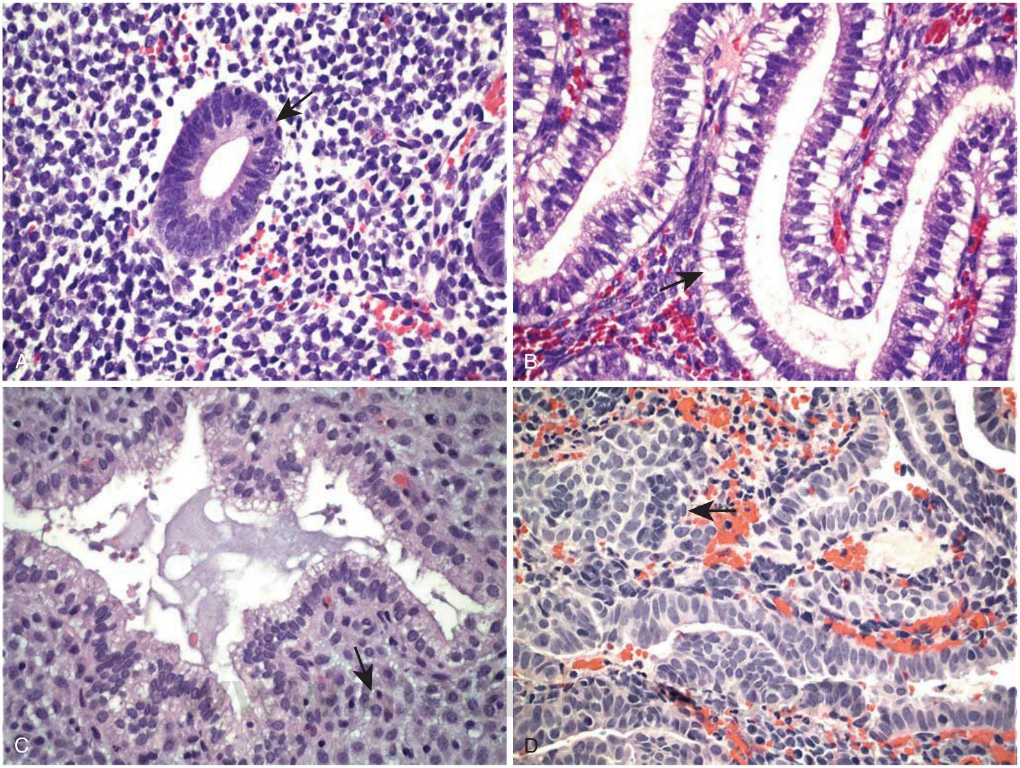


Figura 22-19 Histología del ciclo menstrual. **A.** Fase proliferativa con mitosis *(flecha).* **B.** Fase secretora precoz con vacuolas subnucleares *(flecha).* **C.** Agotamiento secretor tardío y predecidualización *(flecha).* **D.** Endometrio menstrual con descomposición del estroma *(flecha)* (v. texto).

serrado. Esta imagen serrada o «en hoja de sierra» se ve acentuada por el agotamiento secretor y la reducción de tamaño de las glándulas.

- Los *cambios estromales en la fase secretora tardía,* debidos fundamentalmente a la progesterona, son importantes para datar el endometrio. En los días 21-22 aparecen arteriolas espirales prominentes acompañadas de un incremento en la sustancia basal y edema entre las células del estroma. En los días 23-24 se produce hipertrofia de las células estromales, mayor eosinofilia citoplásmica *(predecidualización)* y reaparición de las mitosis en el estroma (v. fig. 22-19*C*). La predecidualización se extiende por toda la capa funcional del día 24 al 28, y se acompaña de un infiltrado escaso de neutrófilos y linfocitos, que aquí se consideran normales.
- Con la disolución del cuerpo lúteo y el descenso consiguiente de la concentración de progesterona, la capa funcional degenera y se produce hemorragia en el estroma, seguido de descomposición de este y el inicio del siguiente ciclo menstrual (v. fig. 22-19*D*).

Buena parte de los efectos de las hormonas ováricas sobre el endometrio se producen a través de sus receptores nucleares homónimos, y quizá también por mecanismos independientes de receptores. Durante la fase proliferativa, los estrógenos provocan la proliferación de glándulas y estroma, en ocasiones promoviendo el «diálogo» entre estos dos tipos celulares. Por ejemplo, una gran parte del efecto estrogénico sobre la proliferación glandular ocurre mediante las células estromales, que, en respuesta a esta hormona, fabrican factores de crecimiento (p. ej., factor de crecimiento insulínico 1 y factor de crecimiento epidérmico) que se unen a receptores expresados en las células epiteliales. En la fase secretora, la progesterona regula a la baja la expresión de un receptor de estrógenos en las glándulas y el estroma, y como resultado se suprime la proliferación endometrial. La progesterona también promueve la diferenciación de las glándulas y causa cambios funcionales en las células del estroma. Se han identificado células madre endometriales, y datos científicos recientes apuntan a que son esenciales para la regeneración del endometrio tras las menstruación. Es posible que también contribuyan al desarrollo de tejido endometrial ectópico y el cáncer de endometrio.

Trastornos endometriales funcionales (hemorragia uterina disfuncional)

Aunque la hemorragia uterina anómala puede estar causada por trastornos patológicos bien conocidos, como endometritis crónica, pólipos endometriales (v. fig. 22-20*C*), leiomiomas submucosos (v. fig. 22-20*D*) o neoplasias del endometrio, se

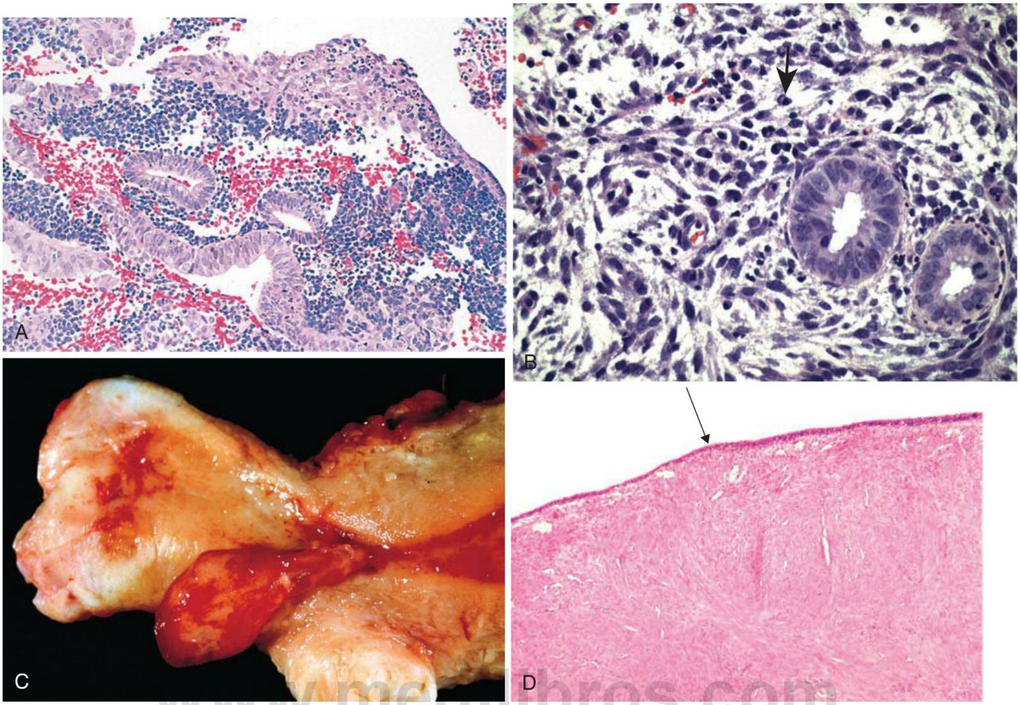


Figura 22-20 Causas habituales de hemorragia uterina anómala. **A.** La más frecuente es la hemorragia uterina disfuncional, que aparece en esta imagen en forma de endometrio anovulatorio con descomposición del estroma. Obsérvese la descomposición asociada a glándulas proliferativas. **B.** Endometritis crónica con numerosas células plasmáticas *(flecha).* **C.** Pólipo endometrial. **D.** Leiomioma submucoso con atenuación del revestimiento endometrial *(flecha).*

debe con más frecuencia a alteraciones hormonales que producen *hemorragia uterina disfuncional* (tabla 22-3). Este es un término clínico que denota hemorragia uterina sin anomalía orgánica (estructural) subyacente. Como comentamos, la proliferación cíclica, diferenciación y desprendimiento del endometrio normales exigen que todas las hormonas hipofisarias y ováricas implicadas se liberen en el momento adecuado en las cantidades correctas. Cualquier alteración de este sistema tan bien afinado puede producir una hemorragia uterina disfuncional, cuyas causas más frecuentes se describen en las próximas secciones.

Tabla 22-3 Causas de hemorragia uterina anómala según el grupo de edad

Grupo de edad	Causas
Prepubertad	Pubertad precoz (de origen hipotalámico, hipofisario u ovárico)
Adolescencia	Ciclo anovulatorio, trastornos de la coagulación
Edad fértil	Complicaciones de la gestación (aborto, enfermedad trofoblástica, embarazo ectópico) Lesiones anatómicas (leiomioma, adenomiosis, pólipos, hiperplasia endometrial, carcinoma) Hemorragia uterina disfuncional Ciclo anovulatorio Hemorragia disfuncional ovulatoria (p. ej., fase lútea inadecuada)
Perimenopausia	Hemorragia uterina disfuncional Ciclo anovulatorio Lesiones anatómicas (carcinoma, hiperplasia, pólipos)
Posmenopausia	Atrofia endometrial Lesiones anatómicas (carcinoma, hiperplasia, pólipos)

Ciclo anovulatorio

La causa más frecuente de hemorragia disfuncional es la anovulación (ausencia de ovulación). Los ciclos anovulatorios se deben a desequilibrios hormonales sutiles y son más frecuentes en la menarquia y el período perimenopáusico. Con menos frecuencia, la anovulación se debe a:

- *Trastornos endocrinos:* enfermedad tiroidea, suprarrenal o tumores hipofisarios.
- *Lesiones ováricas:* tumores ováricos funcionantes (tumores de células granulosas) u ovarios poliquísticos (v. «Ovarios»).
- *Trastornos metabólicos generalizados:* obesidad, malnutrición, otras enfermedades sistémicas crónicas.

La ausencia de ovulación condiciona una estimulación endometrial excesiva de los estrógenos que no se ve contrarrestada por la progesterona. En estas circunstancias, las glándulas endometriales presentan cambios ligeros en su arquitectura, dilata-

ción quística incluida, que habitualmente se resuelven con el siguiente ciclo ovulatorio. Sin embargo, la anovulación repetida puede ser origen de hemorragias que, en ciertas situaciones clínicas, obligan a realizar una biopsia de endometrio. En estos casos, las biopsias revelan condensación del estroma y metaplasia epitelial eosinófila similar a las observadas en el endometrio menstrual. No obstante, a diferencia del menstrual, el endometrio de las mujeres con ciclos anovulatorios persistentes carece de las características morfológicas dependientes de la progesterona (p. ej., cambios secretores glandulares y predecidualización estromal), porque la fuente de progesterona, el cuerpo lúteo, no se desarrolla sin ovulación. Con más frecuencia, el endometrio está compuesto por glándulas seudoestratificadas y contiene mitosis dispersas (fig. 22-20*A*). En el apartado «Hiperplasia endometrial» se describen otras consecuencias más graves de la anovulación repetida.

Fase lútea inadecuada

Este término hace referencia a un trastorno que se manifiesta clínicamente por infertilidad asociada a hemorragias más cuantiosas, o bien amenorrea. Se cree que la causa es una producción inadecuada de progesterona en el período postovulatorio. La biopsia endometrial realizada en una fecha presuntamente correspondiente a este período muestra un endometrio secretor con características retrasadas respecto a las esperables de acuerdo con la fecha estimada.

Trastornos inflamatorios

El endometrio y el miometrio son relativamente resistentes a las infecciones, básicamente porque el endocérvix constituye una barrera frente a las infecciones ascendentes. Así pues, aunque la inflamación crónica del cuello uterino es un hallazgo esperable y a menudo irrelevante, sí resulta preocupante en el endometrio, excepto en la fase menstrual.

Endometritis aguda

La endometritis aguda es infrecuente y se limita a las infecciones bacterianas que aparecen después de partos o abortos. Los productos de la concepción retenidos son el factor predisponente habitual; los microorganismos causales comprenden estreptococos hemolíticos del grupo A, estafilococos y otras bacterias. La reacción inflamatoria está limitada, fundamentalmente, al estroma y resulta absolutamente inespecífica. La retirada de los fragmentos gestacionales retenidos mediante legrado, acompañado de tratamiento antibiótico, resuelve rápidamente la infección.

Endometritis crónica

La endometritis crónica se produce en relación con los siguientes trastornos:

- Enfermedad inflamatoria pélvica (EIP) crónica.
- Tejido gestacional retenido tras partos o abortos.
- Dispositivos intrauterinos.
- Tuberculosis, por diseminación miliar o, con más frecuencia, secundaria a salpingitis tuberculosa. Ambas son infrecuentes en los países occidentales.

El diagnóstico de endometritis crónica se basa en la identificación de células plasmáticas en el estroma, que no se observan en el endometrio normal (fig. 22-20*B*). En cerca del 15% de los casos no hay una causa aparente. Algunas mujeres con esta endometritis crónica «inespecífica» refieren síntomas ginecológicos, como hemorragia anómala, dolor, secreciones o infertilidad. Es posible que esté implicada *Chlamydia,* y a menudo se asocia a infiltrados de células inflamatorias agudas (p. ej., neutrófilos) y crónicas (p. ej., linfocitos, células plasmáticas). El cultivo no siempre detecta los organismos responsables. Si hay sospecha clínica de infección, el tratamiento antibiótico está indicado incluso ante cultivos negativos, porque puede prevenir otras secuelas (p. ej., salpingitis).

Endometriosis y adenomiosis

La endometriosis se define por la presencia de tejido endometrial «ectópico» en una zona distinta del útero. El tejido anómalo contiene con más frecuencia glándulas endometriales y estroma, pero en ocasiones solo está formado por estroma. Se produce en las siguientes áreas, en orden decreciente de frecuencia: 1) ovarios; 2) ligamentos uterinos; 3) tabique rectovaginal; 4) fondo de saco; 5) peritoneo pélvico; 6) intestinos grueso y delgado, y apéndice; 7) mucosa del cuello uterino, vagina y trompas de Falopio, y 8) cicatrices de laparotomía.

La endometriosis supone una gran carga para las pacientes; a menudo causa *infertilidad, dismenorrea* (menstruación dolorosa), *dolor pélvico* y otros problemas. Es un trastorno principalmente de mujeres en edad fértil, con más frecuencia en la tercera y cuarta décadas, y afecta a cerca del 6-10% de las mujeres. Con poca frecuencia, la endometriosis «invade» y «se propaga», comportamientos que suelen dar lugar a complicaciones importantes. Por ejemplo, la afectación de la pared muscular del intestino por la endometriosis puede provocar síntomas intestinales (fig. 22-21).

Patogenia. Aún no conocemos la patogenia de esta enfermedad. Los autores se dividen en dos grandes grupos: 1) aquellos que proponen que el origen de las lesiones endometriósicas está en el endometrio uterino, y 2) los que plantean un origen en células extrauterinas con capacidad de generar tejido endometrial. Las teorías prevalecientes son las siguientes:

- *Teoría de la regurgitación:* propone que el tejido endometrial se implanta en zonas ectópicas por flujo retrógrado del endometrio menstrual. La menstruación retrógrada por las trompas de Falopio ocurre regularmente incluso en mujeres sanas y podría explicar la distribución de la endometriosis en la cavidad peritoneal.
- *Teoría de las metástasis benignas:* sostiene que el tejido endometrial puede «diseminarse» desde el útero a áreas distantes (p. ej., hueso, pulmón y encéfalo) a través de los vasos sanguíneos y canales linfáticos.
- *Teoría metaplásica:* plantea que el endometrio se origina directamente a partir de epitelio celómico (mesotelio de pelvis o abdomen), del que surgen los conductos de Müller y, en último término, el propio endometrio durante el desarrollo embrionario. Además, es posible que los restos mesonéfricos sufran una diferenciación endometrial y den lugar a tejido endometrial ectópico.
- *Teoría de las células madre/progenitoras extrauterinas:* se trata de una idea reciente que propone que células madre/progenitoras de la médula ósea se diferencian a tejido endometrial.

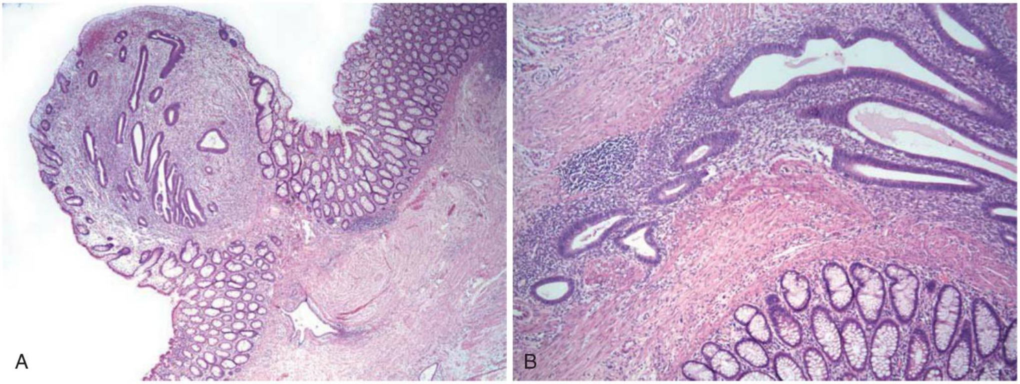


Figura 22-21 Endometriosis. **A.** Endometriosis en la mucosa del colon. **B.** La imagen a mayor aumento muestra el estroma y las glándulas endometriales adyacentes a la mucosa cólica normal.

La teoría de la regurgitación supone una explicación plausible de la localización anatómica del tejido endometrial ectópico en la inmensa mayoría de los casos. Sin embargo, no explica todos ellos, como la endometriosis en mujeres con amenorrea debida a distintas causas (p. ej., disgenesia gonadal); endometriosis en el aparato urogenital de hombres tratados con estrógenos en dosis altas por cáncer de próstata; y endometriosis en zonas alejadas, como encéfalo, pulmón y hueso. Además, la incidencia relativamente baja de endometriosis, a pesar de la gran frecuencia de menstruación retrógrada (hasta el 90% de las mujeres), indica que en la patogenia del trastorno deben participar otros factores.

Los análisis moleculares han permitido conocer mejor la patogenia de la endometriosis. Los implantes endometriósicos muestran ciertas diferencias respecto al endometrio de mujeres sin endometriosis (fig. 22-22). Son las siguientes:

- *Liberación de factores proinflamatorios y otros,* incluidos PGE2, IL-1β, TNF-α, IL-6, IL-8, NGF, VEGF, MCP-1, MMP y TIMP.
- *Mayor producción de estrógenos por parte de las células estromales endometriósicas,* debida, en gran medida, a altas concentraciones de una enzima esteroidógena clave, la aromatasa, ausente en el estroma endometrial normal. Los estrógenos potencian la supervivencia y persistencia del tejido endometriósico y los inhibidores de la aromatasa resultan útiles en el tratamiento de la endometriosis. La capacidad de la prostaglandina E_2 de estimular la síntesis local de estrógenos constituye un nexo plausible entre la inflamación y la producción de estrógenos.

  La expresión de estos factores contribuye a la supervivencia del tejido endometrial ectópico, al promover la invasión y el establecimiento de redes neurovasculares y reducir la limpieza por parte del sistema inmunitario. Además, se han descrito alteraciones epigenéticas que aumentan la capacidad de respuesta a los estrógenos y reducen la respuesta a la progesterona, y alteraciones que promueven la proliferación y supervivencia endometrial. Estas anomalías no solo están presentes en el tejido endometriósico ectópico, sino también, aunque en menor grado, en el endometrio uterino de las pacientes con endometriosis, lo que indica la presencia de un defecto fundamental en el endometrio.
- Se ha observado una asociación entre endometriosis y cáncer de ovario de tipo endometrioide y de células claras (se comenta más adelante) en varios estudios epidemiológicos, con un incremento cercano al triple en mujeres con endometriosis. Estudios moleculares más recientes han demostrado mutaciones en genes concretos *(PTEN* y *ARID1A)* compartidas por los quistes endometriósicos, endometriosis atípica (v. más adelante) y carcinomas asociados. Estos estudios apuntan a un origen común del tejido endometriósico anómalo y los cánceres de ovario en algunos casos, como se describe a continuación.

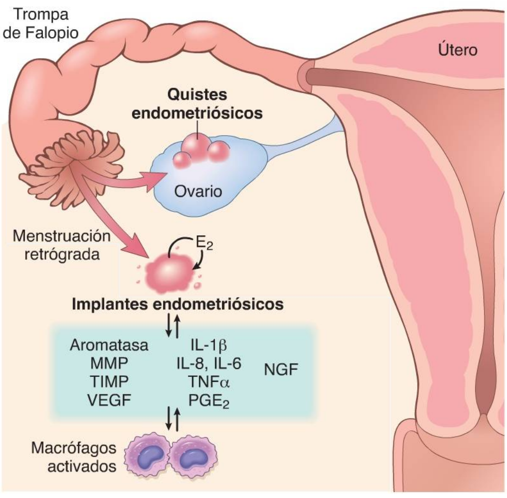


Figura 22-22 Patogenia de la endometriosis. Factores expresados en los implantes endometriósicos, el endometrio eutópico y los macrófagos activados que participan en el establecimiento y mantenimiento de los implantes endometriósicos.

MORFOLOGÍA

Las lesiones endometriósicas sangran periódicamente en respuesta a la estimulación hormonal extrínseca cíclica (ovario) e intrínseca. Este sangrado produce nódulos de color de rojo azulado a amarillo marrón en las superficies mucosas y/o serosas (o inmediatamente por debajo de estas) de las zonas afectadas. Cuando las lesiones son extensas, la hemorragia organizada causa grandes adherencias fibrosas entre trompas, ovarios y otras estructuras, y oblitera el fondo de saco de Douglas. Los ovarios pueden quedar muy distorsionados por grandes masas quísticas (3-5 cm de diámetro) llenas de un líquido marrón procedente de hemorragias previas; suelen llamarse clínicamente **quistes de chocolate** o **endometriomas.** Las formas agresivas de endometriosis invaden tejidos y causan fibrosis y, posteriormente, adherencias.

El diagnóstico histológico de endometriosis suele ser sencillo, pero puede resultar difícil en casos de larga evolución, en los que el tejido endometrial queda oculto por la fibrosis secundaria. El diagnóstico se establece directamente si están presentes a la vez glándulas y estroma endometrial (v. fig. 22-21*B*), con o sin hemosiderina. En unos pocos casos solo se identifica estroma. Cuando únicamente hay glándulas, se deben considerar otros diagnósticos con distintas consecuencias clínicas, como la endosalpingiosis.

La **endometriosis atípica,** el probable precursor del carcinoma ovárico relacionado con la endometriosis, tiene dos imágenes morfológicas. Una consiste en atipia citológica del epitelio que reviste el quiste endometriósico sin cambios importantes en la arquitectura. La segunda está dominada por agrupamiento glandular debido a proliferación epitelial excesiva, a menudo asociado con atipia citológica, que produce una imagen similar a la hiperplasia endometrial atípica compleja (se comenta más adelante).

Características clínicas. Los signos y síntomas clínicos suelen incluir dismenorrea intensa, dispareunia (coito doloroso) y dolor pélvico debido a hemorragias intrapélvicas y adherencias periuterinas. El dolor con la defecación aparece si está afectada la pared rectal y la disuria se debe a la afectación de la serosa vesical. Las irregularidades menstruales son frecuentes y la infertilidad es el motivo de consulta en el 30-40% de las mujeres. Además, aunque es infrecuente, pueden desarrollarse neoplasias malignas, indicativas de que la endometriosis contiene epitelio «en riesgo».

Un trastorno relacionado, la *adenomiosis,* se define como la presencia de tejido endometrial en la pared del útero (miometrio). La adenomiosis permanece en continuidad con el endometrio, presumiblemente representando el crecimiento descendente del tejido endometrial hasta los fascículos de músculo liso del endometrio y entre ellos. Aparece adenomiosis en el 20% de los úteros. Al examen microscópico se observan nidos irregulares de estroma endometrial, con o sin glándulas, dispuestos dentro del endometrio y separados de la capa basal por 2-3 mm como mínimo. Al igual que la endometriosis, los síntomas clínicos de adenomiosis incluyen menometrorragia (menstruaciones irregulares y copiosas), dismenorrea de tipo cólico, dispareunia y dolor pélvico, especialmente durante el período premenstrual. Puede coexistir con la endometriosis.

CONCEPTOS CLAVE

Endometriosis

- La endometriosis se define como glándulas y estroma endometrial fuera del útero. El tejido endometrial «ectópico» puede sufrir hemorragias cíclicas.
- Las zonas más frecuentes de endometriosis están dentro de la cavidad abdominal, pero, en ocasiones, se encuentra en áreas alejadas.
- Se han propuesto varias teorías (regurgitación, metaplasia, metástasis y origen en células madre) para explicar la distribución de la endometriosis.
- A menudo provoca dismenorrea, dolor pélvico e infertilidad.
- La endometriosis puede ser un precursor de carcinomas (carcinoma de células claras y endometrioide).

Pólipos endometriales

Los pólipos endometriales son masas exofíticas de tamaño variable que se proyectan a la cavidad endometrial. Pueden ser únicos o múltiples, y por lo general son sésiles, miden de 0,5 a 3 cm de diámetro, aunque en ocasiones alcanzan un gran tamaño, y tienen pedículo. No causan síntomas o bien provocan hemorragias anómalas (intramenstruales, menometrorragia o posmenopáusicas) si se ulceran o necrosan.

Los estudios citogenéticos indican que las células estromales de los pólipos endometriales contienen ciertos reordenamientos cromosómicos similares a los encontrados en otros tumores mesenquimatosos benignos. Estos hallazgos indican que el estroma del pólipo es neoplásico y que las glándulas asociadas son reactivas, simples «invitados». Las glándulas de los pólipos pueden ser hiperplásicas o atróficas y en ocasiones muestran cambios secretores (pólipos funcionales). Es posible que los pólipos se vuelvan hiperplásicos en las pacientes con una hiperplasia endometrial generalizada, y responden a los estrógenos, pero muy poco o nada a la progesterona (v. fig. 22-20*C*). Se han observado pólipos endometriales asociados a la administración de tamoxifeno, usado a menudo en el tratamiento del cáncer de mama debido a su actividad antiestrogénica en la mama. Sin embargo, el tamoxifeno ejerce un débil efecto proestrogénico en el endometrio. Los pólipos atróficos, que aparecen principalmente en mujeres posmenopáusicas, probablemente representen restos atróficos de pólipos previamente hiperplásicos. Rara vez se desarrollan adenocarcinomas en los pólipos endometriales.

Hiperplasia endometrial

La hiperplasia endometrial es una causa importante de hemorragia anómala y un precursor habitual del tipo más frecuente de carcinoma endometrial. Se define como proliferación aumentada de las glándulas endometriales respecto al estroma, resultante en una mayor relación glándulas/estroma, comparado con el endometrio proliferativo normal. Los estudios clínico-patológicos y epidemiológicos han respaldado el potencial maligno de la hiperplasia endometrial y el concepto de que las lesiones glandulares proliferativas se disponen a lo largo de un espectro que, en algunos casos, culmina en carcinoma. Los estudios moleculares han confirmado esta relación, porque la hiperplasia endometrial y el carcinoma comparten alteraciones genéticas específicas adquiridas en genes relacionados con la oncogenia (descritas más adelante).

La hiperplasia endometrial se asocia a una *estimulación estrogénica prolongada del endometrio,* que puede deberse a anovulación, aumento de la producción de estrógenos en fuentes endógenas o administración de estrógenos exógenos. Las situaciones asociadas son:

- Obesidad (conversión periférica de andrógenos en estrógenos).
- Menopausia.
- Síndrome del ovario poliquístico.
- Tumor de células granulosas funcionante de ovario.
- Función cortical ovárica excesiva (hiperplasia estromal cortical).
- Administración prolongada de compuestos estrogénicos (tratamiento sustitutivo con estrógenos).

Estas son las mismas influencias que se han propuesto como relevantes en la patogenia de algunos carcinomas endometriales, descritos en próximos apartados.

La inactivación del gen supresor de tumores *PTEN* es una alteración genética común a la hiperplasia endometrial y a los carcinomas de endometrio. Como se describió en el capítulo 7, el *PTEN* codifica una fosfatasa lipídica que es un regulador negativo importante de la vía reguladora del crecimiento fosfatidilinositol 3 cinasa (PI3K)/AKT. Cuando la función de PTEN se pierde, la vía PI3K/AKT se vuelve hiperactiva. Se encuentran mutaciones de *PTEN* en más del 20% de las hiperplasias, con y sin atipia, y en el 30-80% de los carcinomas endometriales, lo que indica que las alteraciones del *PTEN* se producen en una fase precoz de la oncogenia endometrial (aunque no son predictivas de progresión de hiperplasia a carcinoma). Hay que destacar que las pacientes con síndrome de Cowden, causado por mutaciones de *PTEN* en la línea germinal, tienen una incidencia elevada de carcinoma de endometrio y algunos otros tumores, especialmente cáncer de mama. Al igual que sucede con muchos otros supresores de tumores, no está del todo claro por qué la pérdida de *PTEN* (expresado en muchos tejidos) se asocia tanto con ciertos tumores. No obstante, resulta interesante mencionar que las señales PI3K/AKT aumentan la capacidad del receptor estrogénico de poner en marcha la expresión de sus genes diana. Así pues, la pérdida de función de PTEN podría estimular la expresión génica dependiente de estrógenos, provocando el crecimiento excesivo de aquellos tipos celulares cuyas señales tróficas son los estrógenos, por ejemplo, endometrio y células epiteliales mamarias.

La clasificación de la hiperplasia endometrial ha cambiado varias veces a lo largo de los años para adaptarla a los nuevos conocimientos sobre el trastorno. En el pasado reciente, el sistema más usado dividía la hiperplasia endometrial en cuatro grupos: hiperplasia simple sin atipia; hiperplasia compleja sin atipia; hiperplasia atípica simple; e hiperplasia atípica compleja. Sin embargo, la clasificación más actual de la Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda reagrupar las cuatro categorías en dos principales: hiperplasia no atípica e hiperplasia atípica (también denominada *neoplasia intraepitelial endometrial*), que difieren en cuanto al aspecto y a su tendencia a progresar a carcinoma.

MORFOLOGÍA

La **hiperplasia no atípica** presenta un gran número de imágenes, pero la característica fundamental en un incremento de la relación glándulas/estroma. Las glándulas muestran variación en cuanto al tamaño y la forma, y en ocasiones están dilatadas (fig. 22-23*A*). Aunque focalmente puede haber glándulas adosadas entre sí, por lo general se conserva cierta cantidad de estroma interpuesto (fig. 22-23*B*). Estas lesiones reflejan la respuesta endometrial a la estimulación estrogénica persistente, y rara vez progresan a adenocarcinoma (cerca del 1-3%). La hiperplasia no atípica evoluciona, en ocasiones, a atrofia quística cuando deja de haber estrógenos.

La **hiperplasia atípica (neoplasia intraepitelial endometrial)** está compuesta por patrones complejos de glándulas proliferantes con atipia nuclear. Las glándulas suelen estar adosadas y a menudo tienen perfiles complejos por la presencia de estructuras ramificadas. Las células individuales son redondeadas y pierden la orientación perpendicular normal respecto de la membrana basal. Además, los núcleos contienen cromatina abierta (vesiculosa) y nucléolos prominentes. Las características de la hiperplasia atípica se solapan enormemente con las del adenocarcinoma endometrial bien diferenciado (detallado más adelante), y en ocasiones no es posible distinguirla con precisión de cáncer sin una histerectomía (figs. 22-23*C* y *D*). De hecho, en cerca del 23-48% de las mujeres con diagnóstico de hiperplasia atípica se encuentra un carcinoma al realizar la histerectomía.

Una fracción de las hiperplasias endometriales no se clasifica tan fácilmente, incluidas lesiones complejas sin atipia celular (infrecuentes) y otras con diferenciación celular alterada, como metaplasia escamosa, de células ciliadas, eosinófila y mucinosa. El epitelio metaplásico es benigno y el diagnóstico de hiperplasia se basa en el aspecto de las áreas no metaplásicas.

En la actualidad, la hiperplasia atípica se trata mediante histerectomía o, en mujeres jóvenes que desean tener hijos, un ciclo de progestágenos y seguimiento estrecho. Es frecuente que, con suerte después de una gestación viable, la ausencia de regresión motive la extirpación del útero.

CONCEPTOS CLAVE

Hiperplasia endometrial

- La hiperplasia endometrial se define como el aumento del número de glándulas respecto al estroma, observado en forma de agrupamientos glandulares, a menudo con formas anómalas.
- Con más frecuencia está causada por una estimulación estrogénica sin oposición, y es una causa importante de metrorragias anómalas.
- Se divide en hiperplasia no atípica y atípica según la atipia nuclear. La hiperplasia atípica se asocia a un riesgo mayor de carcinoma de endometrio.
- El gen supresor de tumores *PTEN* está mutado en cerca del 20% de las hiperplasias endometriales.

Tumores malignos del endometrio

Carcinoma de endometrio

El carcinoma de endometrio es el cáncer invasivo más frecuente del aparato genital femenino. Representa el 7% de todos los cánceres invasivos en las mujeres, excluyendo el cáncer de piel. Antaño, el carcinoma endometrial era mucho menos frecuente que el cáncer de cuello uterino, pero la detección precoz y erradicación de las lesiones precursoras del carcinoma cervical, junto con un aumento de los carcinomas de endometrio en mujeres de menor edad, han invertido esta proporción. En EE. UU., la previsión para 2012 fue de 47.130 nuevos cánceres de endometrio y 8.010 fallecimientos por esta causa. En todo el mundo se producen anualmente unos 280.000 casos nuevos de cáncer endometrio.

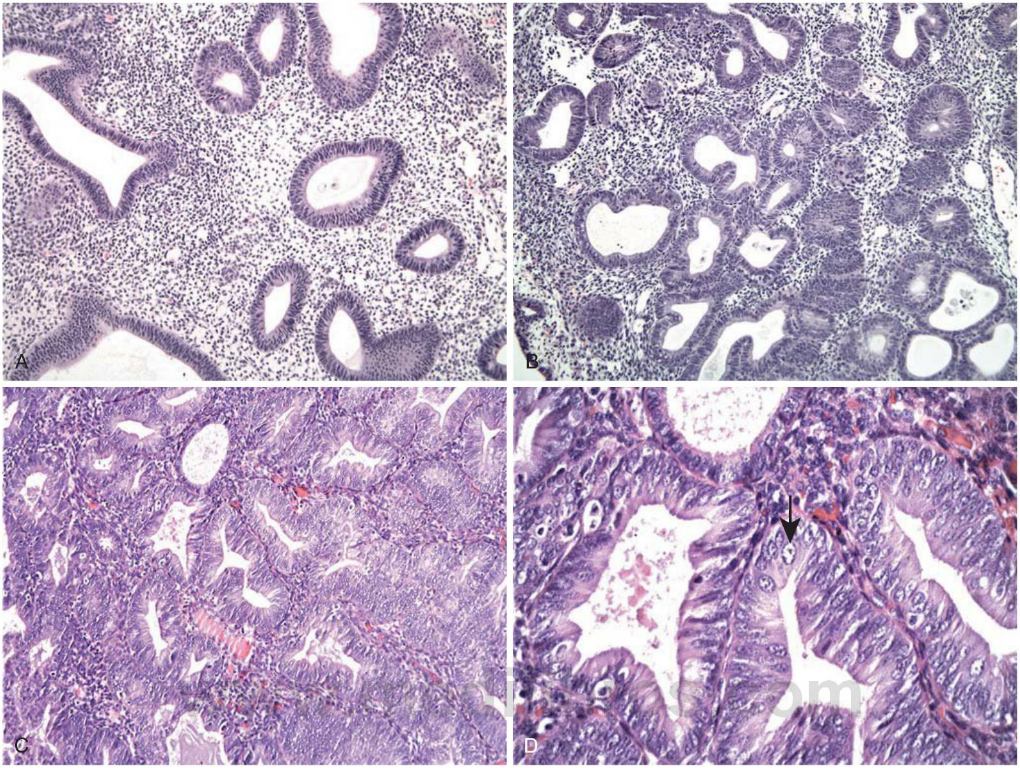


Figura 22-23 Hiperplasia endometrial. **A.** Hiperplasia sin atipia. Obsérvense las anomalías de la arquitectura, como ligero agrupamiento glandular y dilatación quística de las glándulas. **B.** Hiperplasia sin atipia que muestra un mayor agrupamiento glandular con áreas de glándulas adosadas y características citológicas similares a las del endometrio proliferativo. **C.** Hiperplasia atípica con un mayor agrupamiento glandular y características citológicas anómalas. **D.** Imagen a gran aumento de una hiperplasia atípica que muestra núcleos redondeados y vesiculosos con nucléolos prominentes *(flecha)*.

Patogenia. Los estudios clínico-patológicos y los análisis moleculares respaldan la clasificación del carcinoma endometrial en dos grandes categorías, denominadas de tipos I y II (resumidas en la tabla 22-4). Por su patogenia diferente, se describen por separado.

Carcinoma de tipo I (endometrial). Es el tipo más frecuente y representa aproximadamente el 80% de los casos. La mayoría son lesiones bien diferenciadas y recuerdan a las glándulas endometriales proliferativas y, por este motivo, se llaman *carcinomas endometrioides.* Como mencionamos previamente, es característico que aparezca sobre una hiperplasia endometrial y, al igual que esta, se asocia a: 1) obesidad; 2) diabetes (se encuentra tolerancia anómala a la glucosa en más del 60%); 3) hipertensión; 4) infertilidad, y 5) estimulación estrogénica sin oposición.

Del mismo modo que otros cánceres, el desarrollo del carcinoma endometrial supone la adquisición escalonada de varias alteraciones genéticas en genes supresores de tumores y oncogenes. En las piezas de histerectomía que contienen hiperplasia atípica y carcinoma, se han identificaciones mutaciones idénticas del *PTEN* en ambos componentes, lo que respalda la idea de que la hiperplasia atípica es un precursor del carcinoma y las mutaciones de *PTEN* se producen antes del desarrollo de un carcinoma aparente (fig. 22-24*A*).

La secuenciación de los genomas de carcinomas endometrioides de tipo I ha demostrado que las mutaciones más frecuentes aumentan la señalización en la vía PI3K/AKT, que es la marca distintiva de este tipo tumoral específico. Como mencionamos previamente, las señales PI3K/AKT aumentan de alguna manera la expresión de genes diana dependientes de los receptores de estrógenos en las células endometriales. Los carcinomas de endometrio de tipo I son bastante peculiares, porque un tumor individual puede contener múltiples mutaciones que incrementan las señales PI3K/AKT, lo que indica que el desarrollo y la progresión del tumor se estimulan por incrementos sucesivos en la fuerza de la señal. Las mutaciones que afectan a la vía PI3K/AKT en los carcinomas endometriales son las siguientes:

- Se han identificado mutaciones en el gen supresor de tumores *PTEN* en el 30-80% de los carcinomas endometrioides.
- El *PIK3CA,* un oncogén que codifica la subunidad catalítica de PI3K, muestra mutaciones activadoras en cerca del 40%

Tabla 22-4 Características del carcinoma endometrial de tipos I y II

Características	Tipo I	Tipo II
Edad	55-65 años	65-75 años
Trasfondo clínico	Estrógenos sin oposición Obesidad Hipertensión Diabetes	Atrofia Hábito delgado
Morfología	Endometrioide	Seroso Células claras Tumor mülleriano mixto
Precursor	Hiperplasia	Carcinoma intraepitelial endometrial seroso
Genes mutados/ anomalías genéticas	*PTEN* *ARID1A* (regulador de la cromatina) *PIK3CA* (PI3K) *KRAS* *FGF2* (factor de crecimiento) IMS *CTNNB1* (señalización Wnt) *TP53*	*TP53* Aneuploidía *PIK3CA* (PI3K) *FBXW7* (regulador de MYC, ciclina E) *CHD4* (regulador de la cromatina) *PPP2R1A* (PP2A)
Comportamiento	Crecimiento lento Se disemina a través de los linfáticos	Agresivo Diseminación intraperitoneal y linfática

CTNNB1, gen de la β-catenina; IMS, inestabilidad de microsatélites.

de los carcinomas endometrioides. Las mutaciones de *PIK-3CA* casi nunca se producen en las hiperplasias atípicas, apuntando a que las mutaciones de este oncogén participan en la invasión.

- En cerca del 25% de los casos se encuentran mutaciones que activan *KRAS*, que también estimula las señales PI3K/AKT.
- Las mutaciones con pérdida de función de *ARID1A*, regulador de la estructura de la cromatina, aparecen en aproximadamente un tercio de los tumores. Hay que destacar que este gen también presenta a menudo mutaciones en los carcinomas endometrioides y de células claras del ovario, tumores que tienen su origen en la endometriosis. Aunque los mecanismos aún no están claros, la pérdida de función de ARID1A también potencia la señalización de PI3K/AKT.

El 20% de los tumores esporádicos muestran defectos en los *genes de reparación de errores de replicación del ADN*, especialmente prevalentes en los carcinomas endometriales que aparecen en mujeres de familias con carcinoma colorrectal hereditario no poliposo (CCRHNP; descrito en el capítulo 17). Este defecto causa un fenotipo mutante, que provoca una acumulación de mutaciones que por azar pueden alterar la función de genes oncógenos y, por tanto, impulsar el desarrollo de tumores. En los carcinomas endometrioides esporádicos, la ausencia de expresión de los genes de reparación de errores de replicación del ADN está causada habitualmente por silenciamiento epigenético (a través de la hipermetilación del promotor). Por último, las mutaciones con pérdida de función de

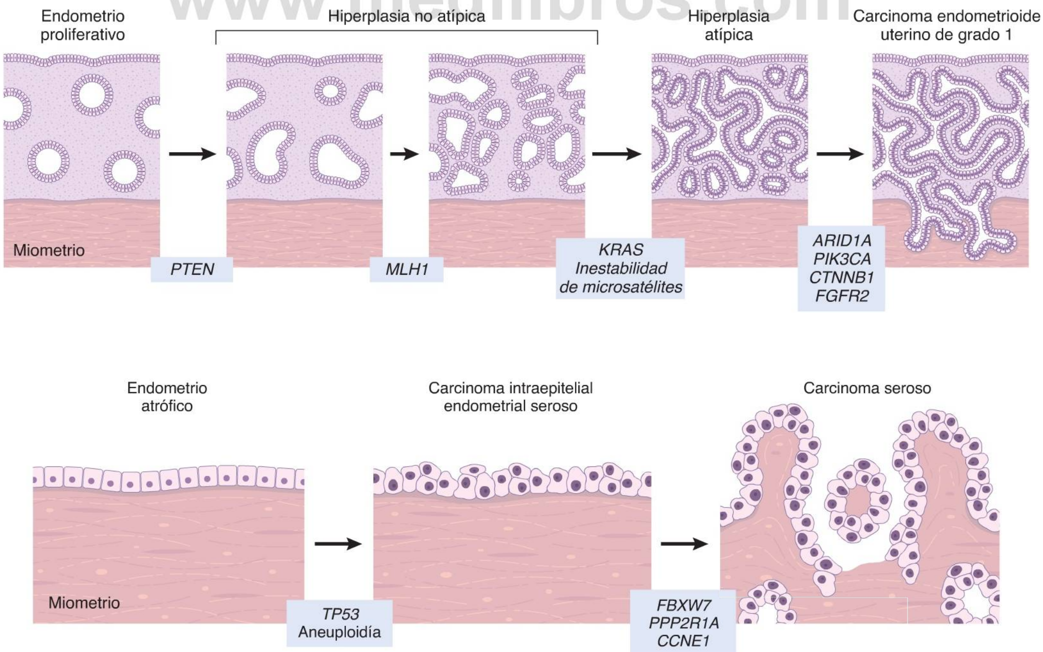


Figura 22-24 **A.** Representación esquemática del desarrollo de un carcinoma endometrial de tipo I que surge en un trasfondo de hiperplasia. **B.** Diagrama del desarrollo de un carcinoma endometrial de tipo II. Se ilustran las alteraciones genéticas moleculares en el momento en que es más probable que se produzcan durante la progresión de la enfermedad. *CCNE1*, gen de la ciclina E; *CTNNB1*, gen de la β-catenina; *PPP2R1A*, gen de PP2A.

TP53 se describen aproximadamente en el 50% de los carcinomas mal diferenciados. Como estas mutaciones faltan en los carcinomas endometrioides bien diferenciados, se cree que son procesos tardíos implicados en la progresión del tumor.

MORFOLOGÍA

El **carcinoma endometrioide** puede adoptar la forma de tumor polipoideo localizado o de una neoplasia que infiltra difusamente el revestimiento endometrial (v. fig. 22-25*A*). La diseminación suele producirse por invasión miometrial, seguida de extensión directa a órganos y estructuras adyacentes. La invasión de los ligamentos anchos puede originar una masa palpable. En último término se disemina a los ganglios linfáticos regionales y, en los estadios finales, el tumor puede causar metástasis en los pulmones hígado, hueso y otros órganos.

Los adenocarcinomas endometrioides muestran patrones de crecimiento glandular parecidos al epitelio endometrial normal. Hay tres grados de malignidad histológicos: **bien diferenciado** (grado 1) (v. fig. 22-25*B*), compuesto casi en su totalidad por glándulas bien formadas; **moderadamente diferenciado** (grado 2) (v. fig. 22-25*C*), con glándulas bien formadas mezcladas con áreas consistentes en láminas sólidas de células, que por definición suman como máximo el 50% del tumor; y **mal diferenciado** (grado 3) (v. fig. 22-25*D*), caracterizado por un patrón sólido que representa más del 50% de la lesión. Los tumores bien diferenciados se distinguen de la hiperplasia por la ausencia de estroma interpuesto.

Hasta el 20% de los carcinomas endometrioides contienen focos de diferenciación escamosa. Los elementos escamosos pueden tener un aspecto histológico benigno cuando se asocian a adenocarcinomas bien diferenciados. Con menos frecuencia, algunos carcinomas endometrioides moderadamente o mal diferenciados contienen elementos escamosos que parecen ser claramente malignos. Los sistemas de clasificación actuales fijan el grado de malignidad de los carcinomas según su diferenciación glandular exclusivamente, ignorando las áreas sólidas de diferenciación escamosa.

La estadificación anatomopatológica de los adenocarcinomas endometriales de tipos I y II y los tumores müllerianos mixtos malignos (descritos más adelante) es la siguiente:

Estadio I: el carcinoma está limitado al propio cuerpo del útero.

Estadio II: el carcinoma afecta al cuerpo y al cuello uterinos.

Estadio III: el carcinoma se extiende fuera del útero, pero no sobrepasa la pelvis verdadera.

Estadio IV: el carcinoma se extiende fuera de la pelvis verdadera o afecta a la mucosa de la vejiga o del recto.

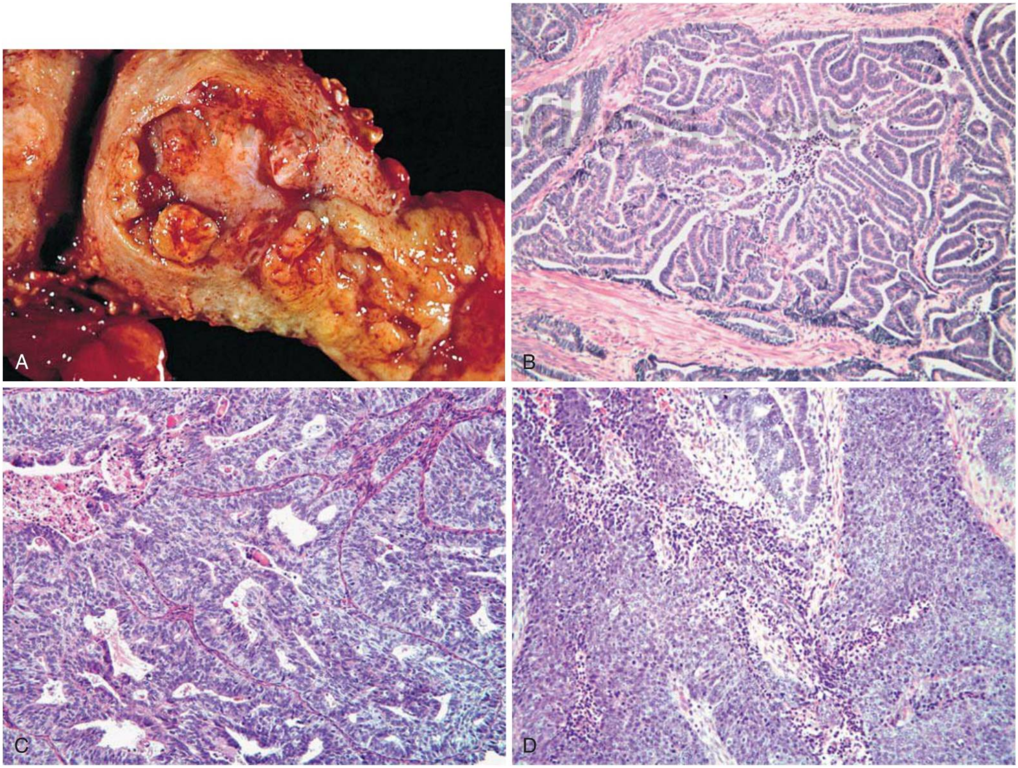


Figura 22-25 Carcinoma endometrial de tipo I. **A.** Adenocarcinoma endometrial en forma de masa fungosa en el fondo uterino. **B.** Adenocarcinoma endometrioide bien diferenciado (grado 1) con arquitectura glandular mantenida pero sin estroma interpuesto. **C.** Adenocarcinoma endometrioide moderadamente diferenciado (grado 2) con arquitectura glandular mezclada con áreas sólidas. **D.** Adenocarcinoma endometrioide mal diferenciado (grado 3) con patrón sólido predominante.

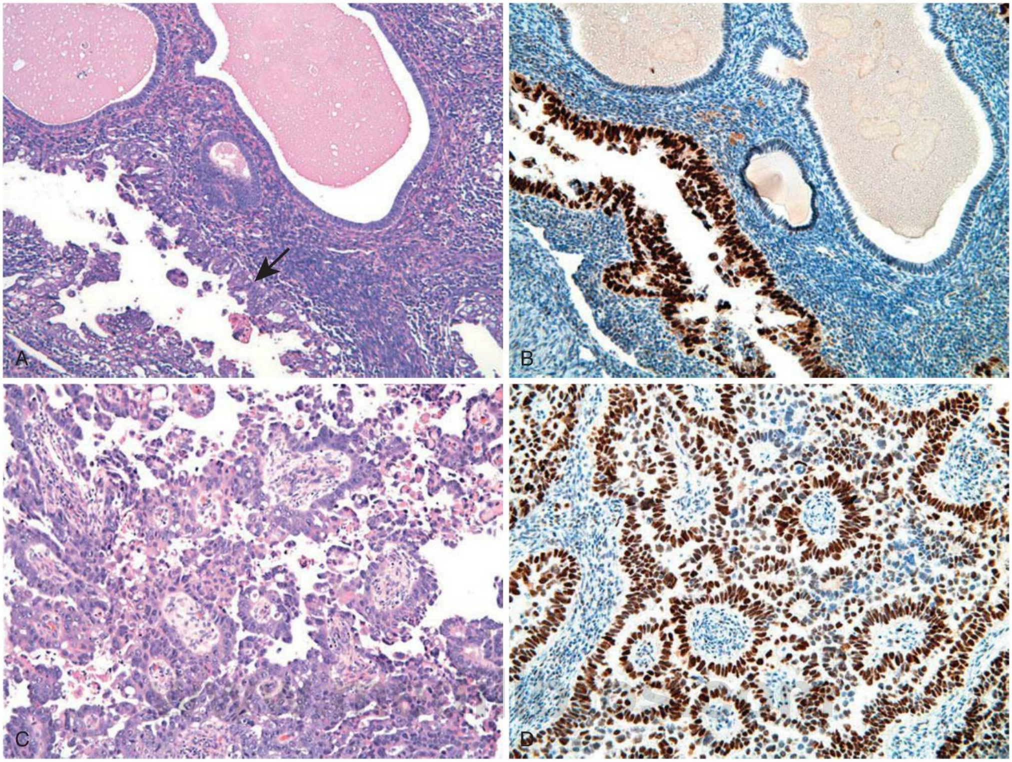


Figura 22-26 Carcinoma endometrial de tipo II. **A.** Carcinoma intraepitelial endometrial, precursor del carcinoma seroso, que muestra células malignas *(flecha)* con características morfológicas idénticas a las del carcinoma seroso revistiendo las superficies de las glándulas endometriales sin invasión estromal patente. **B.** Expresión intensa y difusa de p53 puesta de manifiesto mediante inmunohistoquímica en un carcinoma intraepitelial endometrial. **C.** Carcinoma seroso del endometrio con patrón de crecimiento papilar compuesto por células malignas con atipia citológica marcada: relación núcleo/citoplasma elevada, mitosis atípicas e hipercromasia. **D.** Al igual que en la lesión anterior, hay acumulación de proteína p53 en los núcleos.

Carcinoma de tipo II (seroso). Estos suelen producirse en mujeres unos 10 años mayores que las afectadas por los carcinomas de tipo I y, a diferencia de estos últimos, por lo general aparecen sobre una base de *atrofia endometrial* (fig. 22-24*B*). Los tumores de tipo II son, por definición, tumores mal diferenciados (grado 3) y representan aproximadamente el 15% de los casos de adenocarcinoma endometrial. El subtipo más frecuente es el *carcinoma seroso,* así llamado por sus características morfológicas y biológicas superponibles a las del carcinoma seroso de ovario. Esta categoría también incluye otros subtipos histológicos menos frecuentes (carcinoma de células claras y tumor mülleriano mixto maligno).

Hay mutaciones del gen supresor de tumores *TP53* en al menos el 90% de los carcinomas endometriales serosos. La mayoría son mutaciones sin sentido que determinan la acumulación de la proteína alterada (figs. 22-26*B* y *D*). El precursor del carcinoma seroso, el carcinoma intraepitelial endometrial seroso, está compuesto por células idénticas a las del carcinoma seroso, pero no determina una invasión estromal identificable. Las mutaciones del *TP53* también se encuentran en cerca del 75% de los carcinomas intraepiteliales endometriales, lo que indica que esta mutación se produce precozmente en la evolución del carcinoma endometrial seroso. Así pues, el carcinoma seroso comienza presumiblemente como una neoplasia epitelial superficial que se extiende a las estructuras glandulares adyacentes y después invade el estroma endometrial. Su pronóstico, generalmente peor, es presuntamente la consecuencia de su tendencia a desprenderse, desplazarse por las trompas de Falopio e implantarse en las superficies peritoneales, como sus homólogos ováricos. A menudo ya se ha diseminado fuera del útero en el momento del diagnóstico. Estudios recientes de exoma completo han detectado mutaciones en otros genes, incluidos los que codifican PI3K y PP2A (fosfatasa supresora de tumores, que es la diana de ciertas oncoproteínas víricas), en un número significativo de carcinomas serosos. Las mutaciones de los genes que codifican estas dos proteínas también se encuentran en los carcinomas intraepiteliales endometriales serosos, lo que indica que (al igual que las mutaciones de *TP53*) estas aparecen precozmente en el desarrollo de este tipo agresivo de carcinoma endometrial.

MORFOLOGÍA

Por lo general, los carcinomas serosos aparecen en úteros atróficos pequeños, y a menudo son grandes tumores voluminosos o invaden profundamente el miometrio. La lesión precursora, el **carcinoma**

intraepitelial endometrial seroso, está constituida por células malignas idénticas a las del carcinoma seroso que están confinadas a las superficies epiteliales (figs. 22-26*A* y *B*). Las lesiones invasivas pueden tener un patrón de crecimiento papilar compuesto por células con atipia citológica marcada, que incluye un aumento de la relación núcleo/citoplasma, imágenes mitóticas atípicas, hipercromasia y nucléolos prominentes (figs. 22-26*C* y *D*). No obstante, también es posible que presenten un patrón de crecimiento predominantemente glandular; en estos casos se diferencian del carcinoma endometrioide por la atipia citológica marcada. Todos los tumores de esta categoría se clasifican como grado 3, independientemente del patrón histológico. El carcinoma seroso, a pesar de una afectación endometrial relativamente superficial, puede asociarse a una enfermedad peritoneal extensa, lo que apunta a su diseminación por otras vías (es decir, tubárica o linfática) distintas de la invasión directa.

Características clínicas. El carcinoma de endometrio es infrecuente en mujeres menores de 40 años; la incidencia máxima se describe en mujeres posmenopáusicas de 55 a 65 años. Actualmente no existen pruebas de detección sistemática para el carcinoma de endometrio. Aunque puede ser asintomático durante un tiempo, suele producir hemorragias irregulares o posmenopáusicas con leucorrea excesiva. Por suerte, la hemorragia posmenopáusica suele conducir a su detección precoz, y en la mayoría de las pacientes se consigue la curación. El útero puede no estar aumentado de tamaño en los estadios precoces. El diagnóstico de cáncer de endometrio debe establecerse por examen histológico del tejido obtenido mediante biopsia o legrado.

Como sería de esperar, el pronóstico depende, en gran medida, del estadio clínico al diagnóstico, así como del grado de malignidad histológico y el subtipo. En EE. UU., la mayoría de los tumores (cerca del 80%) son carcinomas endometrioides bien o moderadamente diferenciados en estadio I. La cirugía, sola o combinada con radioterapia, logra una supervivencia a los 5 años cercana al 90% en el carcinoma de estadio I (grado 1 o 2). Esta tasa desciende a aproximadamente el 75% para los tumores de grado 3/estadio I y al 50% o menos en los carcinomas de endometrio de estadios II y III.

Como se ha señalado, el carcinoma seroso tiene tendencia a la diseminación extrauterina (linfática o transtubárica), incluso cuando está aparentemente limitado al endometrio o su epitelio superficial. Por motivos desconocidos, el carcinoma seroso es más frecuente en mujeres de origen afroamericano, una diferencia que explica que la mortalidad sea doble en mujeres afroamericanas, comparadas con las de raza blanca. Globalmente, la supervivencia a los 5 años de mujeres con carcinoma seroso es del 18-27%, y la tasa de recidiva alcanza el 80% incluso cuando está limitado al útero. A menudo se usa radioterapia complementaria para reducir las recidivas locales, y se administra quimioterapia si el carcinoma endometrioide se ha extendido fuera del útero. No obstante, por la agresividad del carcinoma seroso, las mujeres pueden recibir quimioterapia incluso en ausencia de extensión extrauterina detectable. Se están evaluando los inhibidores de la vía PI3K/AKT en estudios clínicos, y la continua identificación de dianas biológicas probablemente aumentará la lista de tratamientos dirigidos en el futuro.

Tumores müllerianos mixtos malignos

Los tumores müllerianos mixtos malignos (TMMM), también llamados *carcinosarcomas*, son adenocarcinomas endometriales con un componente mesenquimatoso maligno. El componente mesenquimatoso puede adoptar varias formas. Algunos contienen células tumorales que recuerdan elementos mesenquimatosos uterinos (sarcoma estromal, leiomiosarcoma), mientras que otros presentan tipos celulares malignos heterólogos (rabdomiosarcoma, condrosarcoma). Los componentes epiteliales y estromales parecen derivarse de la misma célula original, concepto respaldado por estudios moleculares que muestran la presencia de mutaciones comunes. Los estudios clínico-patológicos y moleculares indican que la inmensa mayoría de estos tumores son carcinomas con diferenciación sarcomatosa. Las mutaciones presentes en los TMMM suelen afectar a los mismos genes mutados en el carcinoma endometrial, como *PTEN*, *TP53* y *PIK3CA*, mientras que no se describen las alteraciones encontradas típicamente en los sarcomas. En el momento actual desconocemos los mecanismos subyacentes a la transformación sarcomatosa, pero parece probable cierta anomalía de la regulación epigenética.

MORFOLOGÍA

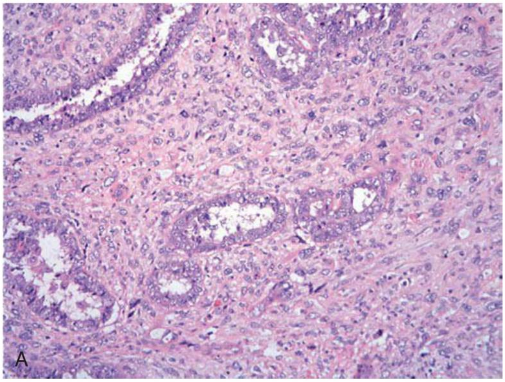
Los TMMM son con frecuencia voluminosos y polipoideos, y pueden protruir a través del orificio cervical. En el examen histológico, los tumores suelen estar compuestos por un adenocarcinoma (endometrioide, seroso o de células claras) mezclado con el elemento mesenquimatoso maligno (sarcomatoso; fig. 22-27*A*); en otras ocasiones, el tumor contiene dos componentes, epitelial y mesenquimatoso, definidos e independientes. Los componentes sarcomatosos también remedan a veces tejidos extrauterinos (p. ej., músculo estriado, cartílago, tejido adiposo y hueso). Por lo general, las metástasis solo contienen componentes epiteliales (fig. 22-27*B*).

Los TMMM aparecen en mujeres posmenopáusicas y se manifiestan por hemorragia. El pronóstico depende básicamente de la profundidad de la invasión y el estadio. El único factor pronóstico extra conocido es la diferenciación del componente mesenquimatoso; las pacientes cuyos tumores tienen componentes mesenquimatosos heterólogos presentan un peor pronóstico que aquellas cuyos tumores carecen de estos. La supervivencia global a los 5 años es del 25-30% para las mujeres con enfermedad en estadio avanzado.

CONCEPTOS CLAVE

Carcinoma de endometrio

- El carcinoma de endometrio es la neoplasia maligna más frecuente del aparato genital femenino.
- Hay dos tipos principales de carcinoma endometrial: los tipos I y II. Los tumores de tipo I son de bajo grado y habitualmente de crecimiento lento; los tumores de tipo II son de alto grado, agresivos, y tienen mal pronóstico.
- El carcinoma endometrioide (tipo I) está precedido a menudo por una hiperplasia atípica y suele tener mutaciones en los genes *PTEN, PIK3CA, KRAS* y *ARID1A.*
- El carcinoma seroso (tipo II) se asocia a un carcinoma intraepitelial endometrial seroso y las mutaciones más frecuentes afectan a *TP53.* Las mutaciones de *TP53* también se encuentran en las lesiones precursoras.
- El estadio sigue siendo el factor más importante para el pronóstico; los tumores serosos se presentan con mucha más



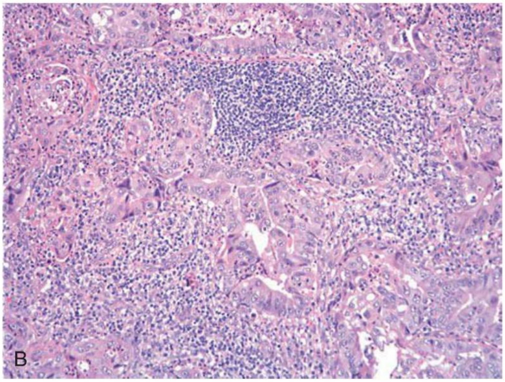


Figura 22-27 Tumor mülleriano mixto maligno (TMMM). **A.** Microfotografía que muestra ambos componentes malignos, epitelial y mesenquimatoso. **B.** Metástasis en ganglio linfático de un TMMM que solo contiene el componente epitelial, como suele suceder.

frecuencia en estadios avanzados y su pronóstico es claramente peor.

- Los tumores müllerianos mixtos malignos (TMMM) son carcinosarcomas que se parecen genéticamente al carcinoma endometrial y tienen mal pronóstico con los tratamientos actuales.

Tumores del estroma endometrial

Estos tumores relativamente poco frecuentes representan menos del 5% de los cánceres endometriales y comprenden neoplasias estromales mezcladas con glándulas benignas (adenosarcomas) y neoplasias estromales puras.

Adenosarcomas

Los adenosarcomas se presentan con más frecuencia en forma de grandes masas polipoideas endometriales de base ancha que pueden extenderse a través del orificio cervical. El diagnóstico se basa en la presencia de estroma de aspecto maligno, que coexiste con glándulas endometriales benignas, pero de formas anómalas. Estos tumores predominan en mujeres entre la cuarta y quinta décadas, y por lo general se consideran neoplasias de bajo grado; se producen recidivas en la cuarta parte de los casos y casi siempre están limitadas a la pelvis. El problema diagnóstico principal es diferenciar estos tumores de los pólipos benignos grandes. La distinción es importante, porque el adenosarcoma es sensible a estrógenos y responde a la ovariectomía.

Tumores estromales

El endometrio ocasionalmente da lugar a neoplasias que recuerdan a las células estromales normales. Las neoplasias del estroma endometrial se dividen en dos grandes grupos: 1) nódulos estromales benignos, y 2) sarcomas del estroma endometrial. Estos últimos se subdividen en tumores de bajo grado y de alto grado según su diferenciación.

Las claves de la patogenia de los sarcomas del estroma han surgido de la identificación de varias aberraciones cromosómicas recurrentes que resultan bastante específicas de estas neoplasias malignas. Al igual que muchos otros sarcomas, los estromales se asocian a translocaciones cromosómicas que crean genes de fusión. Los sarcomas del estroma endometrial de bajo grado suelen tener translocaciones por las que ciertas porciones del gen *JAZF1,* que codifica un represor de la transcripción, se fusionan con un segundo gen perteneciente a la familia de genes polycomb, como *SUZ12.* Las proteínas polycomb participan en complejos que introducen marcas represoras de histonas en la cromatina, silenciando así genes, y se ha propuesto la hipótesis de que las proteínas de fusión JAZF1 actúan alterando la función del complejo polycomb, provocando la expresión incorrecta de genes oncógenos. Recientemente, se ha observado que los sarcomas del estroma endometrial de alto grado contienen distintas translocaciones cromosómicas que también conducen a la formación de genes de fusión, presuntamente relevantes para la patogenia, pero cuya función aún desconocemos.

Aproximadamente la mitad de los sarcomas del estroma recidivan; las tasas de recidiva oscilan desde el 36 hasta más del 80% para los tumores de estadio I y III/IV, respectivamente. Por desgracia, no es posible predecir con fiabilidad las recaídas mediante el índice mitótico ni el grado de atipia citológica. En ocasiones, aparecen metástasis a distancia décadas después del diagnóstico inicial, y en cerca del 15% de los casos se produce el fallecimiento por las metástasis. La supervivencia media a los 5 años es del 50% para los tumores de bajo grado y resulta incluso más baja en los de alto grado.

Tumores del miometrio

Leiomiomas

El leiomioma uterino (llamado habitualmente *mioma*) quizás sea el tumor más frecuente en las mujeres. Son neoplasias benignas de músculo liso que pueden aparecer individualmente, pero con más frecuencia son múltiples. La mayoría de los leiomiomas tienen cariotipos normales, pero cerca del 40% presentan una anomalía cromosómica simple. Se conocen varios subgrupos citogenéticos, como tumores con reordenamientos de los cromosomas 12q14 y 6p, que afectan a los genes *HMGIC* y *HMGIY,* respectivamente, implicados también en otras neoplasias benignas. Ambos genes codifican

factores de unión al ADN estrechamente relacionados que regulan la estructura de la cromatina. Recientemente, se han identificado mutaciones del gen *MED12* hasta en el 70% de los leiomiomas uterinos. El gen *MED12* codifica un componente de Mediator, un complejo multiproteico que estimula la expresión génica sirviendo de nexo de unión entre elementos reguladores del ADN de rango largo (los denominados potenciadores) y promotores génicos. El efecto de las mutaciones del *MED12* sobre la expresión génica en los leiomiomas es un área de investigación activa.

MORFOLOGÍA

Los leiomiomas son tumores muy bien delimitados, definidos, redondeados, firmes y de color blanco grisáceo, cuyo tamaño varía desde nódulos pequeños y apenas visibles a tumores masivos que ocupan toda la pelvis. Excepto en unos pocos casos, se encuentran en el miometrio del cuerpo uterino. Solo rara vez afectan a los ligamentos uterinos, segmento inferior del útero o cuello uterino. Pueden aparecer en el espesor del miometrio (intramurales), inmediatamente por debajo del endometrio (submucosos) o por debajo de la serosa (subserosos) (fig. 22-28*A*).

Independientemente de su tamaño, el patrón en espiral característico de los haces del músculo liso al corte significa que estas lesiones suelen identificarse fácilmente. Los tumores grandes pueden desarrollar áreas más blandas de color marrón amarillento.

Los leiomiomas están compuestos típicamente por haces de células de músculo liso que se parecen al miometrio no afectado (fig. 22-28*B*). Por lo general, las células musculares individuales tienen tamaños y formas uniformes, y el núcleo oval y los procesos citoplásmicos finos y alargados característicos. Hay pocas mitosis. Dentro de las variantes benignas del leiomioma se incluyen algunos tumores atípicos o polimorfos (simplásticos) con atipia nuclear y células gigantes, y los leiomiomas celulares. Ambos presentan un índice mitótico bajo, lo que ayuda a distinguirlos de los leiomiosarcomas. Una variante muy infrecuente, el **leiomioma benigno metastatizante,** es un leiomioma uterino que se extiende a los vasos y se disemina por vía hematógena a otras áreas, con más frecuencia el pulmón. Otra variante, la **leiomiomatosis peritoneal diseminada,** se presenta en forma de múltiples nódulos peritoneales pequeños. Ambos se consideran benignos, a pesar de su inusual comportamiento.

Los leiomiomas uterinos, incluso cuando son grandes o numerosos, pueden permanecer asintomáticos. Entre los signos y los síntomas frecuentes destacan la hemorragia anómala, la polaquiuria debida a compresión de la vejiga, el dolor brusco por infarto de un tumor grande o pediculado y la menor fertilidad. Los miomas en las mujeres gestantes aumentan la frecuencia de aborto espontáneo, mala presentación fetal, inercia uterina (incapacidad de contraerse con la fuerza suficiente) y hemorragia posparto. La transformación maligna a leiomiosarcomas, si es que se produce, es absolutamente excepcional.

Leiomiosarcomas

Estas neoplasias malignas infrecuentes tienen su origen, según se cree, en células precursoras del miometrio o estroma endometrial, no en leiomiomas. A diferencia de estos últimos, los leiomiosarcomas presentan cariotipos complejos y muy variables que, a menudo, incluyen deleciones. Al igual que los leiomiomas, un subgrupo contiene mutaciones de *MED12,* aberración genética que parece ser prácticamente exclusiva de los tumores de músculo liso uterino.

MORFOLOGÍA

Los leiomiosarcomas crecen dentro del útero en dos patrones bastante definidos: 1) masas carnosas y voluminosas que invaden la pared uterina, y 2) masas polipoideas que se proyectan a la luz del útero (fig. 22-29*A*). Muestran una atipia citológica tremendamente variable, que va desde lesiones extremadamente bien diferenciadas a otras muy anaplásicas (fig. 22-29*B*). La distinción del leiomioma se basa en la atipia nuclear, índice mitótico y necrosis zonal. Con pocas excepciones, la presencia de 10 o más mitosis por 10 campos de gran aumento (400×) indica una neoplasia maligna, especialmente si se acompaña de atipia citológica y/o necrosis. Si el tumor contiene



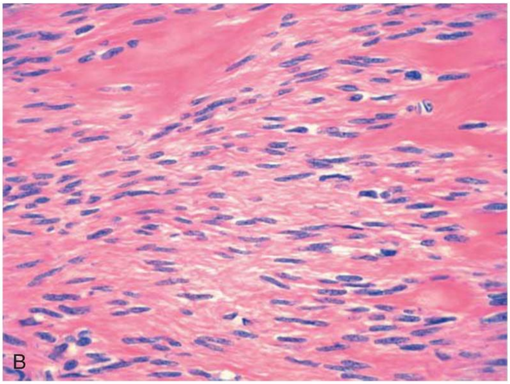
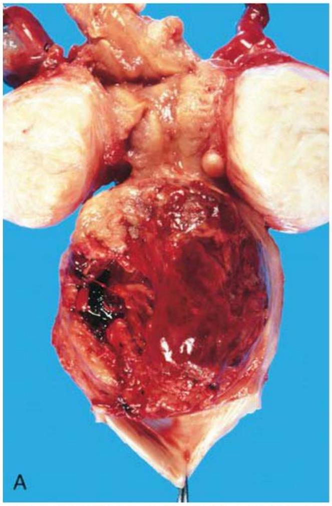


Figura 22-28 Leiomiomas del miometrio uterino. **A.** El útero abierto permite observar múltiples tumores de localización submucosa (protruyendo hacia la cavidad endometrial), intramural y subserosa que muestran un aspecto blanco y firme al corte. **B.** Leiomioma con células de músculo liso fusiformes, regulares y bien diferenciadas asociadas a hialinización.

atipia nuclear o células grandes (epitelioides), con cinco mitosis por 10 campos de gran aumento (400×), basta para justificar el diagnóstico de malignidad. Excepciones infrecuentes son leiomiomas con mitosis activas en mujeres jóvenes o gestantes, y hay que ser cauteloso a la hora de interpretar esas neoplasias como malignas. Puede que sea imposible clasificar una fracción de las neoplasias de músculo liso, y estas se denominan tumores de músculo liso de «potencial maligno incierto».

Los leiomiosarcomas se producen antes y después de la menopausia, con una incidencia máxima a los 40-60 años de edad. Estos tumores recidivan a menudo después de la cirugía, y más de la mitad terminan por metastatizar por vía hematógena a órganos alejados, como pulmones, hueso y encéfalo. También se puede producir una diseminación por toda la cavidad abdominal. La supervivencia global a los 5 años es del 40%, aproximadamente, pero los anaplásicos tienen una supervivencia a los 5 años de solo el 10-15%.



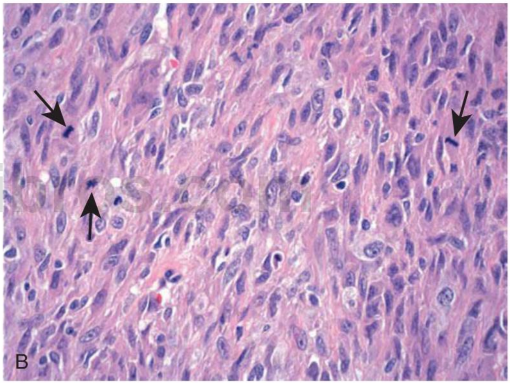


Figura 22-29 Leiomiosarcoma. **A.** Gran masa tumoral hemorrágica que distiende la parte inferior del cuerpo y está flanqueada por dos leiomiomas. **B.** Las células tumorales tienen tamaños irregulares y núcleos hipercromáticos. Hay numerosas mitosis *(flechas)*.

CONCEPTOS CLAVE

- Los tumores del estroma endometrial comprenden nódulos estromales, sarcomas del estroma de bajo grado y sarcomas del estroma de alto grado.
  - Los nódulos estromales son tumores benignos bien delimitados.
  - Los sarcomas del estroma de bajo grado se parecen a los nódulos, pero infiltran el miometrio circundante. Se asocian a fusión del gen *JAZF1* con distintos genes de la familia polycomb, habitualmente *SUZ12.*
  - Los sarcomas del estroma de alto grado muestran atipia marcada y se asocian a fusión de otros genes.
  - Los sarcomas del estroma de bajo y alto grado tienden a causar recidivas tardías.
- Los leiomiomas son tumores de músculo liso benignos y frecuentes que causan morbilidad importante y a menudo se asocian a mutaciones de *MED12.*
- Los leiomiosarcomas (tumores de músculo liso malignos) son tumores del miometrio infrecuentes y muy malignos que suelen aparecer *de novo.*

TROMPAS DE FALOPIO

Los trastornos más frecuentes de las trompas de Falopio son las infecciones y los trastornos inflamatorios asociados, seguidos, en orden de frecuencia, por el embarazo ectópico (tubárico) y la endometriosis.

Inflamación

La *salpingitis supurativa* puede estar causada por cualquier organismo piógeno, y en ocasiones está implicado más de un microorganismo. El *gonococo* es el causante de más del 60% de los casos de este trastorno y *Chlamydia* es la responsable de muchos de los restantes. Estas infecciones tubáricas son parte de la enfermedad inflamatoria pélvica, descrita al comienzo de este capítulo.

La *salpingitis tuberculosa* es infrecuente en EE. UU. y no supone más del 1-2% de todas las formas de salpingitis. Sin embargo, es más frecuente en partes del mundo donde la tuberculosis es prevalente y constituye una causa importante de infertilidad en esas zonas.

Tumores y quistes

Las lesiones primarias más frecuentes de las trompas de Falopio (excluyendo la endometriosis) son unos quistes translúcidos y minúsculos (0,1-2 cm) con líquido seroso transparente, llamados *quistes paratubáricos.* Cerca del extremo con fimbrias y en los ligamentos anchos se encuentran algunas variantes de mayor tamaño, denominadas *hidátides de Morgagni.* Estos

quistes, revestidos por epitelio seroso benigno (de tipo tubárico), se originan presuntamente a partir de restos del conducto de Müller y apenas tienen importancia.

Los tumores de las trompas de Falopio son infrecuentes. Los tumores benignos incluyen *tumores adenomatoides* (mesoteliomas), que aparecen en la porción subserosa de la trompa o a veces en el mesosálpinx. Estos nódulos pequeños son los homólogos exactos de los tumores adenomatoides de testículos y epidídimo (v. capítulo 21). El *adenocarcinoma* primario de las trompas de Falopio es infrecuente. Suele presentarse en forma de una masa tubárica prominente que puede detectarse en la exploración ginecológica. Algunos adenocarcinomas tubáricos reciben atención médica por producir secreciones o hemorragias anómalas y (en ocasiones) por la aparición de células anómalas en la citología cervicovaginal. Cerca de la mitad de los tumores tiene un estadio I al diagnóstico, pero casi el 40% de las pacientes afectadas fallecen en 5 años y los tumores de mayor estadio tienen una evolución incluso más agresiva. El tratamiento habitual consiste en protocolos de quimioterapia para el cáncer de ovario. Recientemente, se han sumado datos que indican que al menos un subgrupo de los «cánceres ováricos serosos» se origina realmente del epitelio de la trompa de Falopio (se comenta más adelante).

OVARIOS

Las lesiones más frecuentes de los ovarios son quistes y tumores funcionales o benignos. Las neoplasias pueden clasificarse según su origen en uno de los tres tipos celulares principales del ovario: 1) epitelio de Müller; 2) células germinales, y 3) células del estroma/cordones sexuales. Las inflamaciones primarias del ovario (ovaritis) son infrecuentes, y excepcionalmente tienen una base autoinmunitaria (ovaritis autoinmunitaria); las reacciones autoinmunitarias afectan a los folículos ováricos y pueden producir infertilidad.

Quistes no neoplásicos y funcionales

Quistes foliculares y del cuerpo lúteo

Los *folículos quísticos* son muy frecuentes en el ovario. Se originan en folículos de De Graaf que no se han roto o folículos que se rompieron y resellaron inmediatamente.

MORFOLOGÍA

Estos quistes suelen ser múltiples. Su tamaño abarca hasta 2 cm de diámetro, están rellenos de un líquido seroso transparente y recubiertos por una membrana gris brillante. En ocasiones se diagnostican quistes más grandes, mayores de 2 cm (quistes foliculares), por palpación o ecografía; estos pueden causar dolor pélvico. Si la presión intraluminal no ha sido suficiente para causar su atrofia, se encuentran células de la granulosa como revestimiento. Las células de la teca externas pueden ser prominentes debido a mayores cantidades de citoplasma pálido (cambio conocido como luteinización). Como describiremos más adelante, cuando la luteinización es pronunciada (hipertecosis), puede asociarse con aumento de la producción de estrógenos y anomalías endometriales.

Los **quistes lúteos** (cuerpo lúteo) están presentes en ovarios normales de mujeres en edad fértil. Estos quistes están recubiertos por un cerco de tejido amarillo brillante que contiene células de la granulosa luteinizadas. En ocasiones se rompen y causan una reacción peritoneal. A veces, la combinación de hemorragia antigua y fibrosis dificulta su distinción de los quistes endometriósicos.

Hipertecosis estromal y ovarios poliquísticos

El *síndrome del ovario poliquístico* (SOPQ) es un trastorno endocrino complejo caracterizado por hiperandrogenismo, alteraciones menstruales, ovarios poliquísticos, anovulación crónica y disminución de la fertilidad. Llamado anteriormente síndrome de Stein Leventhal, afecta al 6-10% de las mujeres en edad fértil de todo el mundo. También se asocia a obesidad, diabetes de tipo 2 y ateroesclerosis prematura: todos estos pueden ser indicativos de un trastorno metabólico subyacente. Aún no conocemos del todo la etiología del SOPQ. Parece dominada por una desregulación de las enzimas implicadas en la biosíntesis de andrógenos y producción excesiva de estas hormonas, que se considera una característica clave de este trastorno. Además, las mujeres con SOPQ presentan resistencia a la insulina y alteración del metabolismo del tejido adiposo, que contribuyen al desarrollo de diabetes y obesidad.

La anomalía morfológica central del SOPQ son múltiples folículos quísticos o quistes foliculares que condicionan un aumento de tamaño de los ovarios. No obstante, en el 20-30% de las mujeres se detectan ovarios poliquísticos, de modo que este hallazgo es inespecífico. Además, debido a un incremento en las concentraciones séricas de estrona libre, las mujeres con SOPQ están en riesgo de sufrir hiperplasia y carcinoma de endometrio.

La *hipertecosis estromal,* también llamada hiperplasia estromal cortical, es un trastorno del estroma ovárico observado con más frecuencia en mujeres posmenopáusicas, pero puede superponerse al SOPQ en las de menor edad. El trastorno se caracteriza por un aumento de tamaño del ovario uniforme (hasta 7 cm), que tiene un color de blanco a marrón al corte. La afectación suele ser bilateral y el microscopio revela estroma hipercelular y luteinización de las células estromales, visibles en forma de nidos definidos de células con citoplasma vacuolado. La presentación clínica y sus efectos sobre el endometrio son similares a los del SOPQ, aunque la virilización puede ser incluso más llamativa.

Una situación fisiológica que recuerda a los síndromes mencionados es la *hiperplasia de células de la teca luteínica de la gestación.* En respuesta a las hormonas de la gestación (gonadotropinas), las células de la teca proliferan y la zona perifolicular se expande. A medida que los folículos involucionan, la hiperplasia de células de la teca luteínica puede parecer nodular. No hay que confundir este proceso con los auténticos luteomas de la gestación (v. más adelante).

Tumores del ovario

Hay muchos tipos de tumores ováricos. Cerca del 80% son benignos y estos aparecen principalmente en mujeres jóvenes entre 20 y 45 años de edad. Los tumores de grado intermedio

(*borderline*) se producen en edades ligeramente mayores. Los tumores malignos son más frecuentes en mujeres de más edad, de entre 45 y 65 años. El cáncer de ovario representa el 3% de todos los cánceres femeninos y es la quinta causa de muerte por cáncer en las mujeres estadounidenses. **Como la mayoría de los cánceres ováricos se han extendido fuera del ovario en el momento del diagnóstico, son responsables de un número desproporcionado de las muertes por cáncer del aparato genital femenino.**

Clasificación. La clasificación de los tumores ováricos presentada en la tabla 22-5 es una versión simplificada de la clasificación histológica de la Organización Mundial de la Salud, que divide a las neoplasias ováricas según el tejido de origen más probable. Actualmente se cree que la mayoría de los tumores de ovario se originan, en último término, en uno de tres componentes ováricos:

Tabla 22-5 Clasificación de la OMS de las neoplasias ováricas

Tumores del epitelio superficial/estroma
Tumores serosos
Benignos (cistoadenoma, cistoadenofibroma)
Borderline (tumor *borderline* seroso)
Malignos (adenocarcinoma seroso de bajo y alto grado)
Tumores mucinosos, de tipo endocervical e intestinal
Benignos (cistoadenoma, cistoadenofibroma)
Borderline (tumor *borderline* mucinoso)
Malignos (adenocarcinoma mucinoso)
Tumores endometrioides
Benignos (cistoadenoma, cistoadenofibroma)
Borderline (tumor *borderline* endometrioide)
Malignos (adenocarcinoma endometrioide)
Tumores de células claras
Benignos
Borderline
Malignos (adenocarcinoma de células claras)
Tumores de células de transición
Tumor de Brenner benigno
Tumor de Brenner *borderline*
Tumor de Brenner maligno
Epitelio-estroma
Adenosarcoma
Tumor mülleriano mixto maligno
Tumores de los cordones sexuales/estroma
Tumores de la granulosa
Fibromas
Fibrotecomas
Tecomas
Tumores de las células de Sertoli-Leydig
Tumores de células esteroideas (lipídicas)
Tumores de las células germinales
Teratoma
Inmaduro
Maduro
Sólido
Quístico (quiste dermoide)
Monodérmico (p. ej., estruma ovárico, carcinoide)
Disgerminoma
Tumor del saco vitelino
Tumores de células germinales mixtos
Metástasis de cánceres primarios extraováricos
Cólicas, en el apéndice
En el estómago
Pancreatobiliares
En la mama

Tabla 22-6 Frecuencia de los tumores ováricos principales

Tipo	Porcentaje de tumores ováricos malignos	Porcentaje de bilaterales
Seroso		
Benigno (60%)		25
Borderline (15%)	47	30
Maligno (25%)		65
Mucinoso		
Benigno (80%)		5
Borderline (10%)	3	10
Maligno (10%)		< 5
Carcinoma endometrioide	20	40
Carcinoma indiferenciado	10	—
Carcinoma de células claras	6	40
Tumor de células de la granulosa	5	5
Teratoma		
Benigno (96%)	1	15
Maligno (4%)		Infrecuente
Metastásico	5	> 50
Otros	3	—

- Epitelio de superficie/trompa de Falopio y endometriosis.
- Células germinales, que migran al ovario desde el saco vitelino y son pluripotentes.
- Células del estroma, cordones sexuales incluidos, que son los precursores del aparato endocrino del ovario posnatal.

También hay un grupo de tumores que escapa de la clasificación, y, por último, están los tumores secundarios o metastásicos en el ovario.

Aunque algunos de los tumores específicos tienen características distintivas y son hormonalmente activos, la mayoría de ellos no son funcionantes y tienden a producir síntomas relativamente leves hasta que alcanzan un gran tamaño. Algunos de estos tumores, principalmente los epiteliales, tienden a ser bilaterales. La tabla 22-6 presenta los tumores y sus subtipos. Entre los síntomas más frecuentes se encuentran el dolor y la distensión abdominal, los síntomas urinarios y del tubo digestivo debidos a compresión por el tumor o la invasión cancerosa, y la hemorragia vaginal. Las formas benignas pueden ser totalmente asintomáticas y, en ocasiones, se han encontrado inesperadamente en una exploración abdominal o ginecológica o bien durante intervenciones quirúrgicas.

Tumores epiteliales

La mayoría de las neoplasias ováricas primarias tienen su origen en el epitelio de Müller. La clasificación de estos tumores se basa en su diferenciación y en la extensión de la proliferación del epitelio. Hay tres tipos histológicos principales según la diferenciación del epitelio neoplásico: *tumores serosos, mucinosos* y *endometrioides*. Estas proliferaciones epiteliales se clasifican en benignas, *borderline* y malignas. Los tumores benignos suelen subdividirse de acuerdo con los componentes del tumor, que puede contener áreas quísticas (cistoadenomas), áreas quísticas y fibrosas (cistoadenofibromas) y áreas fibrosas predominantes (adenofibromas). Los tumores *borderline* y malignos también tienen, en ocasiones, componentes quísticos, y cuando son malignos a veces se denominan *cistoadenocarcinomas*. Los tumores pueden ser

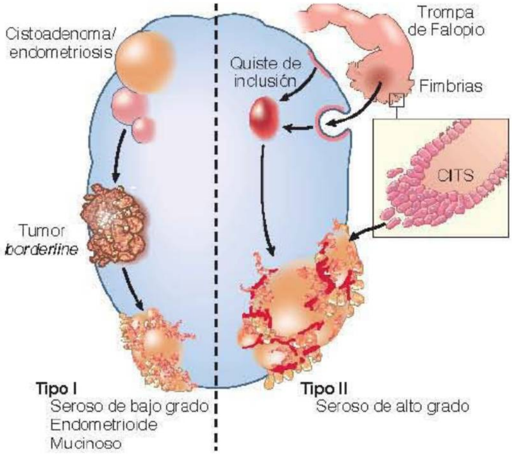


Figura 22-30 Representación esquemática de la patogenia de los tumores epiteliales ováricos. Los tumores de tipo I progresan de tumores benignos a *borderline*, que pueden dar lugar a carcinomas de bajo grado. Estos comprenden los carcinomas de bajo grado serosos, endometrioides y mucinosos. Los tumores de tipo II se originan a partir de quistes de inclusión/epitelio de la trompa de Falopio a través de precursores intraepiteliales que con frecuencia no se identifican. Muestran características de alto grado y la histología más frecuente es serosa. CITS, carcinoma intraepitelial tubárico seroso.

relativamente pequeños o crecer hasta ocupar toda la pelvis antes del diagnóstico.

Los estudios clínico-patológicos y moleculares han indicado que los carcinomas ováricos pueden dividirse a grandes rasgos en dos tipos distintos, denominados de tipo I y de tipo II (fig. 22-30). Los carcinomas de tipo I son tumores de bajo grado que suelen aparecer en asociación a tumores *borderline* o endometriosis. Estos tumores presentan distintos subtipos histológicos, incluidos tumores de bajo grado serosos, endometrioides y mucinosos, como veremos a continuación. Los tumores de tipo II son, con más frecuencia, carcinomas serosos de alto grado, que se originan en carcinomas intraepiteliales serosos (v. más adelante).

Tumores serosos

Estas neoplasias quísticas son los tumores ováricos malignos más frecuentes y representan cerca del 40% de todos los cánceres del ovario. Aunque el término *seroso* describe acertadamente el líquido quístico, se ha convertido en sinónimo del epitelio de tipo tubárico de estos tumores. En conjunto, los tipos benigno, *borderline* y maligno suman cerca del 30% de todos los tumores ováricos, y poco más del 50% de los tumores epiteliales del ovario. Aproximadamente, el 70% son benignos o *borderline*, y el 30%, malignos. Los tumores benignos y *borderline* son más frecuentes entre los 20 y los 45 años de edad. Los carcinomas serosos aparecen más tarde de promedio, pero a menudo se presentan a edades menores en los casos familiares.

Patogenia. Conocemos muy poco sobre los factores de riesgo de los tumores benignos y *borderline*. Los factores de riesgo de los tumores serosos malignos (carcinomas serosos) tampoco se conocen del todo, *pero la nuliparidad, los antecedentes familiares y las mutaciones heredables participan en el desarrollo del tumor.* Se describe una mayor frecuencia de carcinomas en mujeres con paridad baja. Las mujeres de 40 a 59 años que han tomado anticonceptivos orales o se han sometido a ligadura de trompas tienen menos riesgo de desarrollar cáncer de ovario. Los factores de riesgo más interesantes son los genéticos. Como se explicó en los capítulos 7 y 23, las mutaciones heredadas de *BRCA1* y *BRCA2* en la línea germinal aumentan la susceptibilidad al cáncer ovárico. Las mutaciones de *BRCA1* se describen en cerca del 5% de las pacientes menores de 70 años con cáncer de ovario. El riesgo estimado de cáncer ovárico en mujeres portadoras de mutaciones de *BRCA1* o *BRCA2* es del 20-60% a los 70 años.

El carcinoma seroso de ovario se divide en dos grandes grupos: 1) carcinoma de bajo grado (bien diferenciado), y 2) carcinoma de alto grado (moderadamente o mal diferenciado). Esta distinción se establece en base al grado de atipia nuclear y se correlaciona con la supervivencia de las pacientes. Los carcinomas de bajo grado pueden surgir en asociación con tumores *borderline* serosos, mientras que los de alto grado se desarrollan a partir de lesiones *in situ* en las fimbrias de la trompa de Falopio o quistes de inclusión serosos dentro del ovario.

La idea de que los carcinomas serosos de alto grado tenían su origen en la trompa de Falopio surgió inicialmente de estudios en mujeres con mutaciones en la línea germinal de *BRCA1/2*, cuando, al realizar la ovariosalpingectomía profiláctica, se descubrió que tenían áreas de atipia epitelial marcada en las trompas. Las lesiones, denominadas carcinoma intraepitelial tubárico seroso (CITS), se han descrito desde entonces en asociación a cánceres ováricos serosos de alto grado esporádicos, lo que lleva a pensar que al menos algunos carcinomas serosos de alto grado se originan en la trompa de Falopio. ¿Cuál es entonces el origen de los carcinomas serosos de alto grado que afectan al ovario, sin afectación concomitante de la trompa? Clásicamente se pensaba que la inmensa mayoría de los carcinomas serosos del ovario tenía su origen en quistes de inclusión corticales (fig. 22-31). Se creía que estos quistes aparecían por la invaginación del epitelio superficial, seguida de metaplasia serosa. Una hipótesis alternativa reciente es que los quistes son fruto de la implantación de epitelio tubárico desprendido en zonas donde la ovulación ha alterado la superficie del ovario (v. fig. 22-30).

Actualmente desconocemos el porcentaje de carcinomas serosos de alto grado esporádicos que se originan en la trompa de Falopio o en quistes de inclusión ováricos, así como el



Figura 22-31 Quistes de inclusión corticales del ovario.

origen de los quistes de inclusión corticales. Se están realizando estudios que intentan resolver estas cuestiones. No obstante, este cambio de paradigma ya ha alterado el tratamiento de las mujeres con alto riesgo de carcinoma ovárico (portadoras de mutaciones de *BRCA* y aquellas con antecedentes familiares importantes de cáncer de mama/ovario), ya que estas mujeres se someten ahora a ovariosalpingectomía, en vez de una ovariectomía simple.

Independientemente de su origen, los estudios han demostrado que los carcinomas serosos de bajo grado tienen perfiles de mutaciones distintos de los de alto grado, como sigue:

- Los tumores de bajo grado originados en tumores *borderline* serosos tienen mutaciones en los oncogenes *KRAS, BRAF* o *ERBB2,* y habitualmente contienen genes *TP53* nativos.
- Los tumores de alto grado presentan una frecuencia elevada de mutaciones de *TP53,* y no muestran mutaciones de *KRAS* o *BRAF.* Los desequilibrios genómicos son muy frecuentes y comprenden amplificaciones de ciertos oncogenes (p. ej., *PIK3CA,* el gen que codifica la subunidad catalítica de PI3K) y deleciones de genes supresores de tumores (p. ej., *RB*). Casi todos los carcinomas ováricos de mujeres con mutaciones de *BRCA1* o *BRCA2* son carcinomas serosos de alto grado con mutaciones de *TP53.* Curiosamente, las mutaciones de *BRCA1/2* son infrecuentes en los carcinomas serosos de alto grado esporádicos.

MORFOLOGÍA

Los tumores serosos aparecen como lesiones multiquísticas con epitelio papilar contenido dentro de unos cuantos quistes de paredes fibrosas (intraquísticos) (fig. 22-32*A*) o bien en forma de masas proyectándose desde la superficie ovárica. Los tumores benignos tienen característicamente una pared quística lisa y brillante sin engrosamiento epitelial o con pequeñas proyecciones papilares. Los tumores *borderline* contienen un número mayor de proyecciones papilares (v. figs. 22-32*A* y *C*). Las características asociadas a malignidad incluyen áreas mayores de masa tumoral sólida o papilar, irregularidad de la neoplasia y fijación o nodularidad de la cápsula (fig. 22-32*B*). La bilateralidad es frecuente; se produce en el 20% de los cistoadenomas serosos benignos, el 30% de los tumores *borderline* serosos y cerca del 66% de los carcinomas serosos. Una proporción significativa de los tumores serosos *borderline* y malignos afectan a la superficie del ovario (fig. 22-32*C*).

Al microscopio, los quistes están revestidos por epitelio cilíndrico, que muestra abundantes cilios en los tumores benignos (fig. 22-33*A*). Pueden encontrarse papilas microscópicas. Los **tumores *borderline* serosos** muestran mayor complejidad de las papilas estromales, estratificación del epitelio y atipia nuclear leve, pero no se observa invasión del estroma (fig. 22-33*B*). Esta proliferación epitelial a menudo crece en un patrón papilar frágil denominado «carcinoma micropapilar», considerado el precursor del **carcinoma seroso de bajo grado** (fig. 22-33*C*). Los **carcinomas serosos de alto grado** se diferencian de los tumores de bajo grado por sus patrones de crecimiento más complejos y la infiltración generalizada o incluso el borramiento franco del estroma subyacente (fig. 22-33*D*). Las células tumorales individuales muestran atipia nuclear marcada, con polimorfismo, mitosis atípicas y núcleos múltiples. Los carcinomas intraepiteliales tubáricos serosos están constituidos por células morfológicamente idénticas a las del carcinoma seroso de alto grado, pero se diferencian por la ausencia de invasión. Las células de los carcinomas serosos de alto grado invasivas pueden llegar a ser tan indiferenciadas que incluso es imposible reconocer las características serosas. Las calcificaciones concéntricas (cuerpos de psamoma) caracterizan los tumores serosos, pero no son específicas de la neoplasia. Los tumores serosos ováricos, de bajo o alto grado, tienden a diseminarse a la superficie peritoneal y el epiplón, y a menudo se asocian a ascitis. Al igual que sucede con otros tumores, la extensión de la diseminación extraovárica determina el estadio de la enfermedad.

El comportamiento biológico de los tumores serosos depende del grado de diferenciación y la distribución y características de la afectación peritoneal, si existe. Es importante destacar que los tumores serosos pueden aparecer en la superficie de los ovarios y, rara vez, como tumor primario de la superficie peritoneal, denominado carcinoma seroso peritoneal primario. Como planteamos, al menos algunos de estos carcinomas tendrían su origen en la trompa de Falopio. Lógicamente, los tumores serosos de la superficie ovárica no encapsulados tienen más probabilidades de extenderse a la superficie peritoneal y el pronóstico está muy relacionado con la imagen histológica del tumor y su patrón de crecimiento en el peritoneo. Los tumores serosos *borderline* pueden surgir de la superficie peritoneal o extenderse a esta en forma de implantes no invasivos, permaneciendo localizados sin causar síntomas, o bien diseminarse lentamente, provocando obstrucción intestinal y otras complicaciones muchos años después. Como explicamos anteriormente, los carcinomas serosos de bajo grado a veces se

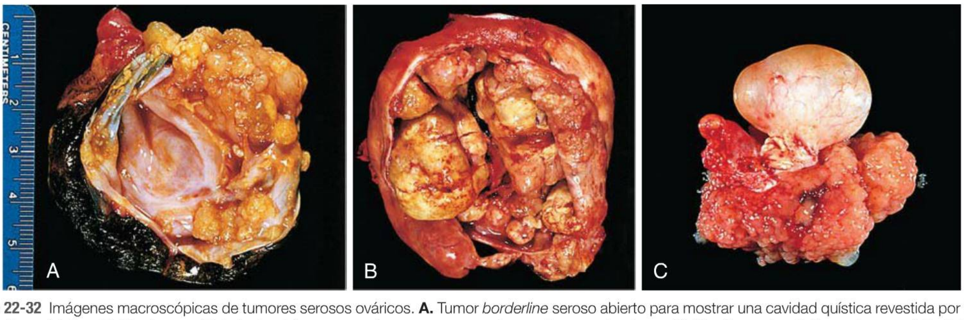


Figura 22-32 Imágenes macroscópicas de tumores serosos ováricos. **A.** Tumor *borderline* seroso abierto para mostrar una cavidad quística revestida por tumores papilares frágiles. **B.** Carcinoma. Al abrir el quiste se encuentra una gran masa tumoral, muy voluminosa. **C.** Otro tumor *borderline* en la superficie del ovario *(parte inferior).*

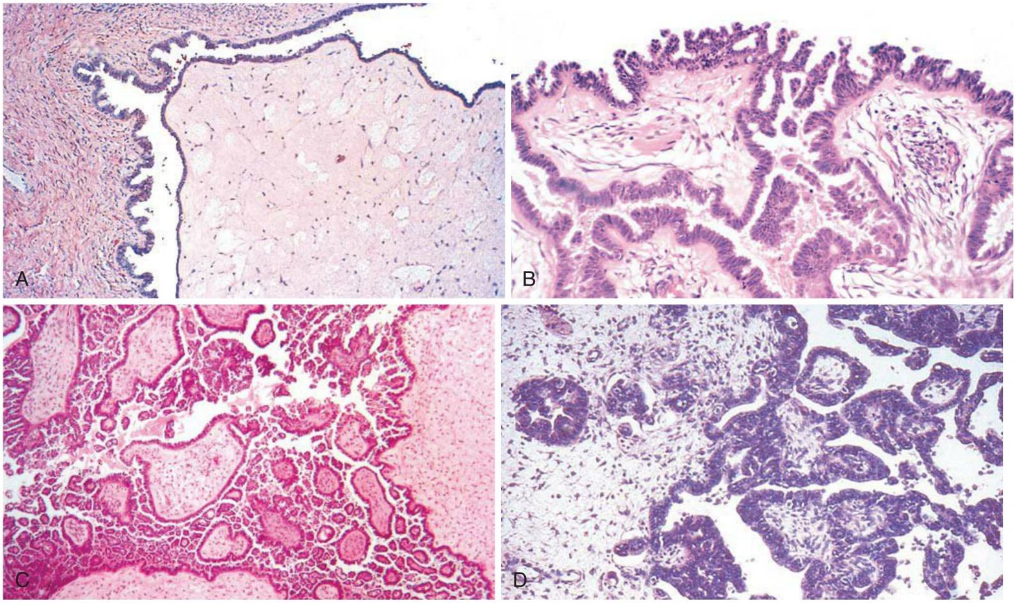


Figura 22-33 Imágenes microscópicas de tumores serosos ováricos. **A.** Cistoadenoma seroso que muestra papilas estromales con epitelio cilíndrico. **B.** Tumor seroso *borderline* con aumento de la complejidad de la arquitectura y estratificación de las células epiteliales. **C.** El patrón micropapilar complejo define al carcinoma seroso «micropapilar» de bajo grado. **D.** Carcinoma seroso de alto grado del ovario con invasión del estroma subyacente.

originan en tumores serosos *borderline* y se asocian a diseminación a la superficie peritoneal. Sin embargo, los carcinomas de bajo grado, incluso una vez fuera del ovario, suelen progresar lentamente y es posible que las pacientes sobrevivan durante períodos de tiempo relativamente prolongados antes de fallecer por la enfermedad. A diferencia de estos, los tumores de alto grado con frecuencia presentan metástasis difusas por todo el abdomen en el momento del diagnóstico, cuadro asociado con un deterioro clínico rápido. En consecuencia, la clasificación anatomopatológica del tumor, incluso si se ha extendido al peritoneo, es relevante para el pronóstico y la elección del tratamiento. La supervivencia a los 5 años de los tumores *borderline* y malignos limitados al ovario es del 100 y del 70%, respectivamente, mientras que la correspondiente a esos mismos tumores cuando afectan al peritoneo es aproximadamente del 90 y del 25%. Por su larga evolución, los tumores *borderline* pueden recidivar después de muchos años, y la supervivencia a los 5 años no es sinónimo de curación.

Tumores mucinosos

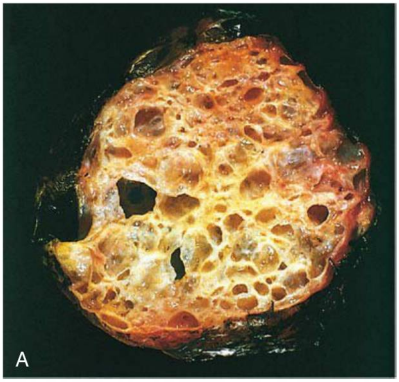
Los tumores mucinosos representan aproximadamente un 20-25% de todas las neoplasias ováricas. Se producen principalmente hacia la mitad de la etapa adulta y son infrecuentes antes de la pubertad y después de la menopausia. La inmensa mayoría son tumores benignos o *borderline.* Los carcinomas mucinosos ováricos primarios son infrecuentes y constituyen aproximadamente el 3% de todos los cánceres de ovario.

Patogenia. **La mutación del protooncogén *KRAS* es una alteración genética constante en los tumores mucinosos del ovario,** incluidos la mayoría de los cistoadenomas mucinosos benignos (58%), los tumores *borderline* mucinosos (75-86%) y los carcinomas mucinosos ováricos (85%). Curiosamente, un estudio demostró que varios tumores con áreas distintas de epitelio que correspondían a tumor benigno, *borderline* y carcinoma tenían mutaciones de *KRAS* idénticas en todas ellas. Así pues, es posible que las mutaciones de *KRAS* desencadenen el desarrollo de estas neoplasias. Desconocemos las mutaciones que colaboran con aquellas para generar los tumores mucinosos.

MORFOLOGÍA

Los tumores mucinosos se diferencian de los serosos en distintos aspectos. La superficie ovárica casi nunca se afecta y solo el 5% de los cistoadenomas y de los carcinomas mucinosos primarios son bilaterales. Los tumores mucinosos también tienden a formar masas quísticas más grandes; se han publicado algunos con un peso superior a los 25 kg. Son tumores con múltiples cavidades rellenas de un líquido pegajoso y gelatinoso, rico en glucoproteínas (fig. 22-34*A*).

Al microscopio, los tumores mucinosos benignos se caracterizan por un revestimiento de células epiteliales cilíndricas altas con mucina apical que carecen de cilios. La inmensa mayoría muestra diferenciación de tipo gástrico o intestinal y unos pocos tumores presentan una diferenciación mucinosa endocervical, en lugar de las anteriores (fig. 22-34*B*). Los tumores *borderline* mucinosos se diferencian de los cistoadenomas por la estratificación epitelial, las protrusiones y/o el crecimiento intraglandular papilar, que a menudo les otorgan un aspecto llamativamente parecido al de los adenomas tubulares o vellosos del intestino. Los **carcinomas mucinosos** muestran característicamente glándulas confluyentes en lo que actualmente se reconoce como una forma de invasión «por expansión». Algunos autores emplean el término de carcinomas intraepiteliales para aquellos tumores con atipia epitelial marcada que no presentan características invasivas. La supervivencia a los 10 años de los «carcinomas intraepiteliales»



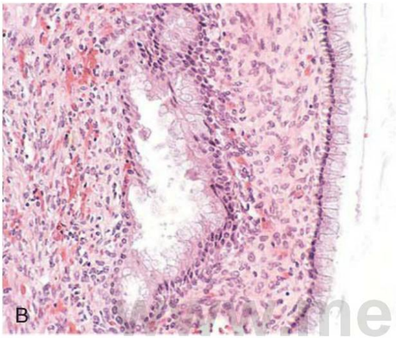


Figura 22-34 Cistoadenoma mucinoso. **A.** Obsérvense el aspecto multiquístico, los tabiques frágiles y la presencia de mucina brillante dentro de los quistes. **B.** Células cilíndricas revistiendo los quistes.

no invasivos y de los tumores malignos claramente invasivos en estadio I son superiores al 95 y al 90%, respectivamente. Los carcinomas mucinosos que se han diseminado fuera del ovario suelen ser mortales, pero, como reseñamos anteriormente, estos tumores son infrecuentes y hay que diferenciarlos de los adenocarcinomas mucinosos metastásicos.

El cuadro clínico conocido como *seudomixoma peritoneal* está dominado por ascitis mucinosa extensa, implantes epiteliales quísticos en la superficie peritoneal, adherencias y afectación frecuente de los ovarios (fig. 22-35). El seudomixoma peritoneal, si es extenso, puede provocar obstrucción intestinal y el fallecimiento. Clásicamente se pensaba que muchos casos en mujeres se debían a la diseminación de neoplasias mucinosas primarias del ovario. Sin embargo, datos científicos recientes apuntan a que el origen está, en casi todos los casos, fuera del ovario (habitualmente en el apéndice) (v. capítulo 18). Como la mayoría de los tumores ováricos mucinosos primarios son unilaterales, la presentación bilateral de tumores mucinosos siempre obliga a descartar un origen no ovárico.

Tumores ováricos endometrioides

El carcinoma endometrioide representa cerca del 10-15% de todos los cánceres de ovario. También hay tumores endometrioides benignos, llamados *adenofibromas endometrioides*, y endometrioides *borderline*, pero son infrecuentes. Los tumores endometrioides se diferencian de los serosos y mucinosos por la presencia de glándulas tubulares que recuerdan al endometrio benigno o maligno. Es posible que aparezcan carcinomas endometrioides asociados a una endometriosis, y en ocasiones se asocian a áreas de tumor *borderline.* Aunque estos tumores son menos frecuentes que los serosos o mucinosos, se sabe más sobre las alteraciones genéticas asociadas a su desarrollo. Esto se debe a la creación reciente de modelos en ratones que imitan la enfermedad humana y son superponibles en cuanto a la genética molecular a los carcinomas endometrioides del endometrio. De hecho, el 15-30% de los carcinomas endometrioides de ovario se acompañan de carcinoma de endometrio, y el pronóstico relativamente bueno de estos casos indica que los dos surgen independientemente, no por diseminación metastásica.

Patogenia. **Aproximadamente el 15-20% de los casos de carcinoma endometrioide coexisten con una endometriosis.** La incidencia máxima de los tumores asociados a endometriosis se produce una década antes que la correspondiente a los carcinomas endometrioides no asociados a ella. Los estudios moleculares han encontrado similitudes llamativas con el carcinoma endometrioide endometrial; las características compartidas son alteraciones relativamente frecuentes que aumentan las señales de la vía PI3K/AKT (mutaciones de *PTEN, PIK3CA, ARID1A* y *KRAS*) y mutaciones en los genes de reparación de errores de replicación del ADN y *CTNNB1* (β-catenina). Como reseñamos anteriormente, también se han encontrado mutaciones de *PTEN* en la endometriosis atípica, lo que indica que se producen precozmente en la patogenia del carcinoma endometrioide de ovario, como sucede en su homólogo del endometrio. Al igual que en los carcinomas endometrioides del endometrio, las mutaciones de *TP53* son frecuentes en los tumores poco diferenciados.

MORFOLOGÍA

Los carcinomas endometrioides presentan típicamente áreas sólidas y quísticas. El 40% afectan a los dos ovarios, y esa bilateralidad suele implicar extensión de la neoplasia fuera del aparato genital. Estos son tumores de bajo grado que muestran patrones glandulares muy parecidos a los de origen endometrial. La supervivencia a los 5 años de las pacientes con tumores en estadio I es del 75%, aproximadamente.

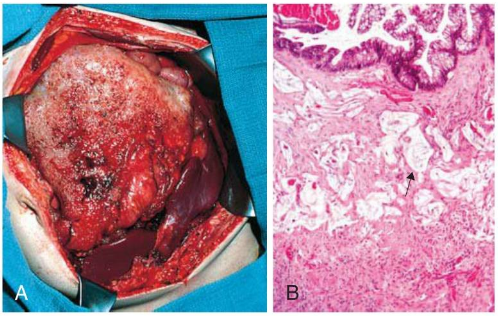


Figura 22-35 Seudomixoma peritoneal. **A.** Vista de laparotomía que muestra el volumen masivo de un tumor gelatinoso metastásico. **B.** Histología de los implantes peritoneales de un tumor apendicular que muestra epitelio productor de mucina y mucina extracelular *(flecha).* (**A,** por cortesía del Dr. Paul H. Sugarbaker, Washington Hospital Cancer Center, Washington, D.C.)

Carcinoma de células claras

Los tumores de células claras benignos y *borderline* son absolutamente excepcionales, y los carcinomas de células claras, infrecuentes. Están compuestos por grandes células epiteliales con citoplasma transparente abundante, imagen que recuerda el endometrio gestante hipersecretor. Como estos tumores a veces aparecen en asociación con endometriosis o carcinoma endometrioide del ovario y recuerdan al carcinoma de células claras del endometrio, actualmente se consideran variantes del adenocarcinoma endometrioide. En consonancia con esta idea, las aberraciones genéticas más frecuentes (*PIK3CA, ARID1A, KRAS, PTEN* y *TP53*) son las mismas que las del carcinoma endometrioide, aunque con frecuencias distintas. Los tumores de células claras del ovario pueden ser predominantemente sólidos o quísticos. En las neoplasias sólidas, las células claras se disponen en láminas o túbulos, mientras que, en la variedad quística, las células neoplásicas revisten los espacios. El carcinoma de células claras limitado a los ovarios tiene una tasa de supervivencia del 90% a los 5 años, pero en estadios avanzados parece ser que la morfología de células claras conlleva un pronóstico peor. El carcinoma de células claras se trata como los demás tipos de carcinoma ovárico.

Cistoadenofibroma

Los cistoadenofibromas son variantes infrecuentes en las que hay una proliferación más pronunciada del estroma fibroso subyacente al epitelio de revestimiento cilíndrico. Estos tumores benignos suelen ser pequeños y con múltiples cavidades, y tienen prolongaciones papilares simples, que no se hacen tan complejas y ramificadas como las presentes en el cistoadenoma ordinario. Pueden contener epitelio mucinoso, seroso, endometrioide y de transición (tumores de Brenner). Hay lesiones *borderline* con atipia celular y, rara vez, tumores con áreas focales de carcinoma, pero la diseminación metastásica de ambos es extremadamente infrecuente.

Tumores de células de transición

Los tumores de células de transición contienen células epiteliales neoplásicas parecidas al urotelio y suelen ser benignos. Representan aproximadamente el 10% de los tumores epiteliales ováricos y también se conocen como tumores de Brenner. En el ovario aparecen, asimismo, carcinomas de células transicionales, infrecuentes.

MORFOLOGÍA

Estas neoplasias pueden ser sólidas o quísticas, habitualmente son unilaterales (cerca del 90%) y varían en tamaño desde lesiones pequeñas inferiores a 1 cm de diámetro hasta tumores enormes de 20-30 cm de diámetro (fig. 22-36*A*). El estroma fibroso, parecido al del ovario normal, muestra nidos muy bien delimitados de células epiteliales que recuerdan al epitelio de las vías urinarias, a menudo con glándulas mucinosas en el centro (fig. 22-36*B*). En unos pocos casos, el estroma está compuesto por fibroblastos ligeramente ensanchados que recuerdan a las células de la teca; esas neoplasias pueden tener actividad hormonal. La mayoría de los tumores de Brenner son benignos, pero se han descrito análogos *borderline* (tumor de Brenner proliferativo atípico) y malignos. Los tumores con nidos de Brenner benignos mezclados con células tumorales malignas se denominan tumores de Brenner malignos, mientras que aquellos con más del 50% de epitelio de transición maligno se consideran carcinomas de células de transición del ovario.

Los tumores de Brenner a menudo se detectan accidentalmente, e incluso cuando son grandes se comportan de forma benigna. Los tumores de Brenner malignos se presentan, por lo general, en estadio 1 y con fines pronósticos se les clasifica como equivalentes a los carcinomas de bajo grado (tipo I). Los carcinomas de células de transición, infrecuentes, se consideran equiparables a los carcinomas de ovario de alto grado (tipo II); a menudo se presentan ya en estadios avanzados y su tratamiento es el de los carcinomas serosos de alto grado.

Evolución clínica, detección y prevención de los tumores epiteliales del ovario

Todos los carcinomas ováricos tienen manifestaciones clínicas similares; las más frecuentes son dolor en la parte baja del abdomen y aumento del perímetro abdominal. Pueden aparecer síntomas digestivos, polaquiuria, disuria, presión pélvica y muchos otros síntomas. Las lesiones benignas son sencillas de extirpar y curar. Las formas malignas tienden a causar debilidad progresiva, pérdida de peso y caquexia. Si el carcinoma se extiende fuera de la cápsula tumoral para implantarse en la cavidad peritoneal, la ascitis masiva es frecuente. Típicamente, el líquido ascítico contiene células tumorales descamadas. El patrón peritoneal de diseminación resulta característico: todas las superficies serosas están difusamente sembradas de nódulos tumorales de 0,1-0,5 cm que

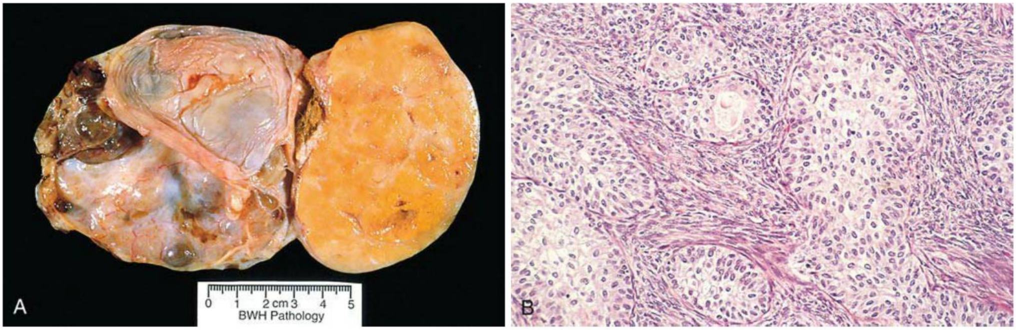


Figura 22-36 Tumor de Brenner. **A.** Tumor de Brenner *(derecha)* asociado a un teratoma quístico benigno *(izquierda)*. **B.** Detalle histológico de los nidos epiteliales característicos inmersos en el estroma ovárico. (Por cortesía del Dr. M. Nucci, Brigham and Women's Hospital, Boston, Mass.)

solo rara vez invaden el parénquima subyacente. Los ganglios regionales suelen estar afectados y puede haber metástasis en el hígado, los pulmones, el tubo digestivo y otras áreas. Se descubren metástasis que cruzan la línea media al otro ovario en cerca de la mitad de los casos durante la cirugía, y anuncian una evolución progresivamente desfavorable y el fallecimiento en unos pocos meses o años.

En la mayoría de las mujeres con carcinoma de ovario la enfermedad se manifiesta en estadio avanzado. Este es el motivo fundamental de que las tasas de supervivencia a los 5 y 10 años sean relativamente malas, comparadas con las tasas del carcinoma cervical o endometrial. Por esta razón, el desarrollo de nuevas pruebas que permitan el diagnóstico precoz es prioritario. Se están buscando activamente análisis bioquímicos de antígenos o productos tumorales en el plasma de las pacientes, pero hasta la fecha ninguno de los propuestos tiene la sensibilidad y especificidad suficientes para resultar útil. El marcador sérico CA-125 se emplea en pacientes con cáncer ya conocido para vigilar las recidivas/progresión de la enfermedad.

La prevención del cáncer ovárico sigue siendo, además, una meta esquiva. La detección sistemática para identificar mujeres en riesgo (positivas para mutaciones de *BRCA* o con antecedentes familiares importantes) y el tratamiento mediante ovariosalpingectomía profiláctica son habituales actualmente, pero aún no se ha determinado el impacto a largo plazo de estas estrategias.

CONCEPTOS CLAVE

- Los tumores ováricos epiteliales se clasifican en benignos, *borderline* o malignos.
- Cerca del 80% de todos los tumores epiteliales ováricos son benignos y aparecen en mujeres jóvenes. Los tumores malignos se presentan con más frecuencia en mujeres de más edad y suman aproximadamente el 3% de todos los cánceres femeninos en EE. UU.
- La mayoría de los tumores epiteliales malignos son carcinomas serosos de alto grado, que tienen mal pronóstico, sobre todo porque se detectan cuando ya se han extendido fuera del ovario.
- Hay tres tipos histológicos principales de tumores epiteliales ováricos: seroso, mucinoso y endometrioide; todos ellos se subdividen en benignos, *borderline* y malignos.
- Los tumores benignos están compuestos por células epiteliales bien diferenciadas con proliferación mínima. Los *borderline* muestran mayor proliferación celular, pero no se asocian a invasión estromal. Los tumores malignos presentan más atipia epitelial y se definen por la presencia de invasión estromal.
- Los carcinomas ováricos se dividen actualmente en tumores de tipo I (bajo grado) y de tipo II (alto grado).
- El origen de los tumores ováricos sigue siendo objeto de investigación, pero está claro que los tumores asociados a *BRCA1* y *BRCA2,* así como un subgrupo de tumores serosos esporádicos, probablemente se origina a partir del epitelio de la trompa de Falopio, en vez del epitelio ovárico.

Tumores de células germinales

Los tumores de células germinales constituyen el 15-20% de todos los tumores ováricos. *La mayoría son teratomas quísticos benignos,* pero otros, encontrados principalmente en niñas y adultas jóvenes, pueden presentar comportamientos malignos y resultan problemáticos respecto al diagnóstico histoló-

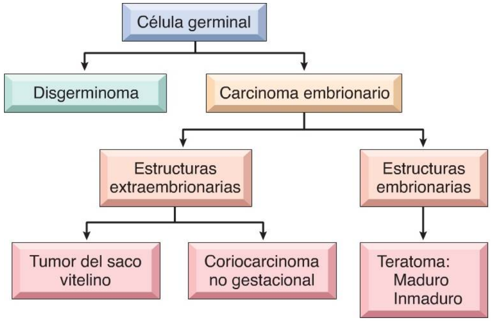


Figura 22-37 Histogenia y relaciones de los tumores originados en células germinales.

gico y el tratamiento. Son muy parecidos a los tumores de células germinales del testículo masculino (v. capítulo 21) y se originan de un modo parecido (fig. 22-37).

Teratomas

Los teratomas se dividen en tres grupos: 1) maduros (benignos); 2) inmaduros (malignos), y 3) monodérmicos o altamente especializados.

Teratomas maduros (benignos). La mayoría de los teratomas benignos son quísticos y a menudo se les denomina *quistes dermoides,* porque casi siempre están revestidos por estructuras similares a piel. Los teratomas quísticos aparecen por lo general en mujeres jóvenes durante los años fértiles. Es posible que se descubran accidentalmente, pero en ocasiones se asocian a síndromes paraneoplásicos clínicamente importantes, como encefalitis límbica inflamatoria, que puede remitir al extirpar el tumor.

MORFOLOGÍA

Los teratomas benignos son bilaterales en el 10-15% de los casos. Típicamente forman quistes de una sola cavidad que contienen pelo y material sebáceo (fig. 22-38). El corte revela una pared delgada revestida por epidermis opaca, arrugada, blanca grisácea, a menudo con tallos de pelo protuberantes. Dentro de la pared es frecuente encontrar estructuras dentarias y áreas de calcificaciones aparentes a simple vista.

Al microscopio, la pared del quiste está compuesta por epitelio escamoso estratificado con glándulas sebáceas subyacentes, pelo y otras estructuras de los anejos cutáneos (fig. 22-39). En la mayoría de los casos es posible identificar tejidos de otras capas germinales, como cartílago, hueso, tiroides y tejido nervioso. Los quistes dermoides en ocasiones están incorporados a la pared de un cistoadenoma mucinoso. **Aproximadamente el 1% de los dermoides sufren una transformación maligna, con más frecuencia a carcinoma epidermoide, pero también a otros cánceres (p. ej., carcinoma tiroideo, melanoma).**

En muy pocos casos, los teratomas benignos son sólidos y están compuestos en su totalidad por grupos heterogéneos, de aspecto benigno, de tejidos y estructuras organizadas procedentes de las tres capas germinales. Estos tumores tienen presumiblemente el mismo origen histogénico que los quistes dermoides, pero carecen de la diferenciación predominante a derivados ectodérmicos. Puede ser difícil distinguir estas neoplasias, a la inspección visual, de teratomas inmaduros malignos.

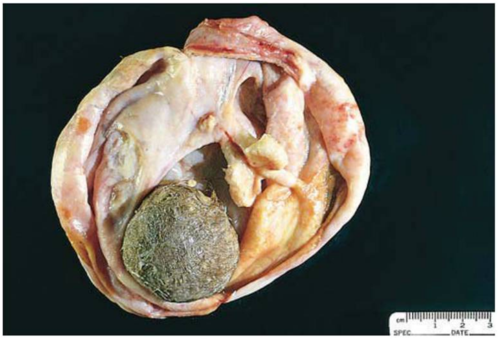


Figura 22-38 Teratoma quístico maduro (quiste dermoide) del ovario abierto. Son evidentes pelos *(abajo)* y la mezcla de tejidos.

El origen de los teratomas ha resultado fascinante durante siglos. Algunas creencias populares culpaban a las brujas, pesadillas o relaciones adúlteras con el demonio. El cariotipo de casi todos los teratomas ováricos benignos es 46,XX. Los análisis genéticos indican que la mayoría de los teratomas tienen su origen en un óvulo después de la primera división meiótica, mientras que una minoría surge antes de esa primera división.

Teratomas monodérmicos o especializados. Los teratomas monodérmicos constituyen un grupo curioso y excepcional de tumores, de los que los más frecuentes son el *estruma ovárico* y *carcinoide.* Siempre son unilaterales, aunque puede haber un teratoma contralateral. El estruma ovárico está compuesto en su totalidad por tejido tiroideo maduro, que puede ser funcional y producir hipertiroidismo. El carcinoide ovárico, originado presuntamente en el tejido intestinal de los teratomas, también es funcional en ocasiones: especialmente cuando alcanza un gran tamaño ($>$ 7 cm), puede producir la 5-hidroxitriptamina necesaria para causar el síndrome carcinoide, incluso sin metástasis hepáticas, ya que las venas ováricas drenan directamente a la circulación sistémica. El carcinoide ovárico primario debe diferenciarse del carcinoide intestinal metastásico, que es bilateral prácticamente siempre. El estruma carcinoide, una combinación de estruma ovárico y carcinoide en el mismo ovario, es aún más infrecuente. Solo el 2% de los carcinoides en teratomas generan metástasis, aproximadamente.

Teratomas malignos inmaduros. Estos son tumores infrecuentes que se diferencian de los teratomas benignos en que su tejido recuerda al tejido embrionario y fetal inmaduro. Se encuentran fundamentalmente en adolescentes prepúberes y mujeres jóvenes, la edad media es de 18 años.

MORFOLOGÍA

Los tumores son voluminosos, tienen una superficie externa lisa y suelen ser sólidos al corte. Puede haber pelo, material sebáceo, cartílago, hueso y calcificaciones, junto con áreas de necrosis y hemorragia. Al microscopio, se encuentran cantidades variables de tejidos inmaduros: neuroepitelio, cartílago, hueso, músculo y otros elementos. Un factor de riesgo importante respecto a la diseminación extraovárica posterior es el grado de malignidad histológica del tumor (de I a III), que depende de la proporción de tejido correspondiente a neuroepitelio inmaduro (fig. 22-40).

Los teratomas inmaduros crecen rápidamente, a menudo salen de la cápsula y se extienden localmente o a distancia. Los tumores en estadio I, no obstante, especialmente aquellos cuya histología es de bajo grado (grado 1), tienen un pronóstico excelente. Los tumores de mayor malignidad limitados al ovario suelen tratarse con quimioterapia profiláctica. La mayoría de las recidivas ocurren en los primeros 2 años, y la ausencia de enfermedad más allá de este período conlleva una gran probabilidad de curación.

Disgerminoma

El disgerminoma es el homólogo ovárico del seminoma testicular. Los disgerminomas representan aproximadamente el 2% de los cánceres de ovario y el 50% de los tumores de células germinales malignos del ovario. Pueden aparecer en la infancia, pero el 75% se producen en la segunda y la tercera décadas de la vida. Algunos se presentan en pacientes con disgenesia gonadal, seudohermafroditismo incluido. La mayoría de estos tumores carecen de función endocrina. Unos pocos se asocian a unas concentraciones elevadas de gonadotropina coriónica, hallazgo que se correlaciona con la presencia de células gigantes sincitiotrofoblásticas. Al igual que los seminomas, los disgerminomas expresan OCT-3, OCT-4 y NANOG. Estos factores de transcripción están implicados en el mantenimiento de la pluripotencialidad. También expresan el receptor de tirosi-

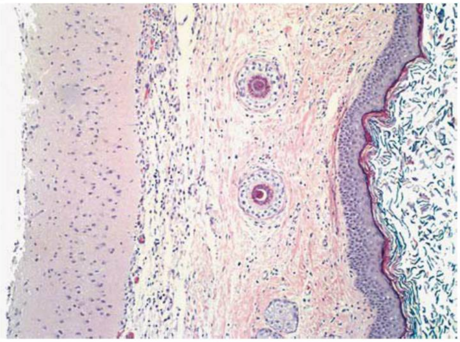


Figura 22-39 Teratoma quístico benigno. Imagen a pequeño aumento de piel *(margen derecho);* debajo de esta hay tejido cerebral *(margen izquierdo).*

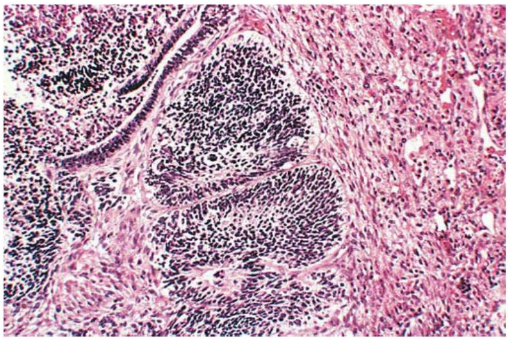


Figura 22-40 Teratoma inmaduro del ovario que muestra neuroepitelio primitivo.

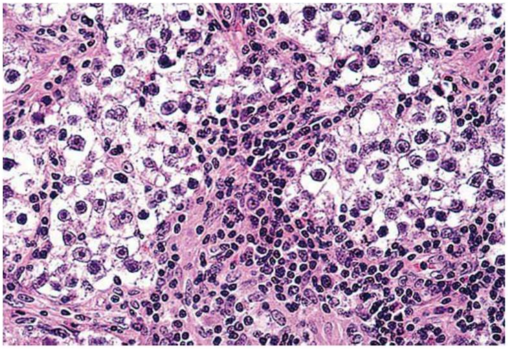


Figura 22-41 Disgerminoma que contiene células tumorales poliédricas con núcleos redondeados e inflamación adyacente.

na cinasa KIT, y cerca de un tercio tiene mutaciones activadoras en el gen *KIT*. Estas proteínas son marcadores diagnósticos útiles y, en el caso de KIT, también podrían servir de diana terapéutica.

MORFOLOGÍA

La mayoría de los disgerminomas (80-90%) son tumores unilaterales cuyo tamaño oscila de nódulos apenas visibles a masas que ocupan prácticamente todo el abdomen. Al corte presentan un aspecto sólido de color amarillo blanquecino a rosa grisáceo, y a menudo son blandos y carnosos. Al igual que el seminoma, están compuestos por grandes células vesiculosas con citoplasma transparente, límites celulares bien definidos y núcleos regulares de posición central. Las células tumorales crecen en láminas o cordones separados por un estroma fibroso escaso (fig. 22-41), que está infiltrado por linfocitos maduros y puede contener algún granuloma. A veces, se encuentran nódulos pequeños de disgerminoma en la pared de un teratoma quístico benigno; y viceversa, un tumor predominantemente disgerminomatoso contiene un teratoma quístico pequeño.

Todos los disgerminomas son malignos, pero el grado de atipia histológica es variable, y solo cerca de un tercio se comporta de forma agresiva. Un tumor unilateral con la cápsula indemne que no se haya extendido fuera del ovario tiene un pronóstico excelente (tasa de curación del 96%) con la ovariosalpingectomía simple. Estas neoplasias responden a la quimioterapia; incluso es posible a menudo lograr la curación en aquellas que han salido del ovario. La supervivencia global supera el 80%.

Tumor del saco vitelino

Aunque infrecuente, el tumor del saco vitelino (también denominado *tumor del seno endodérmico*) sigue siendo el segundo tumor maligno originado en las células germinales. Se cree que deriva de células germinales malignas que se diferencian hacia el linaje del saco vitelino extraembrionario (v. fig. 22-37). Del mismo modo que el saco vitelino normal, las células tumorales elaboran *α-fetoproteína.* Su característica histológica distintiva es una estructura glomerular compuesta por un vaso sanguíneo central envuelto por células tumorales dentro de un espacio que también está revestido por células tumorales *(cuerpo de Schiller-Duval)* (fig. 22-42). En todos los tumores existen abundantes gotículas hialinas intra- y extracelulares, y algunas de ellas se tiñen para α-fetoproteína con técnicas de inmunoperoxidasa.

La mayoría de las pacientes son niñas o jóvenes en las que la enfermedad se manifiesta con dolor abdominal y masa pélvica de crecimiento rápido, que habitualmente parece afectar solo a un ovario. Con quimioterapia de combinación, la supervivencia es superior al 80%, independientemente del estadio.

Coriocarcinoma

El coriocarcinoma, mayoritariamente de origen placentario, es un ejemplo de diferenciación extraembrionaria de células germinales malignas, al igual que el tumor del saco vitelino. Por lo general se acepta que solo es posible confirmar el origen en las células germinales en mujeres prepúberes, porque después de esa edad no se puede descartar que su origen sea un embarazo ectópico ovárico.

La mayoría de los coriocarcinomas ováricos aparecen junto con otros tumores de células germinales, y el coriocarcinoma puro es totalmente excepcional. Son idénticos en cuanto a su histología a los tumores placentarios (descritos más adelante). Los tumores ováricos son agresivos y, por lo general, ya han metastatizado por vía hematógena a los pulmones, hígado, hueso y otras zonas en el momento del diagnóstico. Al igual que todos los coriocarcinomas, producen concentraciones elevadas de *gonadotropinas coriónicas,* que pueden resultar útiles para establecer el diagnóstico y detectar recidivas. A diferencia de los coriocarcinomas del tejido placentario, los del ovario no suelen responder a la quimioterapia y a menudo son mortales.

Otros tumores de células germinales

Estos son: 1) carcinoma embrionario, tumor muy maligno de elementos embrionarios primitivos histológicamente parecido al carcinoma embrionario de los testículos (v. capítulo 21); 2) poliembrioma, tumor maligno que contiene los denominados cuerpos embrioides, y 3) tumor de células germinales, con distintas combinaciones de disgerminoma, teratoma, tumor del saco vitelino y coriocarcinoma.

CONCEPTOS CLAVE

Tumores de células germinales

- Los tumores de células germinales constituyen el 15-20% de todos los tumores ováricos.
- La mayoría son teratomas quísticos maduros (quistes dermoides) en mujeres de edad fértil.

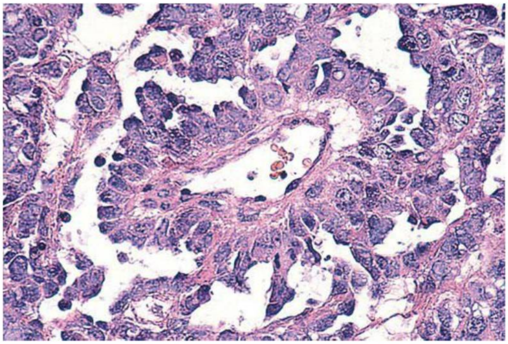


Figura 22-42 Cuerpo de Schiller-Duval en un tumor del saco vitelino.

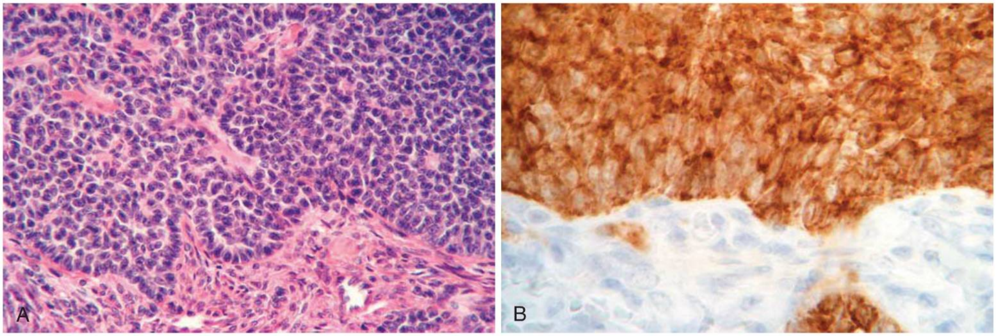


Figura 22-43 Tumor de células de la granulosa. **A.** Las células tumorales están dispuestas en láminas interrumpidas por pequeñas estructuras semejantes a folículos (cuerpos de Call-Exner). **B.** La tinción inmunohistoquímica intensamente positiva con un anticuerpo frente a inhibina caracteriza estos tumores.

- El resto de ellos aparecen en mujeres jóvenes y niñas; en estos grupos de edad predominan los tumores malignos.
- Los teratomas inmaduros se diferencian de los maduros por la presencia de elementos inmaduros, neuroepitelio primitivo con más frecuencia.
- Los tumores de células germinales muestran varias líneas de diferenciación hacia ovogonias (disgerminoma), saco vitelino extraembrionario (tumores del saco vitelino), placenta (coriocarcinoma) o múltiples capas germinales (teratoma).

Tumores de los cordones sexuales/estroma

Estas neoplasias ováricas derivan del estroma ovárico, que, a su vez, proviene de los cordones sexuales de la gónada embrionaria. El mesénquima gonadal indiferenciado produce en último término tipos específicos de células en la gónada masculina (Sertoli y Leydig) y femenina (granulosa y teca), y es posible identificar en el ovario tumores que se parecen a todos estos tipos celulares. Además, como algunas de estas células secretan normalmente estrógenos (células de la teca y granulosa) o andrógenos (células de Leydig), sus tumores correspondientes pueden ser feminizantes (tumores de células de la teca/granulosa) o masculinizantes (tumores de células de Leydig).

Tumores de células de la granulosa

Están compuestos por células que recuerdan a las células de la granulosa de un folículo ovárico en desarrollo. Se dividen, a grandes rasgos, en tumores de células de la granulosa del adulto e infantiles, según la edad de la paciente, pero también basándose en los hallazgos morfológicos. En conjunto, estas neoplasias representan cerca del 5% de todos los tumores ováricos, y los tumores de células de la granulosa del adulto suman el 95% de todos los tumores de células de la granulosa. Aunque pueden aparecer a cualquier edad, unas dos terceras partes se presentan en mujeres posmenopáusicas.

MORFOLOGÍA

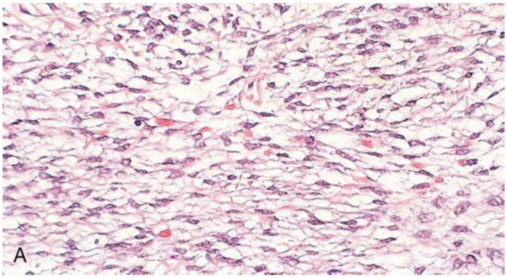
Los tumores de células de la granulosa suelen ser unilaterales y oscilan de focos microscópicos a grandes masas quísticas, sólidas y encapsuladas. Los tumores hormonalmente activos tienen un color amarillo al corte, debido a los lípidos intracelulares.

El componente de células de la granulosa de estos tumores tiene muchos patrones histológicos. Las células pequeñas, de cúbicas a poligonales, pueden crecer en cordones anastomosados, láminas o hileras (fig. 22-43*A*). En algunos casos, unas estructuras pequeñas y bien definidas, parecidas a glándulas y rellenas de un material acidófilo, recuerdan a los folículos inmaduros **(cuerpos de Call-Exner).** Cuando estas estructuras son patentes, el diagnóstico es sencillo. A veces hay un componente de tecoma predominante, que consiste en grupos o láminas de células cúbicas o poligonales (v. más adelante). En algunos tumores, las células de la granulosa o la teca pueden aparecer más redondeadas y contener un citoplasma abundante característico de la luteinización (tumores de células de la granulosa/teca luteinizados).

Los tumores de células de la granulosa son clínicamente relevantes por dos motivos: 1) pueden producir grandes cantidades de estrógenos, y 2) en ocasiones se comportan como neoplasias malignas de bajo grado. Los tumores funcionalmente activos en niñas prepúberes (tumores de células de la granulosa infantiles) conducirían al desarrollo sexual precoz. En las mujeres adultas se asocian, en ocasiones, a una enfermedad mamaria proliferativa, hiperplasia y carcinoma endometrial, que acaba por desarrollarse en el 10-15% de las mujeres con tumores productores de esteroides. En ocasiones, los tumores de células de la granulosa producen andrógenos, masculinizando a la paciente.

Todos los tumores de células de la granulosa son potencialmente malignos. Es difícil predecir su comportamiento biológico basándose en la histología. La probabilidad de malignidad (recidiva, extensión) oscila entre el 5 y el 25%. Por lo general, los tumores malignos siguen una evolución lenta y las recidivas locales pueden ser susceptibles de tratamiento mediante cirugía. En ocasiones aparecen recidivas en la pelvis y abdomen 10-20 años después de la extirpación del tumor original. La supervivencia a los 10 años es del 85%, aproximadamente. Los tumores compuestos predominantemente por células de la teca casi nunca son malignos.

Los tumores de células de la granulosa se asocian a concentraciones séricas y tisulares aumentadas de *inhibina,* un producto de estas células. Este biomarcador podría ser útil para identificar tumores de células de la granulosa y otros tumores de cordones sexuales/estroma, y en la vigilancia de las pacientes en tratamiento por estas neoplasias (fig. 22-43*B*). Estudios recientes han descrito mutaciones del gen *FOXL2* en el 97% de los tumores de células de la granulosa del adulto.



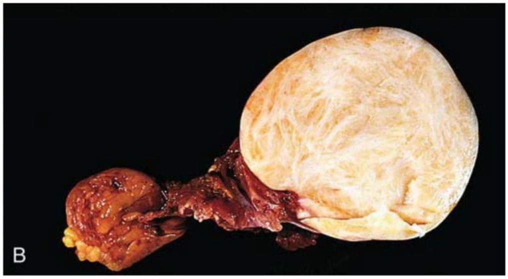


Figura 22-44 Fibromas del ovario. **A.** Tecoma-fibroma compuesto por células estromales ensanchadas y diferenciadas con aspecto tecal. **B.** Gran fibroma ovárico cortado por la mitad en forma de masa blanquecina y firme *(derecha).* Está unido a la trompa de Falopio.

Aunque aún no se han dilucidado los detalles, el *FOXL2* codifica un factor de transcripción importante para el desarrollo de las células de la granulosa, lo que explica presumiblemente su gran asociación con este tipo de tumor. Curiosamente, las mutaciones del *FOXL2,* en un estudio pequeño, eran infrecuentes en el tumor infantil, lo que indica que es genéticamente distinto del tipo adulto.

Fibromas, tecomas y fibrotecomas

Los tumores del estroma ovárico compuestos por fibroblastos (fibromas) o células fusiformes ensanchadas con gotitas de lípidos (tecomas) son relativamente frecuentes y representan cerca del 4% de todos los tumores ováricos (fig. 22-44*A*). Muchos tumores contienen una mezcla de estas células y se denominan *fibrotecomas.* Los tecomas puros son muy infrecuentes, pero los tumores con predominio de esas células pueden fabricar hormonas. Por el contrario, los fibromas, como norma, son inactivos.

Los fibromas del ovario son unilaterales en el 90% de los casos y habitualmente forman masas sólidas, esféricas o ligeramente lobuladas, encapsuladas, duras y de color gris blanquecino, recubiertas por la serosa ovárica indemne y brillante (fig. 22-44*B*). Al examen histológico están compuestos por fibroblastos bien diferenciados y escaso estroma colágeno interpuesto. En ocasiones se identifican áreas focales de diferenciación tecal.

La mayoría de estos tumores debutan clínicamente como masa pélvica, a veces acompañada de dolor y dos asociaciones indudablemente curiosas. La primera es ascitis, presente en cerca del 40% de los tumores mayores de 6 cm de diámetro. Rara vez también hay hidrotórax, por lo general solo derecho. Esta combinación de hallazgos (tumor ovárico, hidrotórax y ascitis) se denomina *síndrome de Meigs.* Su patogenia es desconocida. La segunda asociación es con el síndrome del nevo basocelular, descrito en el capítulo 25. La inmensa mayoría de fibromas, fibrotecomas y tecomas son benignos. En muy pocas ocasiones se identifican fibromas celulares con actividad mitótica y aumento de la relación núcleo/citoplasma; como es posible que su evolución sea maligna, se llaman *fibrosarcomas.*

Tumores de células de Sertoli-Leydig

Estos tumores son con frecuencia funcionales y habitualmente producen masculinización o desfeminización, pero unos pocos tienen efectos estrogénicos. Las células tumorales pasan por los mismos estadios, hasta cierto punto, que las células testiculares de Sertoli o Leydig en distintas fases del desarrollo. Se producen en mujeres de todas las edades, aunque la incidencia máxima es en la segunda y tercera décadas. En más de la mitad de los casos, las células tumorales presentan mutaciones de *DICER1,* gen que, como recordará, codifica una endonucleasa esencial para el procesamiento correcto de los micro-ARN (v. capítulo 1). La presencia de mutaciones de *DICER1* indica que en la génesis de células estromales en sentido masculino podrían estar implicadas anomalías de la expresión génica relacionadas con la desregulación de los micro-ARN.

MORFOLOGÍA

Estos tumores son unilaterales y a simple vista pueden parecerse a los tumores de células de la granulosa. Al corte, la superficie suele ser sólida y de color gris a pardo dorado (fig. 22-45*A*). Microscópicamente se observa una diferenciación variable. Los tumores bien diferenciados presentan túbulos compuestos por células de Sertoli o de Leydig separados por estroma (fig. 22-45*B*). Las formas intermedias muestran solo el esbozo de túbulos inmaduros y grandes células de Leydig eosinófilas. Los tumores mal diferenciados tienen un patrón sarcomatoso, con cordones de células epiteliales dispuestos desordenadamente. Es posible que no haya células de Leydig. En ocasiones estos tumores presentan elementos heterólogos, como glándulas mucinosas, hueso y cartílago.

La incidencia de recidivas o metástasis de los tumores de células de Sertoli-Leydig es inferior al 5%. Estas neoplasias pueden bloquear el desarrollo sexual femenino normal en las niñas y causar desfeminización en las mujeres, manifestada por atrofia de las mamas, amenorrea, esterilidad y caída del cabello. El síndrome progresa en ocasiones a una virilización llamativa (hirsutismo), asociada a una distribución masculina del vello, hipertrofia del clítoris y cambio de la voz.

Otros tumores de los cordones sexuales/estroma

Hay otros tumores ováricos de origen en los cordones sexuales o el estroma, infrecuentes pero definidos, que producen con frecuencia hormonas esteroideas.

- Los *tumores de células hiliares (tumores de células de Leydig puros)* suelen derivar de grupos de células poligonales dispuestas alrededor de los vasos hiliares. Estos tumores infrecuentes y unilaterales están compuestos por grandes células de Leydig llenas de lípidos con límites bien definidos y estructuras citoplásmicas características llamadas cristaloides de Reinke. Las mujeres con estos tumores presentan habitualmente signos de masculinización en forma de hirsutismo, cambio de voz y aumento de tamaño del

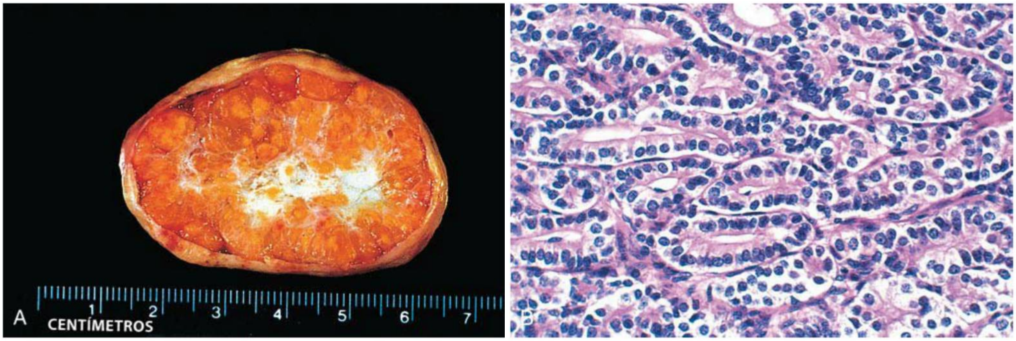


Figura 22-45 Tumor de células de Sertoli. **A.** Fotografía que ilustra el color amarillo dorado característico del tumor. **B.** Microfotografía que muestra túbulos de células de Sertoli bien diferenciadas. (Por cortesía del Dr. William Welch, Brigham and Women's Hospital, Boston, Mass.)

clítoris, pero estas alteraciones son más leves que las observadas en los tumores de células de Sertoli-Leydig. Los tumores producen, predominantemente, testosterona. El tratamiento consiste en la escisión quirúrgica. Los tumores genuinos de las células del hilio son casi siempre benignos.

- El *luteoma de la gestación* es un tumor muy infrecuente que se parece mucho al cuerpo lúteo de la gestación. Estos tumores pueden producir virilización en pacientes gestantes y sus hijas.
- El *gonadoblastoma* es un tumor infrecuente compuesto por células germinales y derivadas de los cordones sexuales/estroma parecidas a células de Sertoli y de la granulosa inmaduras. Se produce en personas con desarrollo sexual anómalo y gónadas de naturaleza indeterminada. El 80% de los pacientes son fenotípicamente mujeres, y el 20%, hombres con testículos no descendidos y órganos secundarios internos femeninos. En el 50% de los casos hay también un disgerminoma. El pronóstico es excelente si el tumor se extirpa en su totalidad.

CONCEPTOS CLAVE

Tumores de los cordones sexuales/estroma

- Los tumores de células de la granulosa son las neoplasias malignas más frecuentes de este grupo. Se trata de tumores de crecimiento lento, pero pueden recidivar 10-20 años después de la resección del tumor primario. Con frecuencia producen hormonas y se asocian a hiperplasia/cáncer endometrial.
- Los fibromas son tumores benignos relativamente frecuentes compuestos por fibroblastos. Son predominantemente unilaterales y, por lo general, no producen hormonas.
- Los tecomas puros son muy infrecuentes, pero pueden ser hormonalmente activos.
- Los tumores de células de Sertoli-Leydig se manifiestan habitualmente por masculinización, y menos del 5% producen recidivas o metástasis.

Tumores metastásicos

Los tumores metastásicos del ovario más frecuentes son los derivados de neoplasias de origen mülleriano: útero, trompa de Falopio, ovario contralateral y peritoneo pélvico. Los tumores metastásicos extramüllerianos más frecuentes en el ovario son carcinomas de mama y tubo digestivo, incluidos colon, estómago, vías biliares y páncreas. También pertenecen a este grupo los escasísimos casos de seudomixoma peritoneal, asociado a tumores apendiculares. Un nombre clásico del carcinoma digestivo que afecta a los ovarios es el *tumor de Krukenberg,* caracterizado por metástasis bilaterales compuestas por células en anillo de sello productoras de mucina, con más frecuencia de origen gástrico.

TRASTORNOS DE LA GESTACIÓN Y LA PLACENTA

Las enfermedades de la gestación y los trastornos placentarios son causas importantes de muerte fetal intrauterina o perinatal, malformaciones congénitas, retraso del crecimiento intrauterino, muerte materna y morbilidad para madre e hijo. En esta sección solo se abordan aquellos trastornos en los que el reconocimiento de las características morfológicas contribuye a la compresión del problema clínico. Estos son algunos trastornos de la primera mitad de la gestación, segunda parte de la misma y neoplasias trofoblásticas.

La comprensión de los trastornos placentarios exige un conocimiento operativo de la anatomía normal de la placenta. Este órgano está compuesto por vellosidades coriónicas (figs. 22-46*A*, *B*) que brotan del corion para constituir una gran área de contacto entre la circulación materna fetal. En la placenta madura, la sangre materna entra en el espacio intervelloso a través de arterias endometriales (arterias espirales) y circula alrededor de las vellosidades para permitir el intercambio de gases y nutrientes (fig. 22-47). La sangre desoxigenada retorna desde el espacio intervelloso a la decidua y pasa a las venas endometriales. La sangre fetal desoxigenada llega a la placenta a través de dos arterias umbilicales que se ramifican radialmente para formar las arterias coriónicas. Las arterias coriónicas siguen ramificándose al pasar a las vellosidades. En las vellosidades coriónicas forman un sistema capilar extenso, llevando la

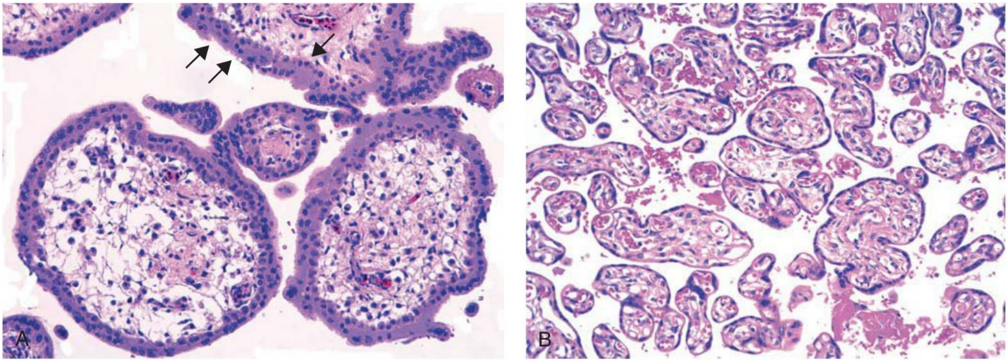


Figura 22-46 Placenta normal. **A.** Vellosidades coriónicas del primer trimestre compuestas por una red frágil de estroma central rodeada por dos capas distintas de epitelio; la capa externa está formada por el sincitiotrofoblasto *(dos flechas)*, y la interna, por el citotrofoblasto *(flecha)*. **B.** Vellosidades coriónicas del tercer trimestre formadas por estroma con una densa red de capilares dilatados rodeados por sincitiotrofoblasto y citotrofoblasto muy ralos (mismos aumentos que en **A**).

sangre fetal muy cerca de la materna. La difusión de gases y nutrientes se produce a través de las células endoteliales capilares vellosas y el sincitiotrofoblasto y citotrofoblasto muy ralos. En circunstancias normales, la sangre fetal y la materna apenas se mezclan, o no lo hacen, aunque a la circulación materna llega el ADN fetal libre suficiente para permitir las pruebas genéticas prenatales (v. capítulo 5). La sangre oxigenada en la placenta retorna al feto a través de la única vena umbilical.

Trastornos de la primera mitad de la gestación

Aborto espontáneo

El aborto espontáneo se define como la finalización de la gestación antes de la semana 20. La mayoría de los casos suceden antes de las 12 semanas. El 10-15% de las gestaciones

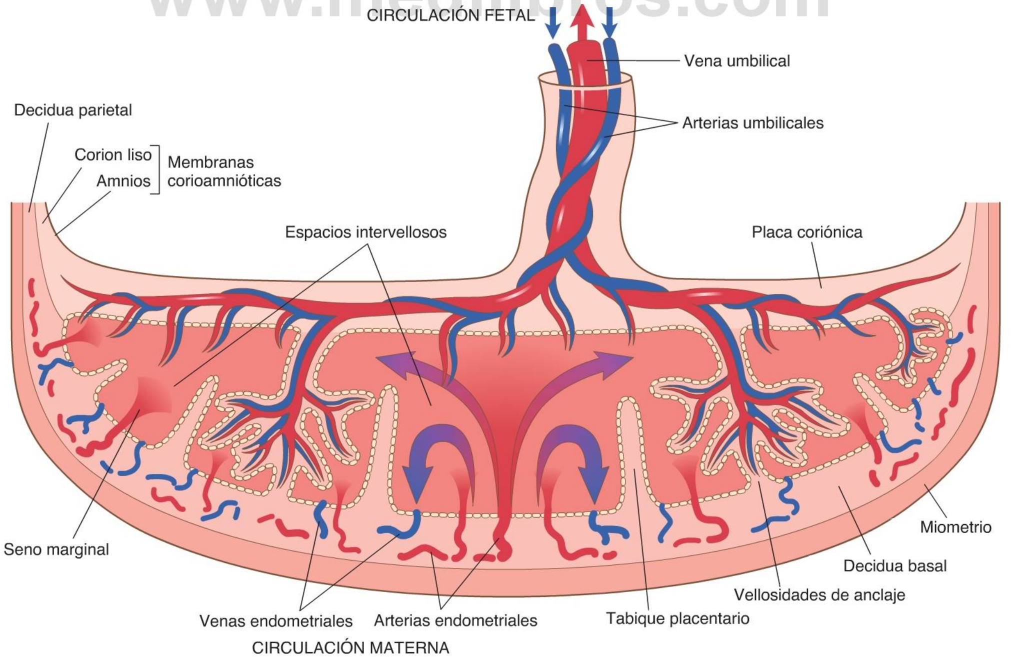


Figura 22-47 Esquema de la anatomía de la placenta. Dentro del límite externo del miometrio hay una capa de decidua, de la que se originan los vasos maternos y transportan y recogen sangre de los espacios intervellosos. Los vasos umbilicales se ramifican y acaban en las vellosidades placentarias, donde tiene lugar el intercambio de nutrientes.

clínicamente determinadas terminan en aborto espontáneo. Sin embargo, mediante análisis sensibles de gonadotropina coriónica, se ha determinado que otro 20% de las gestaciones precoces en mujeres sanas acaban espontáneamente, muchas sin llegar a detectarse. En la mayoría de los casos individuales se desconocen los mecanismos que llevan al fin precoz de la gestación. No obstante, se han identificado múltiples causas fetales y maternas de aborto. Las más importantes son las siguientes:

- *Anomalías cromosómicas fetales,* como aneuploidía, poliploidía y translocaciones, presentes en cerca del 50% de los abortos precoces. Otros defectos genéticos más leves, para los que no existen habitualmente pruebas genéticas rutinarias, explican una proporción adicional de abortos.
- *Factores endocrinos maternos,* incluidos defecto de la fase lútea, diabetes mal controlada y otros trastornos endocrinos no corregidos.
- *Defectos físicos del útero,* como leiomiomas submucosos, pólipos uterinos y malformaciones uterinas, que pueden impedir o alterar la implantación.
- *Trastornos sistémicos que afecten a la vasculatura materna,* como síndrome por anticuerpos antifosfolipídicos, hipertensión y coagulopatías.
- *Infecciones* por protozoos (toxoplasma), bacterias (micoplasma, listeria) o distintos virus. La infección ascendente es especialmente frecuente en los abortos del segundo trimestre.

Embarazo ectópico

Embarazo ectópico significa implantación del embrión en un lugar distinto de la localización intrauterina normal; el lugar más frecuente es la porción extrauterina de la trompa de Falopio (cerca del 90% de los casos). Otras zonas son el ovario, la cavidad abdominal y la porción intrauterina de la trompa de Falopio (gestación en el cuerno). Los embarazos ectópicos constituyen el 2% de las gestaciones confirmadas. El trastorno predisponente más importante, presente en el 35-50% de las pacientes, es la *enfermedad inflamatoria pélvica* previa que produce cicatrices dentro de la luz tubárica (salpingitis crónica). El riesgo de embarazo ectópico también aumenta con las cicatrices y adherencias peritoneales, que pueden estar causadas por apendicitis, endometriosis y cirugías previas. En algunos casos, sin embargo, las trompas de Falopio son aparentemente normales. El uso de dispositivos intrauterinos anticonceptivos se asocia al doble de embarazos ectópicos.

La gestación ovárica se debe a la fecundación y el atrapamiento del óvulo dentro del folículo inmediatamente en el momento de su rotura. La gestaciones abdominales se producen cuando el óvulo fecundado no logra entrar en el extremo con fimbrias de la trompa o sale de este. En todas las localizaciones anómalas, el óvulo fecundado se desarrolla normalmente, formando tejido placentario, bolsa amniótica y embrión. El lugar de implantación materno también puede desarrollar cambios deciduales.

MORFOLOGÍA

El embarazo tubárico es la causa más frecuente de hematosálpinx (trompa de Falopio llena de sangre) y siempre debe sospecharse ante un hematoma tubárico. Inicialmente, el saco embrionario rodeado de vellosidades coriónicas inmaduras se implanta en la luz de la trompa. Las células trofoblásticas y vellosidades coriónicas invaden después la pared tubárica, como harían en el útero en una gestación normal. **Con el tiempo, el crecimiento del saco gestacional distiende la trompa de Falopio, causando el adelgazamiento de la pared y su rotura. La rotura suele provocar una hemorragia intraperitoneal masiva, que, a veces, resulta mortal.** Con menos frecuencia, la gestación tubárica involuciona espontáneamente y se reabsorbe, o bien se expulsa a través del extremo con fimbrias de la trompa a la cavidad abdominal (aborto tubárico).

Características clínicas. **La rotura de un embarazo tubárico es una urgencia médica.** La evolución clínica del embarazo ectópico tubárico está caracterizada por la aparición de dolor abdominal moderado o intenso y hemorragia vaginal de 6-8 semanas después del último período menstrual, correspondientes a distensión y posterior rotura de la trompa de Falopio. En esos casos, la paciente puede desarrollar rápidamente un *shock hemorrágico* con signos de abdomen agudo y, por tanto, es esencial el diagnóstico precoz. Este se basa en la determinación de las concentraciones de gonadotropina coriónica, ecografía pélvica, biopsia endometrial (que muestra decidua sin vellosidades coriónicas ni lugar de implantación) y/o laparoscopia. A pesar de los avances en el diagnóstico precoz, el embarazo ectópico sigue siendo responsable del 4-10% de los fallecimientos asociados a la gestación.

Trastornos de la segunda mitad de la gestación

Los trastornos que acontecen en el tercer trimestre de la gestación están relacionados con la compleja anatomía de la placenta en maduración. La interrupción completa del flujo sanguíneo del cordón umbilical por cualquier causa (p. ej., nudos constrictores o compresión) puede resultar mortal para el feto. Las infecciones ascendentes que afecten a las membranas corioamnióticas resultan, en ocasiones, en rotura prematura de las membranas amnióticas y parto prematuro. Las hemorragias retroplacentarias en la zona de contacto entre la placenta y el miometrio *(desprendimiento prematuro de una placenta normoinserta)* suponen una amenaza vital para la madre y el feto. La rotura de los vasos fetales en las vellosidades terminales puede causar una pérdida significativa de sangre fetal, con la consiguiente lesión o muerte del feto. La mala perfusión uteroplacentaria puede estar precipitada por implantación o desarrollo anómalos de la placenta, o enfermedad vascular materna; sus efectos abarcan desde retraso leve del crecimiento intrauterino hasta isquemia uteroplacentaria grave y preeclampsia materna.

Placentas gemelares

Las gestaciones gemelares se deben a la fecundación de dos óvulos (dicigóticas) o la división de un óvulo fecundado (monocigóticas). Hay tres tipos básicos de placentas gemelares (fig. 22-48): diamnióticas dicigóticas (que pueden estar fusionadas), diamnióticas monocigóticas y monoamnióticas monocigóticas. Las placentas monocigóticas suponen gemelos monocigóticos (idénticos), y el momento en que se produce la división del embrión en desarrollo determina la presencia de uno o dos amnios. Las placentas dicigóticas pueden producirse con gemelos mono- o dicigóticos y son inespecíficas.

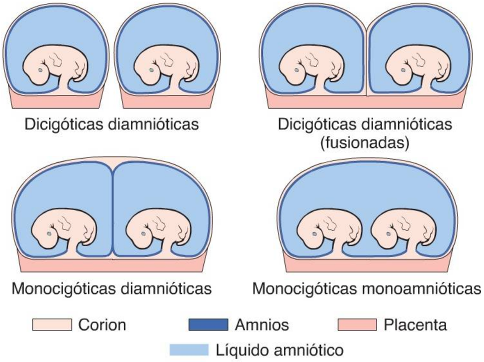


Figura 22-48 Representación esquemática de los distintos tipos de placentación gemelar y sus relaciones con las membranas. (Adaptado de Gersell D, et al: Diseases of the placenta. In Kurman R (ed): Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract. New York, Springer-Verlag, 1994.)

Una complicación de la gestación gemelar monocigótica es el *síndrome de transfusión gemelogemelar*. Las placentas gemelas monocigóticas tienen anastomosis vasculares que conectan las circulaciones de los gemelos, y en algunos casos estas conexiones incluyen una o más derivaciones arteriovenosas. Si estas derivaciones aumentan preferencialmente el flujo sanguíneo a uno de los gemelos a expensas del segundo, este recibirá una perfusión insuficiente, mientras que el primero tendrá una sobrecarga de líquido. Este fenómeno constituye el síndrome de transfusión gemelogemelar, que en casos graves puede resultar en la muerte de uno o los dos fetos.

Anomalías de la implantación placentaria

Varios tipos de implantaciones anómalas de la placenta se asocian a complicaciones importantes. La *placenta previa* es un trastorno en el que la placenta se implanta en el segmento uterino inferior o el cuello, y a menudo produce una hemorragia grave del tercer trimestre. Una placenta previa completa tapa el orificio cervical interno y, por tanto, obliga a realizar el parto por cesárea para evitar la rotura placentaria y una hemorragia materna mortal durante el parto vaginal. La *placenta accreta* está causada por ausencia parcial o total de la decidua, de modo que las vellosidades placentarias se adhieren directamente al miometrio, lo que lleva a la imposibilidad de desprendimiento de la placenta en el parto. Es una causa importante de hemorragia posparto grave y potencialmente mortal. Los factores predisponentes frecuentes son placenta previa (hasta en el 60% de los casos) y antecedentes de cesárea.

Infecciones placentarias

Las infecciones de la placenta surgen por dos vías: 1) infección ascendente a través del canal del parto, y 2) infección hematógena (transplacentaria). Las infecciones ascendentes son, con mucho, las más frecuentes y casi siempre bacterianas; en buena parte de los casos, la infección localizada de las membranas provoca su rotura prematura y parto pretérmino. El líquido amniótico puede estar turbio con un exudado purulento, y al microscopio el corion-amnios contiene un infiltrado de neutrófilos acompañado de edema y congestión de los vasos (figs. 22-49*A*, *B*). La infección provoca a menudo una reacción fetal consistente en «vasculitis» de los vasos umbilicales y la placa coriónica fetal. En unas pocas ocasiones, las infecciones bacterianas se deben a diseminación hematógena a la placenta, provocando vellositis agudas (fig. 22-49*C*).

La placenta puede resultar afectada por varias infecciones hematógenas, clásicamente conocidas como grupo TORCH (*t*oxoplasmosis y *o*tros [sífilis, tuberculosis, listeriosis], *r*ubéola, *c*itomegalovirus, *h*erpes simple). Causan infiltrados de células inflamatorias crónicas en las vellosidades coriónicas (vellositis crónica) y están descritos en el capítulo 10.

Preeclampsia y eclampsia

La preeclampsia es un síndrome sistémico caracterizado por disfunción endotelial generalizada en la madre que

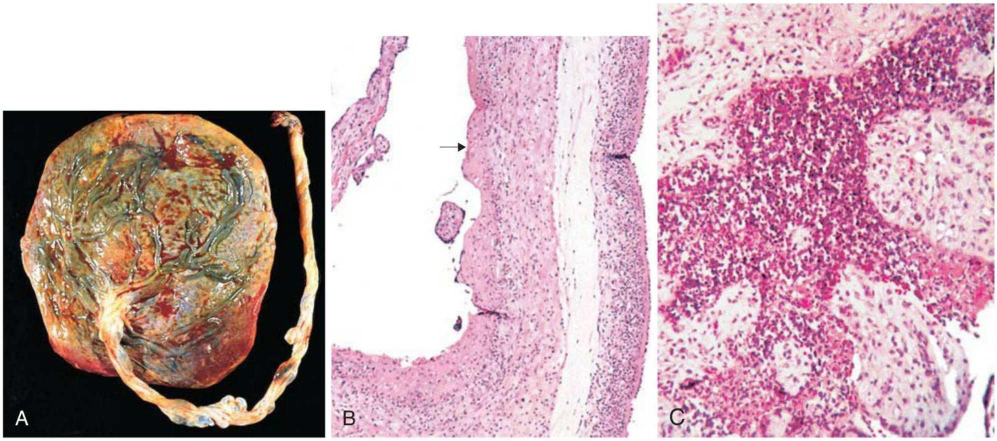


Figura 22-49 Infecciones placentarias producidas por vía ascendente y hematógena. Corioamnionitis aguda. **A.** En el examen macroscópico, la placenta contiene membranas verdosas opacas. **B.** Microfotografía que muestra un infiltrado inflamatorio denso en forma de banda en la superficie amniótica *(flecha)*. **C.** Intervellositis necrosante aguda, secundaria a una infección maternofetal por *Listeria*.

presenta durante la gestación hipertensión, edemas y proteinuria. Aparece en cerca del 3-5% de las mujeres gestantes, habitualmente en el tercer trimestre y con más frecuencia en primíparas (mujeres embarazadas por primera vez). En algunas de ellas la enfermedad es más grave, y presentan convulsiones; esta forma del trastorno, de mayor gravedad, se denomina *eclampsia.* Otras complicaciones debidas a la disfunción endotelial sistémica son hipercoagulabilidad, insuficiencia renal aguda y edema de pulmón. Cerca del 10% de las mujeres con preeclampsia grave desarrolla anemia hemolítica microangiopática, aumento de las enzimas hepáticas y disminución de las plaquetas, conocido como síndrome HELLP (v. capítulo 17). La preeclampsia debe diferenciarse de la hipertensión gestacional que se desarrolla en la gestación sin proteinuria.

Patogenia. **Aunque siguen investigándose los mecanismos exactos que conducen al desarrollo de preeclampsia, está claro que la placenta es esencial en la patogenia del síndrome, porque los síntomas desaparecen rápidamente tras el alumbramiento.** Las anomalías críticas en la preeclampsia son disfunción endotelial difusa, vasoconstricción (que provoca hipertensión) y aumento de la permeabilidad vascular (causante de proteinuria y edemas). Trabajos recientes han demostrado que estos efectos están mediados muy probablemente por factor(es) derivado(s) de la placenta y liberado(s) a la circulación materna. Aunque la liberación de dichos factores y el desarrollo del síndrome clínico suceden en la última etapa de la gestación, la patogenia de la enfermedad parece estar estrechamente ligada a los primeros efectos del embarazo y la placentación. Las alteraciones fisiopatológicas principales son aparentemente las siguientes:

- *Vasculatura placentaria anómala.* Los procesos precipitantes en la patogenia de la preeclampsia son implantación anómala del trofoblasto y fracaso de la remodelación fisiológica de los vasos maternos, necesario para la perfusión adecuada del lecho placentario. En la gestación normal, las células trofoblásticas extravellosas fetales (células trofoblásticas no asociadas a vellosidades coriónicas) invaden la decidua materna y los vasos deciduales en el punto de implantación, destruyen el músculo liso vascular y sustituyen las células endoteliales maternas por trofoblastos fetales (formándose vasos sanguíneos fetomaternos híbridos). Este proceso convierte a las arterias espirales deciduales de vasos de resistencia de pequeño calibre en vasos uteroplacentarios de gran capacidad sin cubierta de músculo liso (fig. 22-50). En la preeclampsia no se produce esta remodelación, dejando a la placenta muy mal preparada para satisfacer las demandas circulatorias crecientes de la última parte de la gestación, y abonando el terreno al desarrollo de isquemia placentaria.
- *Disfunción endotelial y desequilibrio de factores angiógenos y antiangiógenos.* Aunque no se ha demostrado formalmente, una hipótesis establece que, en respuesta a la hipoxia, la placenta isquémica libera factores a la circulación materna que causan un desequilibrio entre los factores angiógenos y antiangiógenos circulantes; este, a su vez, provoca disfunción endotelial materna sistémica y los síntomas clínicos de la enfermedad. Apoya esta propuesta el hecho de que las concentraciones sanguíneas de dos factores antiangiógenos derivados de la placenta, tirosina cinasa soluble similar a FMS (sFlt1) y endoglina, que antagonizan los efectos de VEGF y TGF-β, respectivamente, están varias

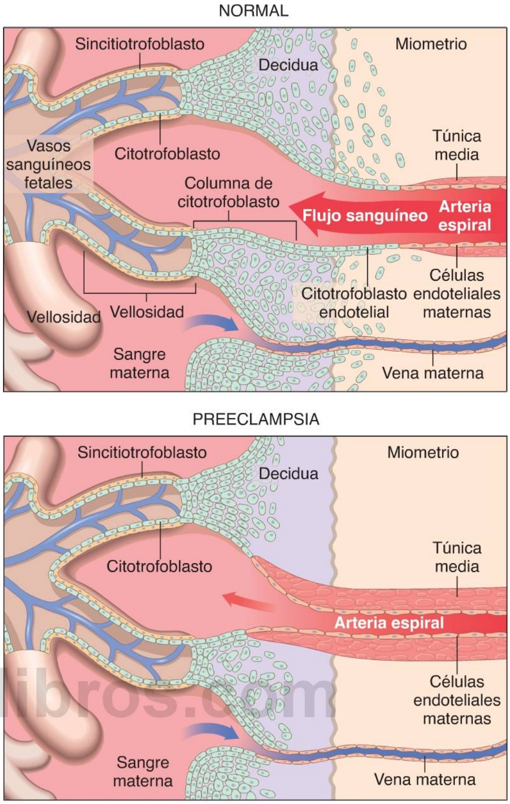


Figura 22-50 Alteraciones fisiológicas en las arterias espirales uterinas y ausencia de remodelación en la preeclampsia. (Modificado a partir de Maynard S, et al: Preeclampsia and angiogenic imbalance. Ann Rev Med 59:61, 2008.)

veces más elevados en mujeres con preeclampsia que en controles sanas. En la preeclampsia, las concentraciones altas de sFlt1 y endoglina soluble provocan la reducción de la angiogenia mucho antes que en la gestación normal. El resultado es un desarrollo vascular defectuoso de la placenta. Además, el TGF-β induce la producción endotelial de NO, potente vasodilatador; así pues, la inhibición del TGF-β por parte de la endoglina contribuiría directamente a la vasoconstricción sistémica, hipertensión e hipoperfusión tisular.

Los estudios en modelos animales también implican a sFlt1 y la endoglina soluble en la patogenia de la disfunción endotelial. Cuando estos dos factores están sobreexpresados conjuntamente, las ratas desarrollan proteinuria de rango nefrótico, hipertensión grave y retraso del crecimiento fetal, los signos distintivos de la preeclampsia grave, así como características del síndrome HELLP, como aumento de enzimas hepáticas, trombocitopenia y hemólisis. Por tanto, parece ser que sFlt1 y endoglobina soluble son mediadores clave que conectan la placenta con la disfunción endotelial materna típica de la preeclampsia.

- *Anomalías de la coagulación*. La preeclampsia se asocia a un estado de hipercoagulabilidad que puede llevar a la formación de trombos en las arteriolas y los capilares por todo el organismo, pero especialmente en el hígado, los riñones, el encéfalo y la hipófisis. La hipercoagulabilidad está relacionada probablemente con la menor producción endotelial de PGI_2, potente factor antitrombótico, y mayor liberación de factores procoagulantes. El VEGF estimula la producción de PGI_2, y las mujeres con preeclampsia tienen una producción endotelial reducida de esta última, presumiblemente debido al antagonismo del VEGF por parte de sFlt1.

MORFOLOGÍA

La **placenta** muestra distintas alteraciones microscópicas, la mayoría reflejo de mala perfusión, isquemia y lesión vascular. Estas son: 1) **infartos,** más grandes y numerosos de los que pueden observarse en placentas normales a término; 2) **alteraciones isquémicas exageradas** en las vellosidades coriónicas y el trofoblasto, consistentes en aumento de los nudos sincitiales; 3) **hematomas retroplacentarios** frecuentes, debidos a hemorragia e inestabilidad de los vasos uteroplacentarios, y 4) **vasos deciduales anómalos,** que muestran trombos, ausencia de la conversión fisiológica normal (descrita anteriormente), necrosis fibrinoide o depósito de lípidos en el interior de la íntima (aterosis aguda) (fig. 22-51).

Las lesiones del **hígado,** cuando existen, adoptan la forma de hemorragias irregulares, focales, subcapsulares e intraparenquimatosas. Al examen histológico hay trombos de fibrina en los capilares portales y focos de necrosis hemorrágica.

Las lesiones de los **riñones** son variables. Los glomérulos muestran tumefacción marcada de las células endoteliales, depósitos densos amorfos en la cara endotelial de la membrana basal e hiperplasia de las células mesangiales. Los estudios de inmunofluorescencia revelan fibrina abundante en los glomérulos. En los casos avanzados, hay trombos de fibrina en los glomérulos y capilares de la corteza. Si son generalizados e intensos, estos trombos pueden provocar la destrucción completa de la corteza en un patrón denominado necrosis cortical renal bilateral (v. capítulo 20). El **encéfalo** muestra, en ocasiones, focos hemorrágicos macro- o microscópicos junto con trombosis de pequeños vasos. A menudo se encuentran alteraciones similares en el **corazón** y la **adenohipófisis.**

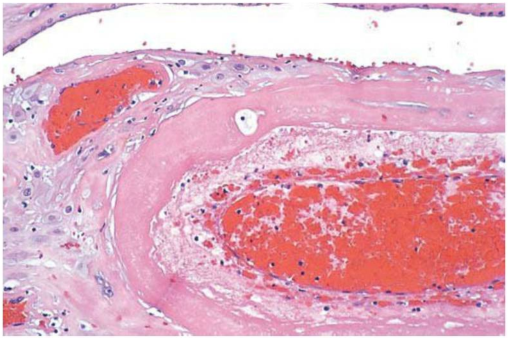


Figura 22-51 Aterosis aguda de vasos uterinos en la eclampsia. Obsérvense la necrosis fibrinoide de las paredes vasculares, los macrófagos subendoteliales y el infiltrado linfocítico perivascular. (Por cortesía de la Dra. Drucilla J. Roberts, Massachusetts General Hospital, Boston, Mass.)

Características clínicas. La *preeclampsia* suele comenzar después de la semana 34, pero empieza antes en mujeres con mola hidatidiforme (descrita a continuación) o antecedentes de enfermedad renal, hipertensión o coagulopatías. El debut es típicamente insidioso, caracterizado por hipertensión y edemas, seguidos de proteinuria unos días después. Las cefaleas y las alteraciones visuales son problemas importantes, que sugieren una preeclampsia grave, que a menudo obliga a adelantar el parto. La *eclampsia* se debe sospechar por la afectación del sistema nervioso central, incluidos convulsiones y, finalmente, coma.

El tratamiento de la preeclampsia varía según la edad gestacional y la gravedad. En las gestaciones a término, el parto es el tratamiento de elección independientemente de la gravedad de la enfermedad. En las gestaciones pretérmino, en las que el parto quizá no sea lo mejor para el feto, las pacientes con enfermedad leve se tratan de forma conservadora vigilando estrechamente a madre y feto. No obstante, la eclampsia, la preeclampsia grave con disfunción de órganos terminales maternos, el compromiso fetal o el síndrome HELLP son indicaciones de parto independientemente de la edad gestacional. El tratamiento antihipertensivo no influye en la evolución de la enfermedad ni mejora el pronóstico. La hipertensión y la proteinuria suelen desaparecer 1-2 semanas después del parto, excepto cuando anteceden a la gestación. Aunque en la mayoría de los casos la preeclampsia no determina secuelas persistentes, estudios recientes indican que aproximadamente el 20% de las mujeres afectadas desarrolla hipertensión y microalbuminuria en los 7 años posteriores a una gestación complicada con preeclampsia. También se duplica el riesgo a largo plazo de enfermedades vasculares en el corazón y el encéfalo.

Enfermedad trofoblástica de la gestación

La enfermedad trofoblástica de la gestación comprende un conjunto de tumores y trastornos similares caracterizados por proliferación del tejido placentario, velloso o trofoblástico. Los trastornos principales de este grupo son mola hidatidiforme (completa y parcial), mola invasiva, coriocarcinoma y tumor trofoblástico del lecho placentario (TTLP).

Mola hidatidiforme

Es importante identificar las molas hidatidiformes, porque se asocian con mayor riesgo de enfermedad trofoblástica persistente (mola invasiva) y coriocarcinoma. Las molas se caracterizan histológicamente por distensión quística de las vellosidades coriónicas, acompañada de una proliferación trofoblástica variable. Suelen diagnosticarse al inicio de la gestación (9 semanas de promedio) mediante ecografía pélvica. La gestación molar puede aparecer a cualquier edad, pero el riesgo es mayor en los dos extremos de la edad fértil: adolescentes y mujeres de entre 40 y 50 años. Por motivos mal conocidos, la incidencia varía considerablemente a lo largo del planeta. La mola hidatidiforme aparece en cerca de 1 de cada 1.000-2.000 gestaciones en EE. UU., pero en el Sudeste asiático la frecuencia es del doble. De acuerdo con los estudios citogenéticos e histológicos, se identifican dos tipos de molas benignas no invasivas –completa y parcial–.

Mola completa

La mola completa se debe a la fecundación de un óvulo que ha perdido los cromosomas maternos, y como resultado el material genético deriva en su totalidad del padre (figs. 22-52*A*, *B*).

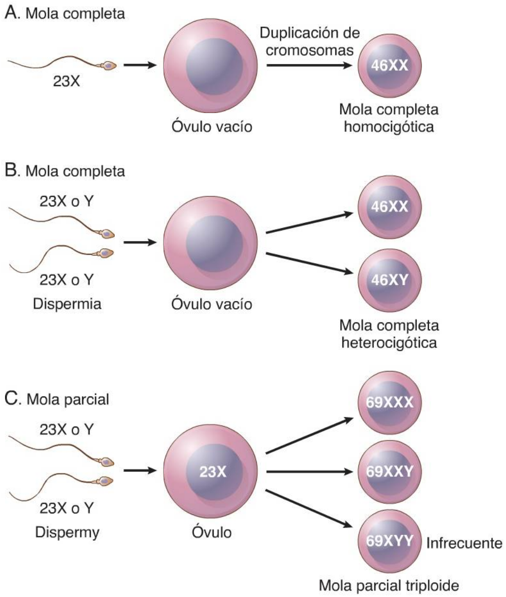


Figura 22-52 Origen de las molas hidatidiformes completas y parciales. **A.** La mayoría de las molas completas surgen de la fecundación de un óvulo vacío por parte de un solo espermatozoide cuyos cromosomas se duplican. **B.** Con menos frecuencia, las molas completas tienen su origen en la dispermia: dos espermatozoides fecundan un óvulo vacío. **C.** Las molas parciales se originan por la fecundación de un solo óvulo por dos espermatozoides.

El 90% de los casos tienen un cariotipo 46,XX originado en la duplicación del material genético de un espermatozoide (fenómeno denominado androgenia). El 10% restante aparecen por la fecundación de un óvulo vacío por dos espermatozoides; pueden tener el cariotipo 46,XX o 46,XY. En las molas completas, el embrión muere en una etapa muy precoz del desarrollo y, por tanto, no suele identificarse. Las pacientes tienen un riesgo del 2,5% de coriocarcinoma posterior y del 15% de mola persistente o invasiva.

Mola parcial

Las molas parciales se deben a la fecundación de un óvulo por dos espermatozoides (v. fig. 22-52*C*). En estas molas, el cariotipo es triploide (p. ej., 69,XXY) o a veces tetraploide (92,XXXY). Típicamente aparecen tejidos fetales. Las molas parciales tienen más riesgo de enfermedad molar persistente, pero no se asocian con coriocarcinoma.

MORFOLOGÍA

La imagen clásica de las molas hidatidiformes es una masa frágil y friable de estructuras quísticas, transparentes y de paredes finas similares a uvas compuestas por vellosidades tumefactas edematosas (hidrópicas) (figs. 22-53 y 22-54). En la mola completa, las anomalías microscópicas afectan a todo o casi todo el tejido velloso. Las vellosidades coriónicas son más grandes, tienen forma festoneada con una cavidad central (cisternas) y están recubiertas por una proliferación extensa de trofoblastos que incluye toda la circunferencia de las vellosidades. Por el contrario, en las molas parciales solo una parte de las vellosidades está agrandada y edematosa. La hiperplasia trofoblástica es focal y menos intensa que en las molas completas.

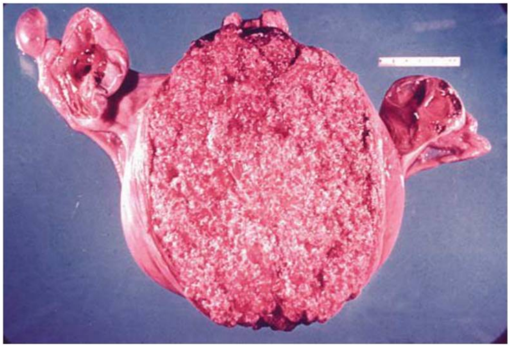


Figura 22-53 Mola hidatidiforme completa. Obsérvese el útero, muy distendido por vellosidades coriónicas vesiculosas. Los anejos (ovarios y trompas de Falopio) son visibles a los *lados izquierdo* y *derecho* del útero.

Características clínicas. La mayoría de mujeres con molas parciales y completas iniciales debutan con aborto espontáneo o se someten a un legrado por los hallazgos ecográficos de agrandamiento anómalo de las vellosidades. En las molas completas, las concentraciones de gonadotropina coriónica humana (HCG) superan con mucho a las de un embarazo normal de la misma edad gestacional. Además, la velocidad a la que aumentan las concentraciones de HCG con el tiempo en las gestaciones molares sobrepasa a las observadas en gestaciones normales únicas o incluso múltiples. La mayoría de las molas se extirpan con éxito mediante legrado. A continuación se vigila a las pacientes durante 6 meses a 1 año para asegurarse de que las concentraciones de HCG vuelven a los valores correspondientes a la ausencia de gestación. La elevación continua de la HCG puede indicar *mola persistente o invasiva,* que aparece hasta en el 15% de las gestaciones molares, con más frecuencia en casos de molas completas. Además, el 2,5% de las molas completas dan origen a un coriocarcinoma gestacional.

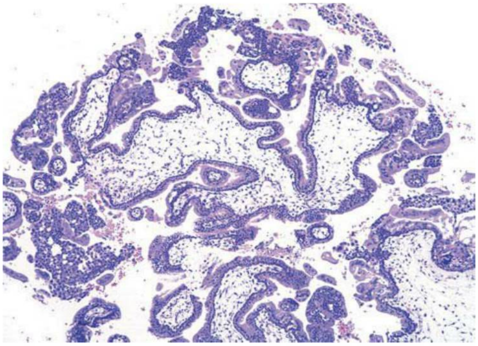


Figura 22-54 Mola hidatidiforme completa que muestra un aumento notable del tamaño de las vellosidades, edema y proliferación circunferencial del trofoblasto.

Mola invasiva

La mola invasiva se define como mola que penetra en la pared uterina o incluso la atraviesa. El miometrio está invadido por vellosidades coriónicas hidrópicas, acompañadas de la proliferación de células del citotrofoblasto y el sincitiotrofoblasto. El tumor es destructivo localmente y puede invadir tejidos parametriales y vasos sanguíneos. Las vellosidades hidrópicas pueden embolizar a zonas alejadas, por ejemplo, pulmones y encéfalo, pero no crecen en estos órganos como auténticas metástasis, y finalmente involucionan incluso sin quimioterapia. El tumor se manifiesta clínicamente por hemorragia vaginal y aumento de tamaño irregular del útero. Siempre se asocia a una HCG sérica persistentemente elevada. El tumor responde bien a la quimioterapia, pero puede provocar rotura uterina, que obliga a realizar una histerectomía.

Coriocarcinoma

El coriocarcinoma gestacional es una neoplasia maligna de las células trofoblásticas procedentes de una gestación previa normal o anómala, como un embarazo ectópico extrauterino. El coriocarcinoma invade rápidamente y origina metástasis diseminadas, pero, una vez detectado, responde bien a la quimioterapia.

Incidencia. El coriocarcinoma gestacional es una enfermedad infrecuente que aparece en 1 de cada 20.000-30.000 gestaciones en EE. UU. Puede estar precedido por varios trastornos: el 50% de los casos aparecen sobre molas hidatidiformes completas, el 25%, sobre abortos previos, cerca del 22% siguen a gestaciones normales, y el resto se producen en embarazos ectópicos. Muy rara vez, el coriocarcinoma gestacional se desarrolla a partir de las células germinales en ovarios o mediastino.

MORFOLOGÍA

El coriocarcinoma es un tumor blando, carnoso, de color blanco amarillento, que suele tener grandes áreas claras de necrosis y hemorragias extensas (fig. 22-55*A*). Histológicamente, no produce vellosidades coriónicas y está compuesto en su totalidad por sincitiotrofoblastos y citotrofoblastos proliferantes (fig. 22-55*B*). Las mitosis son abundantes y, en ocasiones, anómalas. El tumor invade el miometrio subyacente, con frecuencia penetra en los vasos sanguíneos y en algunos casos se extiende fuera de la serosa uterina a las estructuras adyacentes.

Características clínicas. El coriocarcinoma uterino suele manifestarse por secreción vaginal escasa de un líquido marrón sanguinolento. Este puede aparecer durante una gestación aparentemente normal, tras abortos espontáneos o legrados. En ocasiones, el tumor no se presenta hasta meses después. Este tumor muestra una importante tendencia a diseminarse por vía hematógena y, cuando se descubre, las radiografías de tórax y huesos pueden mostrar la presencia de metástasis. Las concentraciones de HCG son característicamente más altas que las encontradas en las molas hidatidiformes, pero, en ocasiones, el tumor produce pocas cantidades y algunos tienen tanta necrosis que las concentraciones de HCG son bajas. Las metástasis diseminadas resultan características; las zonas más frecuentes son pulmones (50%) y vagina (30-40%), seguidos en orden decreciente de frecuencia por encéfalo, hígado, hueso y riñón.

El tratamiento del coriocarcinoma gestacional depende del estadio del tumor y suele consistir en evacuación del contenido del útero y quimioterapia. Los resultados de la quimioterapia son espectaculares, logrando una tasa de remisión cercana al 100% y una proporción elevada de curaciones. La mayoría de las pacientes curadas han tenido gestaciones y partos normales posteriormente. Por el contrario, los coriocarcinomas no gestacionales que aparecen fuera del útero son mucho más resistentes al tratamiento.

Tumor trofoblástico del lecho placentario (TTLP)

Los TTLP representan menos del 2% de las neoplasias trofoblásticas gestacionales. Consisten en proliferaciones neoplásicas de trofoblastos extravellosos, también denominados *trofoblastos intermedios*. En la gestación normal, estos se encuentran en zonas distintas de las vellosidades, como lecho de implantación, islas de células dentro del parénquima placentario y membranas placentarias. Los trofoblastos extravellosos normales son células mononucleares poligonales con citoplasma abundante que producen lactógeno placentario humano. El TTLP se presenta en forma de masa uterina, acompañada de hemorragia uterina anómala o amenorrea y

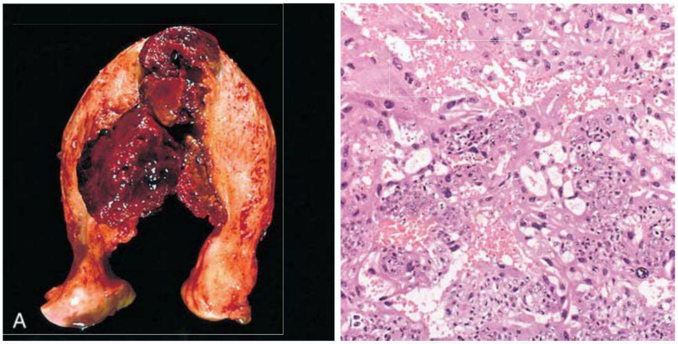


Figura 22-55 Coriocarcinoma. **A.** Coriocarcinoma en forma de masa hemorrágica y voluminosa que invade la pared uterina. **B.** Microfotografía que muestra citotrofoblasto y sincitiotrofoblasto neoplásico. (Por cortesía del Dr. David R. Genest, Brigham and Women's Hospital, Boston, Mass.)

HCG moderadamente elevada. Al microscopio, está compuesto por células trofoblásticas malignas que infiltran difusamente el endomiometrio. Puede aparecer después de una gestación normal (la mitad de los casos), aborto espontáneo o mola hidatidiforme. Las pacientes con enfermedad localizada tienen un pronóstico excelente, pero cerca del 10-15% de las mujeres fallecen por enfermedad diseminada.

LECTURAS RECOMENDADAS

Enfermedades infecciosas del aparato genital inferior

Lee AJ, Ashkar AA: Herpes simplex virus-2 in the genital mucosa: insights into the mucosal host response and vaccine development. *Curr Opin Infect Dis* 25:92, 2012. *[Exposición de la inmunopatología del VHS.]*

Vulva

de Koning MN, Quint WGV, Pirog EC, et al: Prevalence of mucosal and cutaneous human papillomaviruses in different histologic subtypes of vulvar carcinoma. *Mod Pathol* 21:334, 2008. *[Estudio exhaustivo del VPH en el cáncer vulvar.]*

Vagina

Schrager S, Potter BE: Diethylstilbestrol exposure. *Am Fam Physician* 69:2395, 2004. *[Revisión de la evolución clínica de pacientes con exposición intrauterina al DES.]*

Cuello uterino

Cutts FT, Franceschi S, Goldie S, et al: Human papillomavirus and HPV vaccines: a review. *Bull World Health Organ* 85:719, 2007. *[Revisión del desarrollo de vacunas para VPH.]*

Munoz N, Bosch FX, de Sanjose S, et al: Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med* 348:518, 2003. *[Estudio cardinal de la detección de VPH en el carcinoma cervical.]*

Ostor AG: Natural history of cervical intraepithelial neoplasia: a critical review. *Int J Gynecol Pathol* 12:186, 1993. *[Revisión bibliográfica exhaustiva de la evolución natural de la neoplasia intraepitelial cervical.]*

Saslow D, Runowicz CD, Solomon D, et al: American Cancer Society guideline for the early detection of cervical neoplasia and cancer. *J Low Genit Tract Dis* 7:67, 2003. *[Recomendaciones actuales de la detección sistemática mediante el frotis de Papanicolaou.]*

Schiffman M, Castle PE, Jeronimo J, et al: Human papillomavirus and cervical cancer. *Lancet* 370:890, 2007. *[Revisión de la carcinogenia cervical asociada al VPH.]*

Wright TC Jr, Schiffman M, Solomon D, et al: Interim guidance for the use of human papillomavirus DNA testing as an adjunct to cervical cytology for screening. *Obstet Gynecol* 103:304, 2004. *[Recomendaciones actuales sobre las pruebas de VPH.]*

Útero y endometrio

Bulun SE: Endometriosis, *N Engl J Med* 360(3):268–79, 2009. *[Revisión fundamental de la patogenia de la endometriosis.]*

Gargett CE, Nguyen HP, Ye L: Endometrial regeneration and endometrial stem/progenitor cells. *Rev Endocr Metab Disord* 13:235–51, 2012. *[Resumen de la regeneración endometrial.]*

Giudice LC: Endometriosis. *N Engl J Med* 362(25):2389–98, 2010. *[Revisión de la fisiopatología de la endometriosis.]*

Kuhn E, Wu RC, Guan B, et al: Identification of Molecular Pathway Aberrations in Uterine Serous Carcinoma by Genome-wide Analyses. *J Natl Cancer Inst* 104(19):1503–13, 2012. *[Primer trabajo que describió mutaciones novedosas en el carcinoma seroso.]*

Le Gallo M, O'Hara AJ, Rudd ML, et al: Exome sequencing of serous endometrial tumors identifies recurrent somatic mutations in chromatin-remodeling and ubiquitin ligase complex genes. *Nat Genet* 44:1310–5, 2012. *[Análisis de secuencia exhaustivo del carcinoma endometrial seroso.]*

Makinen N, Mehine M, Tolvanen J, et al: MED12, the mediator complex subunit 12 gene is mutated at high frequency in uterine leiomyomas. *Science* 334:252–5, 2011. *[Descubrimiento emblemático de una mutación intragénica común en los leiomiomas.]*

Yeramian A, Moreno-Bueno G, Dolcet X, et al: Endometrial carcinoma: molecular alterations involved in tumor development and progression. *Oncogene* 32:403–13, 2013. *[Revisión reciente de la biología molecular del carcinoma endometrial.]*

Ovario

Cheng L, Roth M, Zhang S, et al: KIT gene mutation and amplification in dysgerminoma of the ovary. *Cancer* 117:2096–103, 2011. *[Estudio clínico-anatomopatológico de las alteraciones de KIT en los disgerminomas.]*

Cho KR, Shih IeM: Ovarian cancer. *Annu Rev Pathol* 4:287-313, 2009. *[Exposición exhaustiva de la genética molecular del carcinoma ovárico.]*

Diaz-Padilla I, Malpica AL, Minig L, et al: Ovarian low-grade serous carcinoma: a comprehensive update. *Gynecol Oncol* 126:279–85, 2012. *[Revisión de la patogenia del carcinoma seroso de escasa malignidad del ovario.]*

Goodarzi MO, Dumesic DA, Chazenbalk G, et al: Polycystic ovary syndrome: etiology, pathogenesis and diagnosis. *Nat Rev Endocrinol* 7:219–31, 2011. *[Resumen del síndrome del ovario poliquístico.]*

Heravi-Moussavi A, Anglesio MS, Cheng SW, et al: Recurrent somatic dicer mutations in nonepithelial ovarian cancers. *N Engl J Med* 366:234–42, 2012. *[Estudio fundamental de las mutaciones en los tumores ováricos no epiteliales.]*

Weigand KC, Shah SP, Al-Agha OM, et al: ARID1A Mutations in Endometriosis-Associated Ovarian Carcinomas. *N Engl J Med* 363:1532–43, 2010. *[Descubrimiento de la mutación de ARID1A en el cáncer ovárico.]*

Placenta

Baumwell S, Karumanchi SA: Pre-eclampsia: clinical manifestations and molecular mechanisms. *Nephron Clin Pract* 106:72, 2007. *[Revisión de los correlatos clínicos y moleculares en la fisiopatología de la preeclampsia.]*

Lurain JR: Gestational trophoblastic disease I: epidemiology, pathology, clinical presentation and diagnosis of gestational trophoblastic disease, and management of hydatidiform mole. *Am J Obstet Gynecol* 203:531, 2010. *[Exposición de las características clínico-anatomopatológicas de las gestaciones molares.]*

Maynard S, Epstein FH, Karumanchi SA: Preeclampsia and angiogenic imbalance. *Ann Rev Med* 59:61, 2008. *[Revisión de las alteraciones angiógenas en la preeclampsia.]*

Wilcox AJ, Weinberg CR, O'Connor JF, et al: Incidence of early loss of pregnancy. *N Engl J Med* 319:189, 1988. *[Artículo antiguo, pero aún útil, sobre el aborto precoz.]*

Véase *TARGETED THERAPY* (TRATAMIENTO DIRIGIDO), disponible *online* en www.studentconsult.com

CAPÍTULO 23

Mama

Susan C. Lester

ÍNDICE DEL CAPÍTULO

La mama se diferencia de otros órganos en tres características fundamentales. En primer lugar, su función primordial es la nutrición de otra persona, el lactante. Segundo, la estructura del órgano está sometida a cambios periódicos notables durante la etapa adulta, especialmente en la lactancia, antes de involucionar con la edad. Por último, las mamas tienen una relevancia social, cultural y personal que no comparten otros órganos. Todas estas características son importantes a la hora de considerar las causas, presentaciones y tratamientos de las enfermedades mamarias.

La comprensión de las enfermedades de la mama exige un conocimiento operativo de su anatomía normal y componentes celulares, que incluyen dos estructuras principales (conductos y lobulillos), dos tipos de células epiteliales (luminales y mioepiteliales) y dos tipos de estroma (inter- e intralobulillar). Cada elemento da origen a lesiones benignas y malignas (fig. 23-1). En la superficie cutánea, a nivel del pezón, se abren de 6 a 10 orificios de los conductos principales. Las porciones superficiales están revestidas por células escamosas queratinizantes que cambian bruscamente al epitelio de doble capa (células luminales y mioepiteliales) del resto del sistema de conductos/lobulillar. La ramificación sucesiva de los conductos grandes conduce, finalmente, a la unidad ductolobulillar terminal. En la mujer adulta, el conducto terminal se ramifica en un grupo de ácinos pequeños similares a un racimo de uvas para formar el lobulillo (v. figs. 23-1 y 23-2*B*). En algunas mujeres, los conductos se extienden al tejido subcutáneo de la pared torácica y la axila.

En la mama femenina prepúber y en los hombres, el sistema de conductos grandes termina en conductos terminales. Los cambios de la mama son más dinámicos y marcados durante los años reproductivos de la mujer (fig. 23-2). Al igual que el endometrio crece y se desprende en cada ciclo menstrual, así le sucede a la mama. En la primera mitad del ciclo menstrual, los lobulillos están relativamente inactivos. Tras la ovulación, bajo la influencia de los estrógenos y las concentraciones crecientes de progesterona, aumenta la proliferación celular y el número de ácinos por lobulillo. El estroma intralobulillar pasa a ser notablemente edematoso. Con la menstruación, el descenso de las concentraciones de hormonas induce la regresión de los lobulillos y la desaparición del edema.

Solo con la llegada de la gestación alcanza la mama su plena madurez y funcionalidad. Los lobulillos aumentan progresivamente de número y tamaño. Al final de la gestación, la mama está compuesta casi en su totalidad por lobulillos separados por un estroma relativamente escaso (v. fig. 23-2*C*). Inmediatamente después del parto, los lobulillos producen calostro (rico en proteínas), sustituyéndolo por leche (con más grasas y calorías) en los 10 días siguientes a medida que dis-

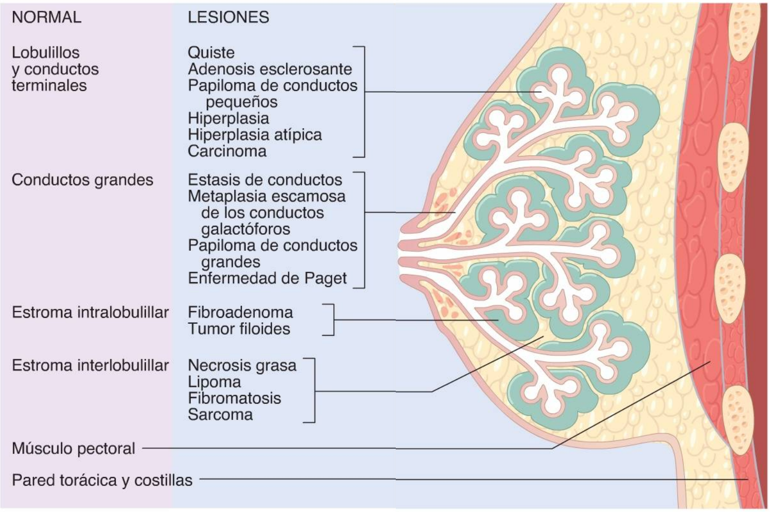


Figura 23-1 Origen anatómico de las lesiones frecuentes de la mama.

minuyen las concentraciones de progesterona. Los cambios permanentes inducidos por la gestación podrían explicar el menor riesgo de cáncer de mama observado en las mujeres que tienen hijos a edades tempranas. Al terminar la lactancia, las células epiteliales sufren apoptosis, y los lobulillos, regresión. Sin embargo, no se produce la regresión plena y, como resultado, la gestación causa un incremento del tamaño y número de lobulillos.

Tras la tercera década de la vida, mucho antes de la menopausia, los lobulillos y su estroma especializado empiezan a involucionar (v. fig. 23-2*D*) y el estroma interlobulillar pasa de ser un estroma fibroso radiopaco (v. fig. 23-2*A*) a un tejido adiposo radiotransparente (v. fig. 23-2*E*). Hasta cierto punto, estos cambios quedan ocultos por las hormonas endógenas (p. ej., estrógenos procedentes de depósitos de grasa en mujeres obesas) o exógenas (p. ej., tratamiento hormonal sustitutivo de la menopausia).

Trastornos del desarrollo

Restos de la línea mamaria

Los pezones o mamas supernumerarios resultan de la persistencia de engrosamientos epidérmicos a lo largo de la línea mamaria, que se extiende de la axila al periné. Los trastornos que afectan a la mama normalmente situada surgen en estos focos heterotópicos, influidos por las hormonas, y lo más frecuente es que sean motivo de consulta médica por aumento de tamaño premenstrual doloroso.

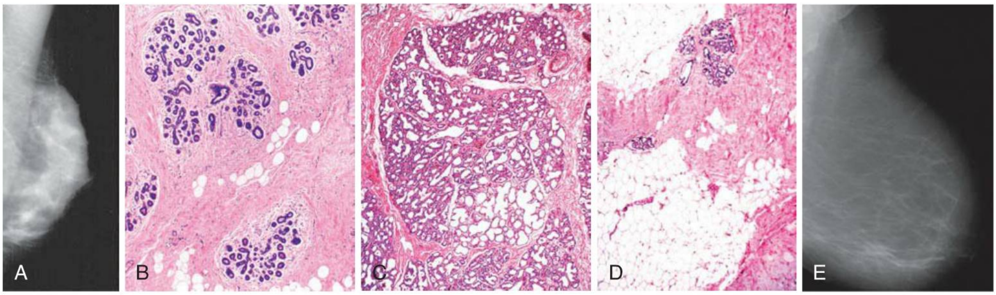


Figura 23-2 Cambios a lo largo de la vida. **A.** Las mamografías de mujeres jóvenes muestran típicamente una imagen blanca o radiopaca, lo que dificulta la detección de lesiones formadoras de masas o calcificaciones (que también son radiopacas). **B.** La densidad de la mama joven se debe al predominio del estroma interlobulillar fibroso y la escasez de tejido adiposo. Antes de la gestación, los lobulillos son pequeños y están separados por estroma intralobulillar celular laxo. **C.** Durante la gestación, la ramificación de los conductos terminales produce lobulillos más grandes y numerosos. Las células luminales de los lobulillos experimentan los cambios correspondientes a la lactancia, precursores de la formación de leche. **D.** Al aumentar la edad, los lobulillos disminuyen en número y tamaño, y el estroma interlobulillar es sustituido por tejido adiposo. **E.** Las mamografías se hacen más radiotransparentes con la edad como consecuencia del aumento del tejido adiposo, lo que facilita la detección de lesiones formadoras de masas radiopacas y calcificaciones. (**A** y **E,** por cortesía del Dr. Darrell Smith, Brigham and Women's Hospital, Boston, MA.)

Tejido mamario axilar accesorio

En algunas mujeres, el sistema de conductos normal se extiende al tejido subcutáneo de la pared torácica o la fosa axilar («cola axilar de Spence»), fuera del área identificada clínicamente como tejido mamario. Como es posible que no se extirpe el tejido mamario de estas áreas, las mastectomías profilácticas reducen notablemente el riesgo de cáncer de mama, pero no lo eliminan por completo.

Inversión congénita del pezón

La ausencia de eversión del pezón durante el desarrollo es frecuente y, en ocasiones, unilateral. Los pezones congénitamente invertidos apenas son relevantes, por lo general, puesto que se corrigen espontáneamente durante la gestación, o a veces mediante tracción simple. La retracción adquirida del pezón resulta más preocupante, porque puede indicar la presencia de cáncer invasivo o enfermedad inflamatoria del pezón.

Manifestaciones clínicas de enfermedad mamaria

Los síntomas más referidos por las mujeres con trastornos de la mama son dolor, masa palpable, «nodularidad difusa» (sin una masa definida) o secreción por el pezón (fig. 23-3*A*). Todos ellos son inespecíficos, pero deben evaluarse por la posibilidad de que exista una neoplasia maligna.

- El *dolor* (mastalgia o mastodinia) es un síntoma frecuente que puede ser cíclico con la menstruación o no cíclico. El dolor cíclico difuso se debe, en ocasiones, al edema premenstrual. El dolor no cíclico suele estar localizado en un área de la mama y sus posibles causas son quistes rotos, lesión física e infecciones, pero a menudo no se identifican lesiones específicas. Aunque casi todas las masas dolorosas son benignas, cerca del 10% de los cánceres de mama cursan con dolor.
- Las *masas palpables* también son frecuentes y deben distinguirse de la nodularidad normal (o «tacto aterronado») de la mama. **Las lesiones palpables más frecuentes son quistes, fibroadenomas y carcinomas invasivos.** Las masas palpables benignas son más frecuentes en mujeres premenopáusicas y la probabilidad de neoplasias malignas aumenta con la edad. Solo el 10% de las masas mamarias en mujeres menores de 40 años son malignas, a diferencia del 60% en mujeres mayores de 50. Cerca del 50% de los carcinomas se localizan en el cuadrante superoexterno, el 10%, en cada uno de los demás cuadrantes, y aproximadamente el 20%, en la región central o subareolar. Aunque una tercera parte de los cánceres se identifica en forma de masa palpable, la detección sistemática mediante examen de las mamas apenas tiene efectos sobre la reducción de la mortalidad por cáncer de mama. Por desgracia, la mayoría de los cánceres con capacidad para producir metástasis lo habrán hecho ya cuando alcanzan el tamaño que puede palparse –habitualmente de 2 a 3 cm–.
- La *secreción por el pezón* es un hallazgo menos frecuente que suscita dudas respecto a un posible carcinoma cuando es espontánea y unilateral. La manipulación de mamas normales provoca a menudo secreciones escasas. La secreción de leche (galactorrea) se asocia a un aumento de las concentraciones de prolactina (p. ej., por un adenoma hipofisario), hipotiroidismo o síndromes endocrinos anovulatorios, y aparece, además, en pacientes que toman anticonceptivos orales, antidepresivos tricíclicos, metildopa o fenotiacinas. La estimulación repetida del pezón también puede inducir la salida de leche. La galactorrea no se asocia a las neoplasias malignas. Las secreciones sanguinolentas o serosas se deben, con más frecuencia, a papilomas y quistes de los conductos grandes. Durante la gestación puede aparecer una secreción sanguinolenta por el crecimiento rápido y la remodelación de la mama. El riesgo de neoplasia maligna en una mujer con secreción por el pezón aumenta con la edad: se asocia a carcinoma en el 7% de las mujeres menores de 60 años, pero la cifra aumenta al 30% entre las ancianas.

La detección sistemática mediante mamografía se introdujo en la década de los ochenta como herramienta para detectar carcinomas de mama pequeños, no palpables y asintomáticos, y actualmente es la forma más frecuente de detección del cáncer de mama (fig. 23-3*B*). La sensibilidad y la especificidad de la mamografía aumentan con la edad, debido a la sustitución del tejido fibroso radiopaco de la juventud por el tejido graso radiotransparente de las mujeres más mayores (v. fig. 23-2). A los 40 años, la probabilidad de que una lesión mamográfica sea cáncer solo es del 10%, pero

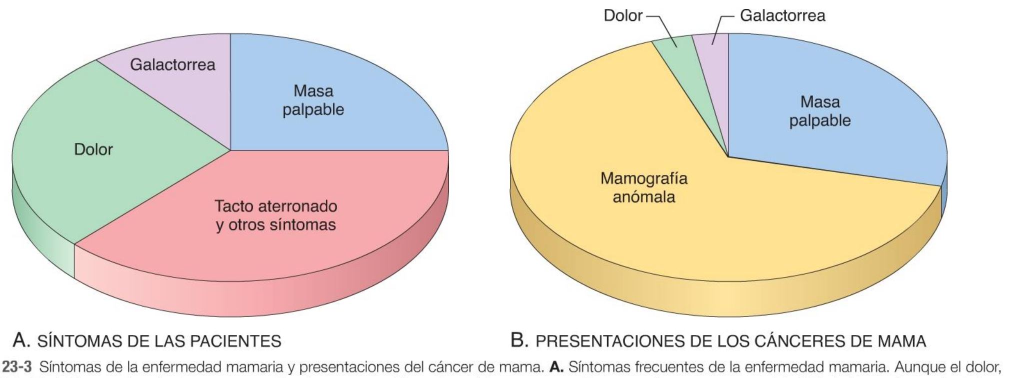


Figura 23-3 Síntomas de la enfermedad mamaria y presentaciones del cáncer de mama. **A.** Síntomas frecuentes de la enfermedad mamaria. Aunque el dolor, la «nodularidad difusa» y la galactorrea son motivo de preocupación, estos síntomas se asocian a un cáncer en menos del 10% de las mujeres afectadas. **B.** Presentaciones del cáncer de mama. En EE. UU., más de la mitad de los cánceres son asintomáticos y se detectan en la mamografía de detección selectiva, y cerca de otro tercio se manifiestan como masa palpable, casi siempre descubierta por la propia mujer.

esta cifra supera el 25% después de los 50. **Los signos mamográficos principales del carcinoma de mama son densidades y calcificaciones:**

- *Densidades.* Las lesiones mamarias que sustituyen el tejido adiposo por tejido radiopaco forman densidades mamográficas. Las densidades redondeadas son, con más frecuencia, lesiones benignas, como fibroadenomas o quistes (v. fig. 23-27), mientras que los carcinomas invasivos suelen formar masas irregulares (v. fig. 23-22). La mamografía consigue identificar cánceres pequeños no palpables que tienen, de promedio, cerca de la mitad del tamaño de los carcinomas invasivos detectados por palpación (es decir, 1 cm en vez de 2 o 3 cm).
- *Calcificaciones.* Las calcificaciones se forman sobre secreciones, restos necróticos o estroma hialinizado. A menudo se asocian a lesiones benignas, como cúmulos de quistes apocrinos, fibroadenomas hialinizados y adenosis esclerosante (v. fig. 23-6). Las calcificaciones asociadas a las neoplasias malignas suelen ser pequeñas, irregulares, numerosas y agrupadas. La detección sistemática ha aumentado el diagnóstico de carcinoma ductal *in situ* (CDIS), ya que este se detecta con más frecuencia en forma de calcificaciones mamográficas (v. figs. 23-14 y 23-17).

Cerca del 10% de los carcinomas invasivos no son detectados por la mamografía. Las causas principales son presencia de tejido radiopaco circundante que oculta el tumor (especialmente en las mujeres de menor edad), tamaño pequeño, patrón infiltrante difuso con escasa o nula reacción desmoplásica y localización cercana a la pared torácica o en la periferia de la mama. La imposibilidad de observar una masa en la prueba de imagen no significa que sea benigna, y todas las masas palpables requieren más estudios. Otras técnicas de imagen pueden servir como herramienta complementaria útil. Por ejemplo, la ecografía diferencia entre las lesiones sólidas y quísticas, y define con más precisión los bordes de las lesiones sólidas, mientras que la resonancia magnética (RM) detecta cánceres por la captación rápida de los medios de contraste debido a la mayor vascularización y flujo sanguíneo del tumor.

Aunque la tendencia descendente actual de los fallecimientos por cáncer de mama se atribuye, en parte, al diagnóstico más precoz obtenido con la mamografía, el efecto beneficioso de la detección sistemática ha sido menor del previsto inicialmente por varios motivos. El 70-80% de los cánceres detectados por mamografía ya son invasivos, y muchos de ellos ya han producido metástasis. Además, los cánceres más probablemente mortales son los que tienen menos probabilidad de detectarse en la mamografía. Estos cánceres letales aparecen en mujeres jóvenes antes de la edad correspondiente a las pruebas de detección sistemática, o son cánceres de crecimiento rápido que aparecen durante el intervalo entre dos mamografías. Además, algunos cánceres detectados en esta prueba son irrelevantes clínicamente, porque tienen un crecimiento tan lento que nunca habrían causado daño a la paciente (una situación parecida a la de muchos cánceres de próstata en hombres; v. capítulo 21). Aunque la cifra es objeto de debate, se calcula que entre el 10 y el 30% de los cánceres invasivos detectados por mamografía pertenecen a este grupo.

Trastornos inflamatorios

Las enfermedades inflamatorias de la mama son infrecuentes (responsables de menos del 1% de los síntomas mamarios) y están causadas por infecciones, enfermedades autoinmunitarias o reacciones de tipo cuerpo extraño a queratina o secreciones extravasadas. El «cáncer de mama inflamatorio» recuerda a la inflamación, al obstruir los vasos dérmicos con émbolos tumorales, y siempre debe tenerse en cuenta ante mujeres con una mama tumefacta y eritematosa.

Mastitis aguda

La mastitis bacteriana aguda se produce típicamente en el primer mes de lactancia y está causada por una infección bacteriana local cuando la mama es más vulnerable debido a las grietas y fisuras de los pezones. Desde esta puerta de entrada, *Staphylococcus aureus* o, con menos frecuencia, los estreptococos invaden el tejido mamario. La mama está eritematosa y dolorosa, y a menudo aparece fiebre. Al principio solo se afecta un sistema ductal o sector de la mama. Sin tratamiento, la infección puede extenderse a toda ella. Los abscesos estafilocócicos son únicos o múltiples, mientras que los estreptococos causan una infección diseminada en forma de celulitis.

La mayoría de los casos de mastitis de la lactancia se tratan fácilmente con los antibióticos adecuados y la eyección continuada de leche de la mama. Rara vez es necesario un drenaje quirúrgico.

Metaplasia escamosa de los conductos galactóforos

La metaplasia escamosa de los conductos galactóforos ha recibido varios nombres, como absceso subareolar recidivante, mastitis pericanalicular (o periductal) y enfermedad de Zuska. En las mujeres, y a veces en los hombres, se manifiesta con una masa subareolar eritematosa y dolorosa que clínicamente parece un absceso bacteriano. En los casos recidivantes, se forma a menudo un trayecto fistuloso característico bajo el músculo liso del pezón, que drena en la piel en el borde de la aréola. Muchas mujeres tienen el pezón invertido, probablemente como efecto secundario de la inflamación subyacente. Más del 90% de los pacientes son fumadores. Se ha planteado que una carencia relativa de vitamina A asociada al tabaquismo o las sustancias tóxicas del humo del tabaco alteran la diferenciación del epitelio ductal.

MORFOLOGÍA

La característica esencial es una **metaplasia escamosa queratinizante** de los conductos del pezón (fig. 23-4). La queratina desprendida de estas células obstruye el sistema ductal, causando dilatación y, por último, rotura del conducto. Cuando la queratina llega al tejido periductal circundante, se desarrolla una intensa reacción inflamatoria granulomatosa crónica. En las recidivas puede superponerse una infección secundaria por bacterias anaerobias y causar inflamación aguda.

La incisión simple drena la cavidad del absceso, pero el epitelio queratinizante causal permanece y las recidivas son frecuentes. En la mayoría de los casos, la extirpación quirúrgica en bloque del conducto afectado y la fístula adyacente es curativa. Si hay infecciones bacterianas secundarias, los antibióticos también son parte del tratamiento.

Estasis de conductos

La estasis de conductos se manifiesta por una masa periareolar palpable, a menudo asociada a secreción blanquecina y espesa por el pezón y ocasionalmente retracción de la piel. No

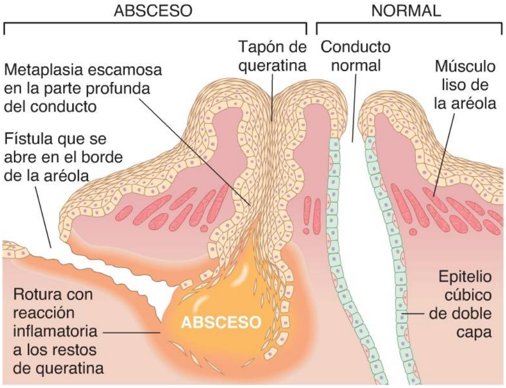


Figura 23-4 Metaplasia escamosa de los conductos galactóforos. Cuando la metaplasia escamosa se extiende a la zona profunda de un conducto del pezón, la queratina queda atrapada y se acumula. Si el conducto se rompe, la intensa reacción inflamatoria frente a la queratina provoca una masa eritematosa y dolorosa. Es posible que exista una fístula por debajo del músculo liso del pezón, que se drena en el borde de la aréola.

es frecuente que produzca dolor ni eritema. Este trastorno suele aparecer en la quinta o sexta décadas de la vida, habitualmente en mujeres multíparas. A diferencia de la metaplasia escamosa de los conductos galactóforos, no se asocia al consumo de tabaco.

MORFOLOGÍA

Los conductos dilatados ectásicos están llenos de secreciones espesas y numerosos macrófagos cargados de lípidos. Al romperse, se produce una marcada reacción inflamatoria crónica periductal e intersticial, compuesta por linfocitos, macrófagos y un número variable de células plasmáticas (fig. 23-5). Es posible que se formen granulomas alrededor de depósitos de colesterol y secreciones. La fibrosis posterior forma una masa irregular con retracción de la piel y el pezón.

Este trastorno resulta importante, principalmente, porque la masa palpable irregular remeda el aspecto clínico y radiográfico de un carcinoma invasivo.

Necrosis grasa

Las presentaciones de la necrosis grasa son muy variadas y pueden parecerse mucho a las del cáncer –como masa palpable no dolorosa, engrosamiento o retracción de la piel, y densidades y calcificaciones mamográficas–. Cerca de la mitad de las mujeres afectadas tienen antecedentes de traumatismo o cirugía en las mamas.

MORFOLOGÍA

Las lesiones agudas pueden ser hemorrágicas y contener áreas centrales de necrosis grasa licuefactiva con neutrófilos y macrófagos. En los días siguientes, los fibroblastos proliferativos y células inflamatorias crónicas rodean el área lesionada. Posteriormente, aparecen células gigantes, calcificaciones y hemosiderina, y en último término, el foco es reemplazado por tejido cicatricial o bien queda rodeado y aislado por tejido fibroso. A simple vista se aprecian nódulos mal definidos, firmes, de color gris blanquecino, que contienen pequeños focos blancos calizos.

Mastopatía linfocítica (lobulitis linfocítica esclerosante)

Este trastorno se manifiesta por masas palpables duras, únicas o múltiples, o bien densidades mamográficas. Puede ser difícil obtener tejido mediante biopsia con aguja debido al estroma colágeno denso. Los conductos y lobulillos atróficos tienen membranas basales engrosadas y están rodeados por un infiltrado linfocítico prominente. Este trastorno es más frecuente en diabéticas de tipo 1 (dependientes de insulina) o pacientes con una enfermedad tiroidea autoinmunitaria, y se presume que la base es autoinmunitaria. Su única importancia clínica es que debe diferenciarse del cáncer de mama.

Mastitis granulomatosa

La inflamación granulomatosa de la mama puede ser una manifestación de enfermedades granulomatosas sistémicas (p. ej., granulomatosis con polivasculitis, sarcoidosis, tuberculosis) o de trastornos localizados en la mama (mastitis lobulillar granulomatosa, infecciones infrecuentes). La *mastitis lobulillar granulomatosa* es una enfermedad poco común que solo aparece en mujeres que han tenido hijos. Los granulomas están asociados estrechamente con los lobulillos, indicando que la enfermedad podría estar causada por una reacción de hipersensibilidad frente a antígenos expresados durante la lactancia. El tratamiento con corticoesteroides resulta eficaz a veces. Se observa un patrón histológico similar en la *mastitis granulomatosa neutrófila quística* causada por *Corynebacteria*. Las infecciones localizadas por hongos o micobacterias son excepcionales y aparecen con más frecuencia en pacientes

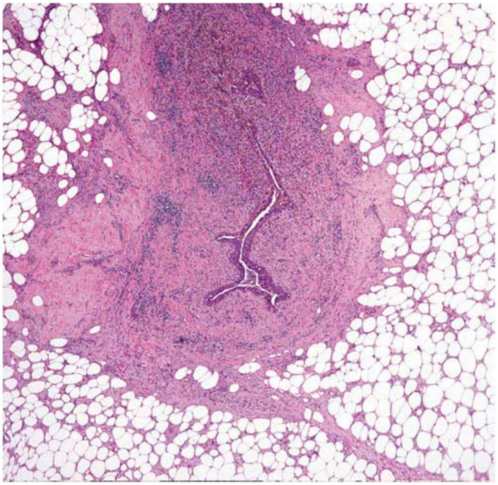


Figura 23-5 Ectasia de conductos. Un conducto con ectasia ocupado por desechos espesos aparece rodeado por inflamación crónica y fibrosis. La reacción fibrosa puede formar una masa irregular y firme que recuerda a un carcinoma invasivo en la palpación o la mamografía.

inmunodeprimidas o adyacentes a cuerpos extraños, como prótesis mamarias o *piercings* del pezón.

CONCEPTOS CLAVE

Trastornos inflamatorios

- Las enfermedades inflamatorias de la mama son infrecuentes fuera de la lactancia.
- Hay que determinar la causa específica, porque el tratamiento adecuado puede consistir en antibióticos, corticoesteroides o cirugía.
- Siempre se debe tener en consideración la posibilidad de un carcinoma inflamatorio que recuerda a un trastorno inflamatorio no neoplásico.

Lesiones epiteliales benignas

Las lesiones epiteliales benignas se clasifican en tres grupos, según el riesgo de desarrollar posteriormente un cáncer de mama: 1) *alteraciones mamarias no proliferativas;* 2) *enfermedad mamaria proliferativa,* y 3) *hiperplasia atípica.* La mayoría es motivo de consulta cuando se detecta por mamografía o como hallazgos accidentales en piezas quirúrgicas.

Alteraciones mamarias no proliferativas (alteraciones fibroquísticas)

Este conjunto abarca alteraciones morfológicas frecuentes que a menudo se agrupan bajo el nombre de *alteraciones fibroquísticas.* Para el clínico, este término podría significar mamas «aterronadas irregulares» a la palpación; al radiólogo le sugiere mama densa con quistes, y al anatomopatólogo, hallazgos histológicos benignos. Estas lesiones se denominan *no proliferativas* con el fin de indicar que no se asocian a un mayor riesgo de cáncer de mama.

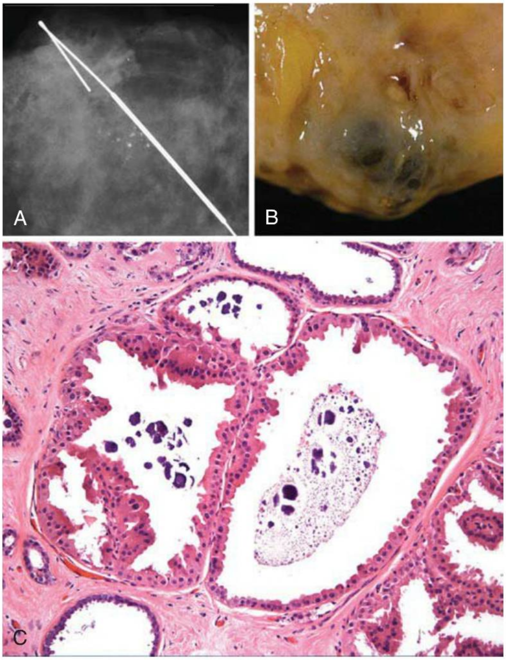


Figura 23-6 Quistes apocrinos. **A.** En la radiografía de una pieza se observan calcificaciones agrupadas y redondeadas. **B.** Imagen macroscópica de quistes prototípicos rellenos de un líquido turbio y oscuro. **C.** Los quistes están revestidos por células apocrinas con núcleos redondeados y citoplasma granular abundante. Obsérvense las calcificaciones luminales, que se forman sobre restos de secreciones.

MORFOLOGÍA

Hay tres alteraciones morfológicas principales: 1) alteración quística, a menudo con metaplasia apocrina; 2) fibrosis, y 3) adenosis.

- ***Quistes.*** Se forman quistes pequeños por la dilatación de los lobulillos, que pueden, a su vez, unirse y formar quistes de mayor tamaño. Los quistes intactos contienen un líquido turbio y semitransparente de color marrón o azul (quistes de cúpula azul) (v. fig. 23-6*B*). Los quistes están revestidos por un epitelio atrófico aplanado o bien por células apocrinas metaplásicas. Estas últimas contienen abundante citoplasma granular eosinófilo y núcleos redondeados; son muy parecidas al epitelio apocrino normal de las glándulas sudoríparas (v. fig. 23-6*C*). Las calcificaciones son frecuentes y pueden detectarse en la mamografía (fig. 23-6*A*). Los quistes suscitan dudas cuando son únicos y firmes a la palpación. El diagnóstico se confirma por la desaparición de la masa tras aspirar con aguja fina su contenido.
- ***Fibrosis.*** Los quistes se rompen a menudo, liberando material secretor al estroma adyacente. La inflamación crónica y fibrosis resultantes contribuyen a la nodularidad palpable de la mama.
- ***Adenosis.*** Se define como aumento en el número de ácinos por lobulillo. Es una característica normal de la gestación. En mujeres no gestantes puede aparecer una adenosis focal. En ocasiones hay calcificaciones dentro de las luces. Los ácinos están revestidos por células cilíndricas, que presentan una imagen benigna o bien muestran atipia nuclear **(«atipia epitelial plana»).** La atipia epitelial plana es una proliferación clonal asociada a deleciones del cromosoma 16q. Se cree que esta lesión es el primer precursor reconocible de los cánceres de mama de bajo grado, pero no conlleva un aumento del riesgo de cáncer, presumiblemente porque otros pasos son los limitantes del proceso en el desarrollo del cáncer.

Los **adenomas de la lactancia** se manifiestan como masas palpables en mujeres gestantes o durante la lactancia. Consisten en tejido mamario de aspecto normal con los cambios correspondientes a la lactancia. No se ha demostrado que estas lesiones sean neoplásicas y quizá representen simplemente una respuesta local exagerada a las hormonas de la gestación.

Enfermedad proliferativa de la mama sin atipia

Las lesiones caracterizadas por proliferación de células epiteliales, sin atipia, se asocian a un pequeño aumento del riesgo de carcinoma posterior en ambas mamas. Habitualmente se detectan en forma de densidades mamográficas, calcificaciones o hallazgos incidentales en biopsias realizadas por otros motivos. Estas lesiones no son clonales y, por lo general, no se encuentran alteraciones genéticas. Así pues, son factores predictivos de riesgo, pero es improbable que se trate de auténticos precursores de carcinomas.

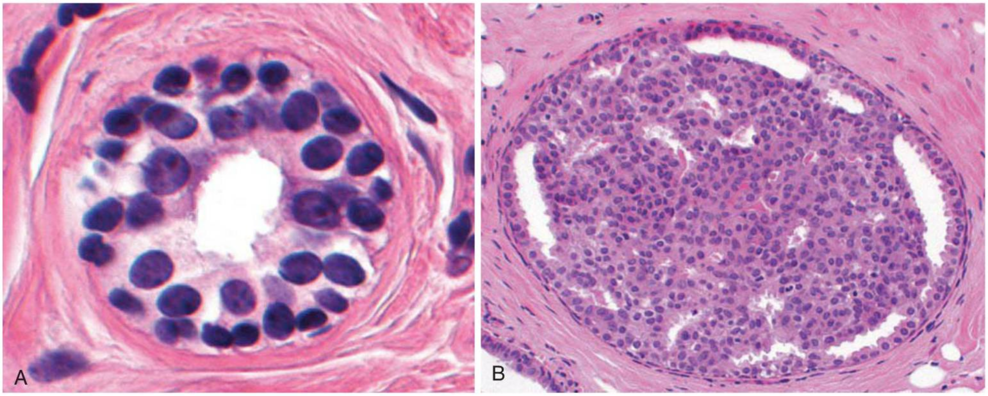


Figura 23-7 **A.** Conducto o ácino normal con una sola capa de células mioepiteliales de localización basal (células con núcleos oscuros y compactos y citoplasma escaso) y una única capa de células luminales (células con núcleos abiertos más grandes, nucléolos pequeños y citoplasma más abundante). **B.** Hiperplasia epitelial. La luz está ocupada por una población heterogénea y mixta de células luminales y mioepiteliales. En la periferia predominan los agujeros irregulares en forma de hendiduras.

MORFOLOGÍA

Hiperplasia epitelial. Los conductos y lobulillos mamarios normales están revestidos por una doble capa de células mioepiteliales y luminales (fig. 23-7*A*). En la hiperplasia epitelial, un número mayor de ambas células, mioepiteliales y luminales, revisten y distienden los conductos y lobulillos. A menudo se observan luces irregulares en la periferia de las masas celulares (fig. 23-7*B*). La hiperplasia epitelial suele ser un hallazgo incidental.

Adenosis esclerosante. Hay un número mayor de ácinos, comprimidos y distorsionados, en la parte central de la lesión. A veces, la fibrosis del estroma comprime por completo las luces, creando la imagen de cordones sólidos o hileras dobles de células situadas en el seno de un estroma denso, patrón histológico que en ocasiones recuerda mucho al del carcinoma invasivo (fig. 23-8). La adenosis esclerosante es motivo de consulta médica por masa palpable, densidad radiológica o calcificaciones.

Lesión esclerosante compleja. Estas lesiones tienen componentes de adenosis esclerosante, papilomas e hiperplasia epitelial. Uno de los componentes de este grupo, la lesión esclerosante radial («cicatriz radial»), presenta una forma irregular y puede ser muy parecida al carcinoma invasivo en la mamografía, la inspección visual y el estudio histológico (fig. 23-9). El nido central de glándulas atrapadas en un estroma hialinizado está rodeado por proyecciones alargadas en forma de radios hacia el estroma. El término *cicatriz radial* es confuso, porque estas lesiones no se asocian a antecedentes de traumatismos ni cirugía.

Papiloma. Los papilomas crecen dentro de conductos dilatados y están compuestos por múltiples ejes fibrovasculares que se ramifican (fig. 23-10). A menudo hay hiperplasia epitelial y metaplasia apocrina. Los papilomas de conductos grandes están situados en los senos galactóforos del pezón y suelen ser únicos. Los papilomas de conductos pequeños son habitualmente múltiples y se localizan en zonas más profundas del sistema ductal.

Más del 80% de los papilomas de conductos grandes producen secreciones por el pezón. Algunas de ellas son sanguinolentas, cuando el eje sufre una torsión causante de infarto. Las secreciones serosas se deben al bloqueo intermitente y liberación de las secreciones mamarias normales, o bien a la irritación del conducto por la presencia del papiloma. La mayoría de los papilomas de conductos pequeños son motivo de consulta por presentarse en forma de masas pequeñas palpables, o densidades y calcificaciones en la mamografía.

Ginecomastia

La ginecomastia (aumento de tamaño de la mama en los hombres) es la única lesión benigna observada con cierta frecuencia en la mama masculina. Se manifiesta por aumento de tamaño subareolar de tipo botón, y puede ser uni- o bilateral. Al microscopio se observa un incremento del tejido conjuntivo colágeno denso asociado a hiperplasia epitelial del revestimiento de los conductos, con micropapilas que típicamente se afilan hacia el extremo (fig. 23-11). Casi nunca se aprecia formación de lobulillos.

La ginecomastia se produce como resultado de un desequilibrio entre los estrógenos, que estimulan el tejido mamario, y los andrógenos, que contrarrestan dichos efectos. Puede

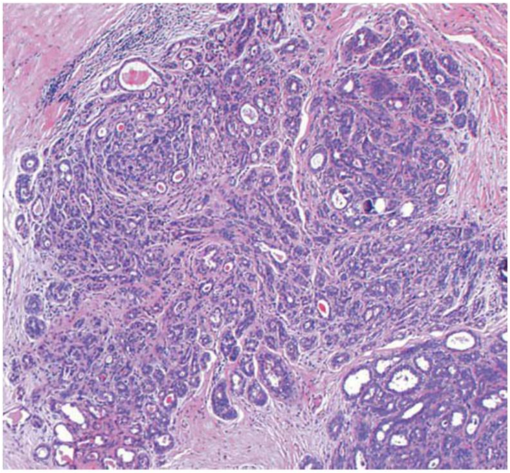


Figura 23-8 Adenosis esclerosante. La unidad ductolobulillar terminal afectada está aumentada de tamaño, y los ácinos resultan comprimidos y distorsionados por el denso estroma. Hay calcificaciones en algunas luces. A diferencia de los carcinomas, los ácinos se disponen en remolinos y el límite externo está bien definido.

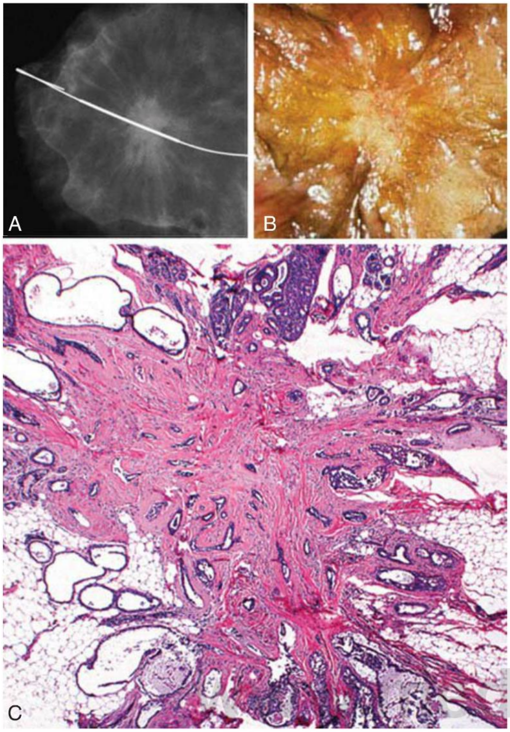


Figura 23-9 Lesión esclerosante radial. **A.** La radiografía muestra una masa central irregular con proyecciones radiopacas alargadas. **B.** A simple vista, la masa parece sólida y de bordes irregulares, pero no es tan firme como un carcinoma invasivo. **C.** La masa está compuesta por un nido central de túbulos pequeños atrapados en un estroma fibroso denso y múltiples proyecciones que contienen epitelio con grados variables de hiperplasia y formación de quistes.

aparecer durante la pubertad, en personas muy ancianas o en cualquier momento de la etapa adulta en presencia de un hiperestrogenismo. La más importante de las causas de este trastorno es la cirrosis hepática, porque este órgano es el encargado de metabolizar los estrógenos. En los hombres ancianos, la ginecomastia puede deberse a un aumento relativo de los estrógenos al disminuir la producción testicular de andrógenos. Compuestos como el alcohol, la marihuana, la heroína, el tratamiento antirretrovírico y los esteroides anabolizantes se han asociado a ginecomastia. Rara vez, este trastorno forma parte del síndrome de Klinefelter (cariotipo XXY) o aparece asociado a neoplasias testiculares funcionantes, por ejemplo, tumores de las células de Leydig o Sertoli. Del mismo modo que la enfermedad proliferativa en las mujeres, la ginecomastia podría conllevar un riesgo ligeramente mayor de cáncer de mama.

Enfermedad proliferativa de la mama con atipia

La hiperplasia atípica es una proliferación clonal que posee algunas (pero no todas) de las características histológicas necesarias para el diagnóstico de carcinoma *in situ*. Se asocia a un riesgo moderadamente aumentado de carcinoma y comprende dos formas, hiperplasia ductal atípica e hiperplasia

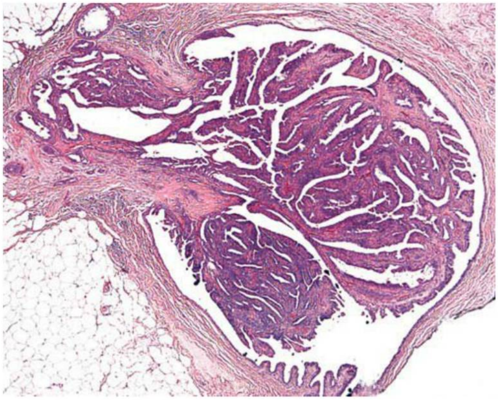


Figura 23-10 Papiloma intraductal. Un eje fibrovascular central se extiende desde la pared de un conducto. Las papilas se ramifican dentro de la luz y están revestidas por células mioepiteliales y luminales.

lobulillar atípica. La hiperplasia ductal atípica está presente en el 5-17% de las piezas de biopsias realizadas por calcificaciones. La hiperplasia lobulillar atípica es un hallazgo incidental encontrado en menos del 5% de las biopsias.

MORFOLOGÍA

La **hiperplasia ductal atípica** se reconoce por su parecido histológico al carcinoma ductal *in situ* (CDIS). Corresponde a una proliferación relativamente uniforme de células dispuestas a intervalos regulares, en ocasiones con espacios cribiformes. Se diferencia del CDIS por que solo ocupa parcialmente los conductos afectados (fig. 23-12*A*).

La **hiperplasia lobulillar atípica** está compuesta por células idénticas a las del carcinoma lobulillar *in situ* (descrito más adelante), pero las células no ocupan ni distienden más del 50% de los ácinos de un lobulillo (fig. 23-12*B*). En la hiperplasia lobulillar atípica, puede haber células lobulillares atípicas entre la membrana basal del conducto y las células luminales normales situadas por encima.



Figura 23-11 Ginecomastia. El aumento de tamaño de la mama en los hombres se debe a un incremento del número de conductos acompañado de un estroma celular poco denso. No hay formación de lobulillos.

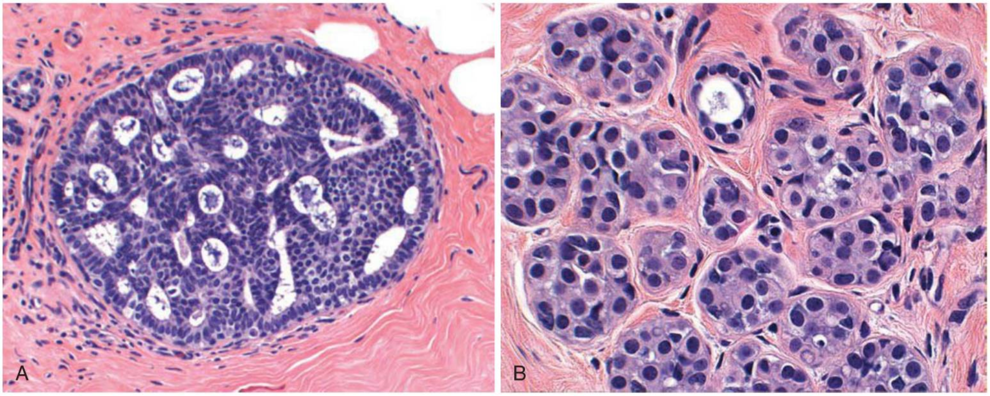


Figura 23-12 **A.** Hiperplasia ductal atípica. Un conducto está ocupado por una población mixta de células, que corresponden a células cilíndricas orientadas en la periferia y células más redondeadas en la porción central. Aunque algunos de los espacios son redondos y regulares, los periféricos aparecen irregulares y con forma de hendidura. Estas características resultan muy atípicas, pero no cumplen los criterios diagnósticos de carcinoma ductal *in situ.* **B.** Hiperplasia lobulillar atípica. El lobulillo está ocupado parcialmente por una población de células pequeñas uniformes, redondeadas y escasamente conectadas entre sí. Aunque las células son morfológicamente idénticas a las del carcinoma lobulillar *in situ*, la extensión de la lesión no es suficiente para establecer este diagnóstico.

Las hiperplasias ductales y lobulillares atípicas en ocasiones tienen aberraciones cromosómicas adquiridas, como pérdida de 16q o ganancia de 17p, alteraciones que también se encuentran en el carcinoma *in situ*. La hiperplasia lobulillar atípica presenta, asimismo, pérdida de expresión de cadherina E, característica compartida con el carcinoma lobulillar *in situ* (explicado más adelante). Esta forma de diseminación epitelial se denomina «pagetoide» por su parecido con la enfermedad de Paget, descrita más adelante.

Importancia clínica de las alteraciones epiteliales benignas

Los estudios epidemiológicos han establecido la asociación entre las alteraciones histológicas benignas y el desarrollo posterior de un cáncer invasivo (tabla 23-1). Las alteraciones no proliferativas no aumentan el riesgo de cáncer. En la enfermedad proliferativa, el riesgo se multiplica por 1,5-2, mientras que las proliferativas con atipia elevan el riesgo al cuádruple o quíntuple. Ambas mamas asumen el aumento, aunque el riesgo de la mama ipsolateral podría ser ligeramente mayor. La reducción del riesgo se consigue mediante mastectomía profiláctica bilateral o tratamiento con antagonistas de estrógenos, como tamoxifeno. No obstante, menos del 20% de las mujeres con hiperplasia atípica desarrollan cáncer de mama y, por este motivo, muchas eligen un seguimiento clínico y radiológico estrecho antes que las intervenciones terapéuticas.

CONCEPTOS CLAVE

Lesiones epiteliales benignas

- Las lesiones epiteliales benignas no suelen causar síntomas, pero, a menudo, se detectan por calcificaciones o densidades mamográficas.
- Estas lesiones se clasifican según el riesgo posterior de cáncer en ambas mamas.
- La mayoría no son precursoras de cáncer.
- Aunque es posible reducir el riesgo mediante cirugía o quimioprevención, la mayoría de las mujeres no desarrollará cáncer y muchas se decantan por el seguimiento en vez de las intervenciones.

Carcinoma de mama

El carcinoma de mama es la neoplasia maligna no cutánea más frecuente en las mujeres, solo superada por el cáncer de pulmón como causa de muerte por cáncer. Una mujer que viva hasta los 90 años tiene una probabilidad de una de ocho de desarrollar cáncer de mama. En 2012, cerca de 226.000 mujeres estadounidenses recibieron el diagnóstico de cáncer de mama invasivo, 63.000 de carcinoma *in situ* y casi 40.000

Tabla 23-1 Lesiones epiteliales de la mama y riesgo de desarrollar carcinoma invasivo

Lesión patológica	Riesgo relativo (riesgo absoluto vital)*
Alteraciones mamarias no proliferativas (alteraciones fibroquísticas)	1 (3%)
Estasis de conductos Quistes Cambio apocrino Hiperplasia leve Adenosis Fibroadenoma sin características complejas	
Enfermedad proliferativa sin atipia	1,5-2 (5-7%)
Hiperplasia moderada o florida Adenosis esclerosante Papiloma Lesión esclerosante compleja (cicatriz radial) Fibroadenoma con características complejas	
Enfermedad proliferativa con atipia	4-5 (13-17%)
Hiperplasia ductal atípica (HDA) Hiperplasia lobulillar atípica (HLA)	
Carcinoma *in situ*	8-10 (25-30%)
Carcinoma lobulillar *in situ* (CLIS) Carcinoma ductal *in situ* (CDIS)	

*El riesgo relativo es el riesgo comparado con las mujeres sin ningún factor de riesgo. El riesgo absoluto vital es el porcentaje de pacientes que cabe esperar que desarrollen un carcinoma invasivo en caso de no ser tratados.

fallecieron por esta enfermedad (datos de Surveillance Epidemiology and End Results [SEER] obtenidos en http://seer.cancer.gov/). Resulta irónico y a la vez trágico que la neoplasia de un órgano expuesto, fácilmente accesible a la autoexploración y vigilancia clínica, siga cobrándose tantas vidas.

Casi todas las neoplasias malignas de la mama son adenocarcinomas y, según la expresión de receptores de estrógenos y HER2, se dividen en tres subgrupos biológicos principales: *positivos para receptores de estrógenos (RE), negativos para HER2* (el 50-65% de los tumores); *positivos para HER2* (el 10-20%, que pueden ser positivos o negativos para RE); y *negativos para RE y HER2* (el 10-20% de los tumores). Estos grupos (descritos detalladamente más adelante) muestran diferencias llamativas respecto a sus características anatomopatológicas y de las pacientes, respuesta al tratamiento y pronóstico.

Incidencia y epidemiología

El cáncer de mama es excepcional en mujeres menores de 25 años, pero la incidencia aumenta rápidamente después de los 30 (fig. 23-13). Los cánceres positivos para RE siguen aumentando con la edad, mientras que la incidencia de cánceres negativos para RE y positivos para HER2 se mantiene relativamente constante. El número de cánceres positivos para RE diagnosticados en mujeres ancianas ha aumentado a consecuencia de la detección sistemática mediante mamografía (que detecta predominantemente los cánceres positivos para RE) y la hormonoterapia sustitutiva (asociada a un incremento de este tipo de cáncer). Como resultado, los cánceres negativos para RE y positivos para HER2 suman cerca de la mitad de los tumores de mujeres jóvenes, pero menos del 20% de los cánceres de mujeres de más edad.

El carcinoma ductal *in situ* (CDIS) casi nunca es palpable y se detecta por mamografía prácticamente siempre. El aumento de los diagnósticos de carcinoma invasivo y CDIS después de 1980 está relacionado con la introducción de la detección sistemática mediante mamografía y queda limitado a las mujeres de más edad (fig. 23-14). Las tasas de detección sistemática se han estabilizado recientemente en torno al 65-75% de las mujeres candidatas, y el número de nuevos diagnósticos de cáncer de mama también ha alcanzado una meseta. En las décadas de detección sistemática, el número de cánceres en estadio I (carcinomas pequeños con ganglios negativos) ha

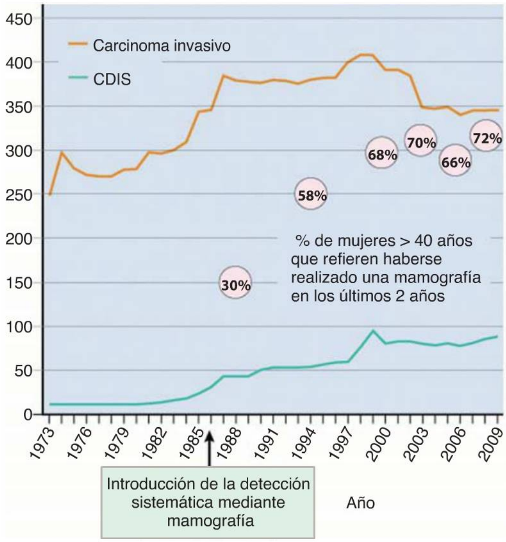


Figura 23-14 Variación en la incidencia de carcinoma ductal *in situ* (CDIS) y carcinoma invasivo de 1973 a 2009 entre mujeres mayores de 50 años. Las tasas son por cada 100.000 mujeres y están ajustadas respecto a la edad de acuerdo con las poblaciones estándar de EE. UU. 2000. (Datos tomados de SEER Cancer Statistics Review; http://seer.cancer.gov.) Tras la introducción de la detección sistemática mediante mamografía en la década de los ochenta, el número de casos de CDIS y carcinoma invasivo aumentó en las mujeres de más edad. El número de mujeres que se han sometido a la prueba de cribado se ha estabilizado recientemente, al igual que la incidencia de cáncer de mama.

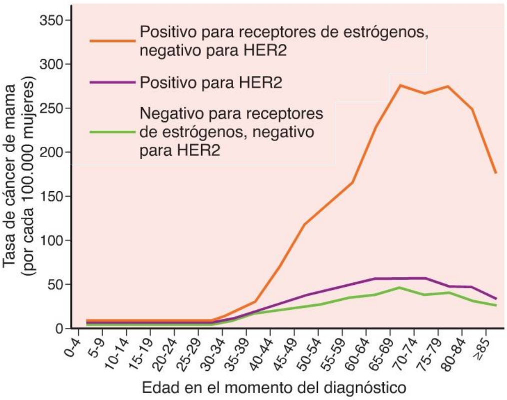


Figura 23-13 Incidencia de cánceres de mama positivos para RE, negativos para RE y positivos para HER2 según la edad. Las tasas son por cada 100.000 mujeres. Los cánceres negativos para RE y positivos para HER2 tienen una incidencia relativamente constante después de los 40 años de edad. Por el contrario, los cánceres positivos para RE muestran un notable aumento de la incidencia, que se inicia en torno a los 40 años y alcanza su máximo entre los 70 y los 80 años de edad.

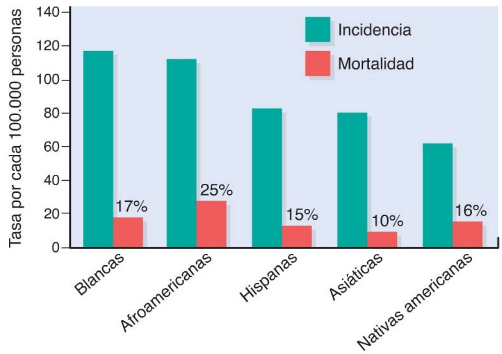


Figura 23-15 Incidencia y mortalidad del cáncer de mama en distintos grupos étnicos (datos tomados de los North American Association of Central Cancer Registries). Las mujeres de raza blanca tienen la incidencia más alta de cáncer de mama, pero las afroamericanas presentan la mayor tasa de mortalidad. Posibles factores contribuyentes a estas diferencias son factores socioeconómicos (mayor acceso a la atención médica entre las mujeres blancas) y biológicos, especialmente la mayor incidencia de tumores agresivos de gran malignidad negativos para RE en las mujeres afroamericanas de menor edad.

aumentado, mientras que ha descendido la cifra de carcinomas de mama grandes con ganglios positivos o en estadio avanzado (estadios de II a IV).

El cáncer infiltrante es menos frecuente globalmente en las mujeres de raza no blanca, especialmente en las de mayor edad (fig. 23-15). El promedio de edad al diagnóstico es de 61 años para las mujeres blancas, 56 para las de origen hispano y 46 para las mujeres afroamericanas. Solo el 20% de las mujeres blancas no hispanas reciben el diagnóstico a una edad inferior a los 50 años, comparado con el 35% de las afroamericanas y el 31% de las mujeres hispanas. La incidencia de cánceres negativos para RE y positivos para HER2 es relativamente constante en todos los grupos étnicos, pero el número de cánceres positivos para RE es menor en las mujeres no blancas.

El riesgo de muerte por cáncer de mama en las mujeres diagnosticadas de esta enfermedad permaneció constante muchos años, pero desde 1994 ha disminuido gradualmente, del 30 al 20%, aproximadamente. Este descenso se atribuye a la detección sistemática mediante mamografía, además de a la mayor eficacia de los tratamientos. No obstante, la reducción de la tasa de mortalidad ha sido menos notable en las mujeres afroamericanas, que tienen la tasa más alta (v. fig. 23-15). Aunque esta diferencia se explica en parte por el desigual acceso a la atención médica, los cánceres de mama en mujeres afroamericanas también son, en promedio, más agresivos biológicamente, ya que resultan con más probabilidad negativos para RE y tienen un grado de malignidad nuclear alto.

La incidencia de cáncer de mama es de cuatro a siete veces más alta en EE. UU. y Europa que en otros países, pero las tasas están aumentando en todo el mundo, y para 2020 se prevé que el 70% de los casos se produzcan en países en vías de desarrollo. Este cambio en la incidencia probablemente se relacione con la adopción del estilo de vida occidental, que incluye retraso de la gestación, menos embarazos y reducción de la lactancia materna.

Factores de riesgo. Aparte del sexo femenino (99% de los afectados son mujeres), los factores de riesgo fundamentales están relacionados con factores hereditarios, exposición a los estrógenos a lo largo de la vida y, en menor grado, factores ambientales o del estilo de vida. Los siguientes son algunos de los muchísimos factores de riesgo identificados:

- ***Mutaciones en la línea germinal.*** Cerca del 5-10% de los cánceres de mama aparecen en personas con mutaciones en la línea germinal de genes supresores de tumores (descrito más adelante). En estas personas, el riesgo de cáncer de mama a lo largo de la vida puede superar el 90%.
- ***Familiares de primer grado con cáncer de mama.*** Aproximadamente el 15-20% de las mujeres con cáncer de mama tienen una familiar de primer grado afectada (madre, hermana o hija), pero no presentan mutaciones génicas identificadas en el cáncer de mama. Este aumento del riesgo se debe, probablemente, a la interacción entre genes de susceptibilidad de bajo riesgo y factores ambientales comunes. Se están utilizando los estudios de asociación pangenómicos para identificar variantes genéticas candidatas. Es importante resaltar que el riesgo no es mayor si la única familiar afectada es la madre y presentó el cáncer después de la menopausia.
- ***Raza/grupo étnico.*** El origen étnico se correlaciona con el riesgo de cáncer de mama. Las mujeres blancas no hispanas tienen la incidencia máxima en EE. UU. (v. fig. 23-15). La variación en la frecuencia de los genes del cáncer de mama en los distintos grupos étnicos es, en parte, la responsable de estas diferencias. Por ejemplo, las mutaciones de *BRCA1* y *BRCA2* en la línea germinal son especialmente prevalentes en las poblaciones de judías askenazíes.
- ***Edad.*** El riesgo de cáncer de mama aumenta a lo largo de toda la vida de la mujer, alcanzando su máximo a los 70-80 años, para reducirse ligeramente después (v. fig. 23-13).
- ***Edad en la menarquia.*** La menarquia a edades inferiores a 11 años aumenta el riesgo en el 20%, comparado con la menarquia en edades superiores a 14. La menopausia tardía también aumenta el riesgo.
- ***Edad al tener el primer hijo.*** Una gestación a término antes de los 20 años disminuye a la mitad el riesgo respecto a mujeres nulíparas o aquellas que tienen más de 35 años la primera vez que dan a luz un recién nacido vivo.
- ***Enfermedad mamaria benigna.*** Una biopsia previa de mama que revele hiperplasia atípica o alteraciones proliferativas aumenta el riesgo de carcinoma invasivo (v. tabla 23-1).
- ***Exposición a los estrógenos.*** La hormonoterapia menopáusica aumenta el riesgo de cáncer de mama, especialmente cuando se administran estrógenos junto con un progestágeno durante años. La mayoría de los cánceres en exceso son pequeños carcinomas positivos para RE. Por el contrario, los anticonceptivos orales no parecen aumentar el riesgo de cáncer de mama. La reducción de los estrógenos endógenos mediante ovariectomía disminuye el riesgo de desarrollar cáncer de mama en un 75%. Aquellos fármacos que bloquean los efectos estrogénicos (p. ej., tamoxifeno) o inhiben la formación de estrógenos (p. ej., inhibidores de la aromatasa) también reducen el riesgo de cáncer de mama positivo para RE.
- ***Densidad de la mama.*** Las mujeres con mamas muy densas en la mamografía tienen un riesgo de cáncer de mama (positivo y negativo para RE) 6-8 veces superior al de aquellas mujeres con una menor densidad. La densidad mamaria elevada se agrupa en familias y está correlacionada con otros factores de riesgo, como mayor edad al tener el primer hijo, menos hijos y hormonoterapia menopáusica. En las mujeres de más edad, la persistencia de una densidad alta puede deberse a la ausencia de involución mamaria normal.
- ***Exposición a la radiación.*** La radiación del tórax, ya sea como tratamiento para el cáncer, exposición a una bomba atómica o accidentes nucleares, se asocia a una frecuencia mayor de cáncer de mama. El riesgo es máximo cuando la exposición ocurre en edades jóvenes y con dosis altas de radiactividad. Por ejemplo, las mujeres que recibieron radiación en el tórax por un linfoma de Hodgkin durante la adolescencia y principios de la tercera década de la vida tienen un riesgo del 20-30% de desarrollar cáncer de mama en los 10-30 años posteriores. Las mujeres ancianas sometidas a radiación no presentan este riesgo.
- ***Carcinoma de la mama contralateral o del endometrio.*** Cerca del 1% de las mujeres con cáncer de mama desarrolla un segundo carcinoma mamario contralateral cada año. Los carcinomas endometriales y de mama comparten varios factores de riesgo, el más importante es la exposición a estimulación estrogénica prolongada.
- ***Dieta.*** Los estudios de gran tamaño no han conseguido encontrar correlaciones sólidas entre el riesgo de cáncer de mama y la ingesta dietética de algún tipo específico de alimento. El consumo moderado o importante de alcohol aumenta el riesgo.
- ***Obesidad.*** Las mujeres obesas menores de 40 años tienen menos riesgo como resultado de los ciclos anovulatorios y las concentraciones de progesterona más bajas. Por el contrario, las mujeres obesas posmenopáusicas presentan un riesgo mayor, atribuido a la síntesis de estrógenos en los depósitos de grasa.

- ***Ejercicio.*** Probablemente exista un pequeño efecto protector para las mujeres físicamente activas.
- ***Lactancia materna.*** Cuanto más tiempo mantenga la lactancia una mujer, mayor es la reducción del riesgo. La lactancia suprime la ovulación y tal vez active la diferenciación terminal de las células luminales. La incidencia más baja de cáncer de mama en los países en vías de desarrollo puede explicarse, en gran medida, por la mayor frecuencia y duración de la lactancia materna de los hijos.
- ***Toxinas ambientales.*** Hay dudas sobre si algunos contaminantes ambientales, como los pesticidas organoclorados, tienen efectos estrogénicos en las personas. Se están investigando intensamente posibles relaciones con el riesgo de cáncer de mama, pero hasta la fecha no se han establecido asociaciones definitivas.

Etiología y patogenia

Al igual que otros cánceres, los de mama son proliferaciones clonales que nacen de células con múltiples aberraciones genéticas, cuya adquisición está influida por la exposición a hormonas y genes de susceptibilidad heredados. Los cánceres de mama pueden ser hereditarios, apareciendo en mujeres con mutaciones de genes supresores de tumores en la línea germinal, o esporádicos. No obstante, los factores ambientales influyen claramente en la penetrancia de las formas hereditarias de cáncer de mama, y tanto los factores genéticos como los ambientales contribuyen a las formas esporádicas. La identificación de los genes de susceptibilidad al cáncer de mama ha significado una gran aportación al conocimiento de la patogenia de las formas familiares y esporádicas de esta enfermedad. Comenzaremos la exposición por el cáncer de mama hereditario y los genes de susceptibilidad principales.

Cáncer de mama familiar

Cerca del 12% de los cánceres de mama se produce debido a la herencia de un gen o genes de susceptibilidad identificable. La probabilidad de una etiología hereditaria aumenta cuando hay múltiples familiares de primer grado afectados, cánceres de inicio precoz, cánceres múltiples o miembros de la familia con otros tipos específicos de cáncer. Al igual que sucede en otros cánceres familiares (v. capítulo 7), en algunos casos el riesgo de cáncer es un rasgo autosómico dominante transmitido por la herencia de una copia defectuosa de un gen supresor de tumores. En esos casos, una sola mutación esporádica en el otro alelo normal es todo lo que se necesita para perder por completo la función supresora de tumores, que probablemente sea la mutación impulsora desencadenante de estas formas de cáncer de mama. Los principales genes de susceptibilidad conocidos para el cáncer de mama familiar –*BRCA1, BRCA2, TP53* y *CHEK2*– son todos ellos genes supresores de tumores que participan normalmente en la reparación del ADN y el mantenimiento de la integridad genómica (v. capítulo 7; tabla 23-2). Es probable que la pérdida de función completa de estas proteínas cree un fenotipo «mutante», una mayor propensión a acumular daños genéticos que acelera el desarrollo del cáncer.

Las mutaciones de *BRCA1* y *BRCA2* son responsables del 80-90% de los cánceres de mama familiares «monogénicos» y de aproximadamente el 3% de todos los cánceres de mama. La penetrancia (porcentaje de portadores que desarrolla cán-

Tabla 23-2 Mutaciones «monogénicas» más frecuentes asociadas a la susceptibilidad hereditaria al cáncer de mama

Gen (localización) Síndrome (incidencia)*	% de cánceres hereditarios «de gen único»†	Riesgo de cáncer de mama a los 70 años‡	Cambios en cáncer de mama esporádico	Otros cánceres asociados	Funciones	Comentarios
BRCA1 (17q21) Cáncer de mama y ovario familiar (1 de 860)	52% (~ 2% de todos los cánceres de mama)	40-90%	Mutaciones infrecuentes; inactivado por metilación en el 50% de algunos subtipos (p. ej., medular y metaplásico)	Ovario, mama en hombres (pero menos que *BRCA2*), próstata, páncreas, trompas de Falopio	Supresor de tumores, regulación de la transcripción, reparación de roturas de ADN de doble cadena	Los carcinomas de mama suelen ser poco diferenciados y triples negativos, y tienen mutaciones de *TP53*
BRCA2 (13q12-13) Cáncer de mama y ovario familiar (1 de 740)	32% (~ 1% de todos los cánceres de mama)	30-90%	Mutaciones y pérdida de expresión son infrecuentes	Ovario, mama en hombres, próstata, páncreas, estómago, melanoma, vesícula biliar, conducto biliar, faringe	Supresor de tumores, regulación de la transcripción, reparación de roturas de ADN de doble cadena	Las mutaciones bialélicas en la línea germinal causan una forma infrecuente de anemia de Fanconi
TP53 (17p13.1) Li-Fraumeni (1 de 20.000)	3% (~ 1% de todos los cánceres de mama)	> 90%	Mutaciones en el 20%; LOH en el 30-42%; más frecuente en los cánceres triplemente negativos	Sarcoma, leucemia, tumores cerebrales, carcinoma cortical suprarrenal, otros	Supresor de tumores con funciones críticas en el control del ciclo celular, replicación y reparación del ADN, y apoptosis	El *TP53* es el gen mutado con más frecuencia en los cánceres de mama esporádicos El 53% son positivos para RE y HER2
CHEK2 (22q12.1) (1 de 100)	5% (~ 1% de todos los cánceres de mama)	10-20%	Mutaciones en el 5%	Próstata, glándula tiroidea, riñón, colon	Cinasa del punto de control del ciclo celular, detección y reparación del ADN dañado, activa BRCA1 y p53 mediante fosforilación	Podría aumentar el riesgo de cáncer de mama tras exposición a la radiación El 70-80% son positivos para RE

*Frecuencia de heterocigotos en la población de EE. UU.; la incidencia de mutaciones génicas es mayor en ciertos grupos étnicos (p. ej., las mutaciones de *BRCA1* y *BRCA2* son más frecuentes en judíos askenazíes).
†Definido como cánceres de mama familiares que muestran un patrón de herencia compatible con un efecto fundamental de un único gen.
‡El riesgo varía según la mutación específica y probablemente se vea modificado por otros genes.
LOH, pérdida de heterocigosidad.

cer de mama) oscila entre el 30 y el 90% según la mutación específica presente. Las mutaciones del *BRCA1* también aumentan notablemente el riesgo de desarrollar carcinoma de ovario, que aparece hasta en el 20-40% de las portadoras. El *BRCA2* conlleva un riesgo menor de carcinoma ovárico (10-20%), pero se asocia más frecuentemente a cáncer de mama en hombres. Los portadores de mutaciones de *BRCA1* y *BRCA2* también tienen más riesgo de padecer otros cánceres epiteliales, como carcinoma de próstata y páncreas.

BRCA1 (en el cromosoma 17q21) y *BRCA2* (en el cromosoma 13q12.3) son genes grandes y el cáncer de mama familiar se ha asociado a cientos de mutaciones distintas distribuidas por todas sus regiones codificantes. La frecuencia de mutaciones que aumentan el riesgo de cáncer de mama solo es de 1/400 personas en la población general, aproximadamente, y los polimorfismos sin consecuencias son frecuentes. Como resultado, las pruebas genéticas son difíciles y, por lo general, se limitan a personas con antecedentes familiares importantes o aquellos que pertenecen a ciertos grupos étnicos. Por ejemplo, en poblaciones de judíos askenazíes, cerca de 1 de cada 40 es portador de tres mutaciones específicas, dos en el *BRCA1* y una en el *BRCA2*. La identificación de portadoras es importante, porque una mayor vigilancia, la mastectomía profiláctica y la ovariosalpingectomía reducen la morbimortalidad asociada al cáncer.

Los cánceres de mama asociados a *BRCA1* con frecuencia son mal diferenciados, presentan «características medulares» (patrón de crecimiento sincitial con bordes protuberantes y reacción linfocítica, descrito más adelante) y biológicamente son muy similares a los cánceres de mama negativos para RE y HER2 identificados como de «tipo basal» según el perfil de expresión génica (descrito más adelante), así como a los carcinomas serosos de ovario (v. capítulo 22). Los carcinomas de mama asociados a *BRCA2* también tienden a ser relativamente mal diferenciados, pero son positivos para RE con más frecuencia que los de *BRCA1*.

Los demás genes de susceptibilidad conocidos representan menos del 10% de los carcinomas de mama hereditarios (v. tabla 23-2). Las mutaciones en la línea germinal de *TP53* (síndrome de Li-Fraumeni) y de *CHEK2*, en conjunto, explican cerca del 8% de los cánceres de mama causados por genes únicos. Otros tres genes supresores de tumores –*PTEN* (síndrome de Cowden), *STK11* (síndrome de Peutz-Jeghers) y *ATM* (ataxia-telangiectasia)– están mutados en menos del 1% de todos los cánceres de mama familiares.

La mayoría de estos genes tienen funciones complejas e interrelacionadas orientadas a mantener la integridad del genoma. Cuando el ADN resulta dañado, la célula tiene que detener su ciclo celular y reparar el ADN, o bien morir por apoptosis. La ATM percibe el daño del ADN y, junto con p53 y CHEK2, induce la detención del ciclo celular. BRCA1, BRCA2 y CHEK2 son muy importantes para reparar las roturas del ADN de doble cadena. Si se altera cualquiera de estas funciones, aumenta la probabilidad de que las células con daños permanentes en su ADN sobrevivan y la mutación se propagará.

Aun así, tenemos que admitir que desconocemos por qué el mal funcionamiento de estos genes, especialmente *BRCA1* y *BRCA2*, se asocia más al cáncer de mama que a otros. BRCA1 y BRCA2 pertenecen a un gran complejo de proteínas necesarias para reparar las roturas del ADN de doble cadena a través de un proceso denominado recombinación homóloga, en el que una cromátida hermana normal se usa de plantilla para reparar el segmento roto de ADN. La expresión de BRCA1 y BRCA2 es ubicua, de modo que su relación con el cáncer de mama no se explica, obviamente, por patrones de expresión génica específicos del tejido. Otra posibilidad es que las células epiteliales de la mama (y del ovario) sean especialmente susceptibles a sufrir el tipo de daño del ADN en cuya reparación son necesarias BRCA1 y BRCA2. Además, la BRCA1 interacciona con complejos proteicos que regulan la estructura de la cromatina, y también es posible que su acción supresora de tumores implique funciones independientes de la reparación del ADN.

Cáncer de mama esporádico

Los factores de riesgo principales del cáncer de mama esporádico están relacionados con la exposición a las hormonas: sexo, edad en la menarquia y menopausia, antecedentes reproductivos, lactancia materna y estrógenos exógenos. Otros factores de riesgo ambientales, demostrados o sospechados, son la exposición a la radiación (descrita al abordar los factores de riesgo) y a sustancias químicas con efectos estrogénicos (v. capítulo 9).

Los estrógenos funcionan claramente como promotores de cánceres de mama (v. capítulo 7), probablemente a través de varios efectos distintos sobre la mama. La exposición hormonal estimula el crecimiento mamario durante la pubertad, los ciclos menstruales y la gestación, aumentando así el número de células que podrían dar lugar a un cáncer. La proliferación del epitelio mamario durante el ciclo menstrual también conduce a la acumulación de daños en el ADN, y el alivio temporal de la división celular que se produce en la última parte del ciclo menstrual quizá deje tiempo para reparar el ADN defectuoso y que las mutaciones se queden «fijas» en el genoma. Las tandas repetidas de este proceso en cada ciclo serían la base de la asociación entre el número acumulado de ciclos menstruales que presenta una mujer y su riesgo de desarrollar cáncer de mama. Una vez presentes las células premalignas o malignas, las hormonas estimulan su crecimiento, al igual que el de las células estromales normales, que podrían colaborar y estimular el desarrollo del tumor.

Mecanismos moleculares de la carcinogenia y progresión del tumor

Las distintas imágenes histológicas de los carcinomas de mama y las presuntas lesiones precursoras son las manifestaciones externas de las complejas alteraciones genéticas y epigenéticas que impulsan la carcinogenia. Al igual que en otros cánceres, se ha propuesto que las células madre situadas en el tejido mamario serían las células de origen de todos los cánceres de mama. Una vez iniciado el proceso en esas células por una mutación impulsora, parecen existir tres vías genéticas principales en la carcinogenia (fig. 23-16).

- **Los cánceres positivos para RE y negativos para HER2 surgen por la vía dominante del desarrollo de cáncer de mama, constituyendo el 50-65% de los casos.** Este es el subtipo de cáncer de mama más frecuente en las personas que heredan mutaciones de *BRCA2* en la línea germinal. A menudo se asocian a ganancias del cromosoma 1q, pérdida de 16q y mutaciones activadoras de *PIK3CA*, gen que codifica la fosfatidilinositol 3 cinasa (PI3K), componente importante de las vías de transmisión de señales distales de los receptores de factores de crecimiento (v. capítulo 7). Estas mismas lesiones genéticas se encuentran a menudo en la atipia epitelial plana y la hiperplasia ductal atípica, que se presumen lesiones precursoras de este subtipo de cáncer de mama. Los cánceres positivos para RE reciben el sobrenombre de «luminales», porque son los que más se parecen a las células luminales mamarias normales en lo que respecta a su patrón de expresión de ARNm, que está dominado por genes regulados por los estrógenos. Como explicaremos más adelante, entre los tumores originados través de esta vía se distinguen, al menos, dos subtipos molecu-

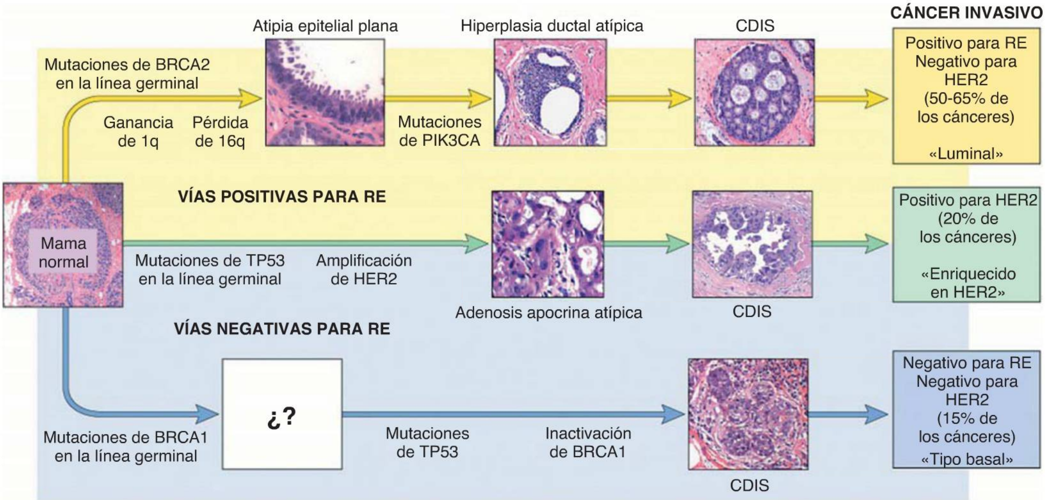


Figura 23-16 Vías principales de desarrollo del cáncer de mama. Se han identificado tres vías fundamentales. La más frecuente *(flechas amarillas)* da lugar a los carcinomas positivos para RE. Las lesiones precursoras reconocibles son la hiperplasia atípica y la atipia epitelial plana. Una vía menos frecuente *(flechas azules)* conduce a los carcinomas negativos para RE y HER2. El cuadro con las interrogaciones indica que no se han identificado lesiones precursoras, quizá porque estas lesiones progresan rápidamente a carcinoma. La tercera vía *(flechas verdes)* está formada por los cánceres positivos para HER2, que pueden ser positivos o negativos para RE. La amplificación del gen *HER2* también está presente en un subgrupo de lesiones apocrinas atípicas, que tal vez representen lesiones precursoras. Cada subtipo molecular tiene un perfil de expresión génica característico, denominados luminal, enriquecido con HER2 y basal, respectivamente. El texto ofrece más detalles.

lares distintos, que se diferencian en su velocidad de proliferación y respuesta al tratamiento.

- **Los cánceres positivos para HER2 se relacionan con una vía estrechamente asociada a amplificaciones del gen de HER2 en el cromosoma 17q.** Representan cerca del 20% de todos los cánceres de mama y pueden ser positivos o negativos para RE. Este es el subtipo más frecuente en las pacientes con mutaciones de *TP53* en la línea germinal (síndrome de Li-Fraumeni). Se ha descrito una posible lesión precursora, denominada adenosis apocrina atípica. Estos cánceres tienen un patrón de expresión génica bien definido dominado por genes relacionados con la proliferación que son regulados por vías de señales anterógradas a la tirosina cinasa del receptor de HER2.
- **Los cánceres negativos para RE y HER2 tienen su origen en una vía distinta independiente de los cambios mediados por RE en la expresión génica y la amplificación de genes de HER2.** Aún no se han descrito lesiones precursoras y, en consecuencia, es la vía peor conocida. Estos tumores representan cerca del 15% de todos los cánceres de mama, pero son el tipo más frecuente en pacientes con mutaciones en la línea germinal de *BRCA1;* también aparecen con más frecuencia en mujeres afroamericanas. Los tumores esporádicos de este tipo a menudo tienen mutaciones con pérdida de función de *TP53;* las mutaciones del *BRCA1* son poco frecuentes, pero es posible que este último gen esté silenciado en los tumores esporádicos por mecanismos epigenéticos. Estos tumores tienen un patrón de expresión de ARNm de «tipo basal» que incluye muchos genes expresados en las células mioepiteliales normales.

Se ha empleado la secuenciación exhaustiva de los genomas de cánceres de mama para reconstruir los procesos genéticos que ocurren durante el desarrollo y la progresión del tumor. Las mutaciones impulsoras más frecuentes afectan a los protooncogenes *PIK3CA, HER2, MYC* y *CCND1* (que codifica la ciclina D1), y los genes supresores de tumores *TP53* y, en los cánceres familiares, *BRCA1* y *BRCA2.* Una vez establecido un clon tumoral fundador, la heterogeneidad subclonal originada por azar debido a la inestabilidad genómica contribuye, sin duda, a la progresión del tumor y la resistencia al tratamiento. Al igual que sucede en muchos tumores sólidos, la gran heterogeneidad genética del cáncer de mama supone un gran obstáculo para el éxito terapéutico, porque aumenta la probabilidad de aparición de subclones más agresivos resistentes al tratamiento.

Las células epiteliales neoplásicas no se desarrollan aisladamente, sino que dependen de interacciones con las células estromales en el microambiente local. Los cánceres se producen en las áreas de mayor densidad mamográfica, lo que indica que las cantidades mayores de estroma fibroso son un marcador de riesgo y biológicamente importantes en la génesis de los tumores. Aún no conocemos del todo la función del estroma, que corresponde a una mezcla compleja de fibroblastos, vasos sanguíneos, linfáticos, células inflamatorias y matriz extracelular. Es posible que las alteraciones focales en el estroma participen directamente al crear un microambiente propicio para el desarrollo y la progresión del tumor. La angiogenia y la inflamación asociada a los tumores están muy relacionadas con el carcinoma, desde la fase *in situ.* Conociendo mejor la participación del estroma, sería posible desarrollar tratamientos dirigidos frente a los componentes estromales.

El paso final de la carcinogenia, la transición de carcinoma *in situ* a invasivo, es el más importante y el peor conocido. La mayoría de las alteraciones genéticas observadas en los carcinomas invasivos ya están presentes en el carcinoma *in situ* asociado (v. fig. 23-16). Es posible que los mismos procesos moleculares que permiten la formación normal de nuevos lobulillos

y la ramificación ductal durante la gestación –desaparición de la membrana basal, aumento de la proliferación, evasión de la inhibición del crecimiento, angiogenia e invasión del estroma– se repitan en la invasión. La remodelación de la mama en la involución tras una gestación, que implica reacciones tisulares inflamatorias y de «tipo cicatrización de heridas», y que sabemos que aumenta el riesgo de invasión tumoral, podría facilitar, además, la transición de carcinoma *in situ* a carcinoma invasivo.

Como se desprende de esta exposición, el cáncer de mama no es una enfermedad, sino muchas, cada una de ellas con sus propias características clínicas y estrategias óptimas de prevención y tratamiento. Este reconocimiento ha generado la introducción de nuevos sistemas de clasificación molecular, descritos a continuación.

CONCEPTOS CLAVE

Incidencia, epidemiología y etiología del cáncer de mama

- El cáncer de mama es la neoplasia maligna no cutánea más frecuente en las mujeres y la segunda causa de muerte por cáncer.
- Los factores de riesgo más importantes son la estimulación estrogénica y la edad.
- Todos los cánceres surgen por la acumulación de alteraciones del ADN y cambios epigenéticos.
- La oncogenia requiere también cambios en las células de soporte normales: la alteración de las interacciones y funciones normales de las células estromales podría ser un determinante importante de la invasión estromal.
- El medioambiente hormonal de la mama desempeña un papel importante en la expansión de las poblaciones de posibles células precursoras, la alteración del estroma durante la gestación y el impulso de la proliferación de cánceres.

Tipos de carcinoma de mama

Casi todas las neoplasias malignas de la mama (> 95%) son adenocarcinomas que aparecen en primer lugar en el sistema ductal-lobulillar en forma de carcinoma *in situ;* en el momento de la detección clínica, la mayoría (al menos el 70%) habrá traspasado la membrana basal e invadido el estroma. El término de carcinoma *in situ* significa proliferación neoplásica de células epiteliales confinada a los conductos y lobulillos por la membrana basal. El carcinoma invasivo (sinónimo de carcinoma «infiltrante») ha penetrado la membrana basal y crece en el estroma. Aquí, las células pueden invadir los vasos y, por tanto, llegar a los ganglios linfáticos regionales y zonas alejadas.

Aún se emplean los adjetivos *ductal* y *lobulillar* para describir subgrupos de carcinomas *in situ* e invasivos, pero la mayoría de los datos científicos indica que todos los carcinomas de mama nacen realmente de células de la unidad ductolobulillar terminal. El carcinoma *in situ* se clasificó inicialmente como CDIS o carcinoma lobulillar *in situ* (CLIS), según el parecido de los espacios implicados a los conductos o lobulillos normales. Hoy en día se asume que estos patrones de crecimiento no están relacionados con la célula de origen, sino que reflejan diferencias en la genética y biología de las células tumorales. Por convención, actualmente «lobulillar» hace referencia a los carcinomas invasivos relacionados biológicamente con el CLIS, y «ductal» se usa de forma más genérica para los adenocarcinomas que no pueden clasificarse en un tipo histológico especial.

Carcinoma *in situ*

Carcinoma ductal in situ *(CDIS)*

El CDIS es una proliferación clonal maligna de células epiteliales limitada a los conductos y lobulillos por la membrana basal. Se usaba el término «ductal» para describir esta lesión, porque, cuando afecta a lobulillos, los ácinos distendidos adoptan un aspecto similar al de conductos pequeños. Las células mioepiteliales están preservadas en los conductos/lobulillos afectados, aunque es posible que su número sea menor. Los CDIS pueden diseminarse por todo el sistema ductal y producir lesiones extensas que afectan a todo un sector de la mama.

El CDIS casi siempre se detecta con una mamografía. Sin las pruebas de detección sistemática, menos del 5% de todos los carcinomas se identifican en la fase *in situ,* pero el CDIS representa el 15-30% de los carcinomas en las poblaciones sometidas a detección sistemática (v. fig. 23-14). La mayoría de ellos se detectan como resultado de las calcificaciones asociadas al material secretado o la necrosis; con menos frecuencia, la fibrosis periductal que rodea al CDIS forma una densidad mamográfica o una masa apenas palpable. Rara vez, el CDIS (a menudo del tipo micropapilar o papilar) produce secreción por el pezón o se detecta como hallazgo incidental en la biopsia indicada por otra lesión.

MORFOLOGÍA

Los CDIS se dividen en dos subtipos arquitecturales principales: comedoniano y no comedoniano (fig. 23-17). Algunos casos de CDIS tienen un único patrón de crecimiento, pero la mayoría muestra una mezcla de ellos. El grado de malignidad nuclear y la necrosis son los mejores factores predictivos de recidiva local y progresión a la invasión que el tipo arquitectural.

El **CDIS comedoniano** produce, en ocasiones, nódulos imprecisos, pero con más frecuencia se detecta en la mamografía en forma de áreas de calcificaciones agrupadas o lineales y ramificadas (v. fig. 23-17*A*). Dos características lo definen: 1) células tumorales con núcleos polimorfos de alto grado, y 2) áreas de necrosis central (v. fig. 23-17*B*).

El **CDIS no comedoniano** no presenta núcleos de alto grado ni necrosis central. Es posible observar varios patrones. El CDIS cribiforme puede tener espacios redondeados (similares a un molde de pastelería) (v. fig. 23-17*C*) dentro de los conductos, o bien un patrón de CDIS sólido. El CDIS micropapilar produce protrusiones bulbosas sin eje fibrovascular, dispuestas a menudo en patrones intraductales complejos (v. fig. 23-17*D*). En otros casos, el CDIS crece formando auténticas papilas con ejes fibrovasculares que carecen de capa de células mioepiteliales. También es posible observar calcificaciones en las formas no comedonianas del CDIS en asociación con necrosis focal o secreciones intraluminales.

La **enfermedad de Paget** del pezón es una manifestación muy infrecuente del cáncer de mama (1-4% de los casos) que aparece en forma de erupción eritematosa unilateral con descamación de una costra. El prurito es frecuente y la lesión puede confundirse con un eccema. Las células malignas (células de Paget) se extienden desde el CDIS del sistema ductal a la piel del pezón por los senos galactóforos sin atravesar la membrana basal (fig. 23-18). Las células tumorales alteran la barrera epitelial normal, permitiendo que el líquido extracelular se extravase en la superficie del pezón. Las células de Paget se detectan fácilmente en una biopsia del pezón o en extendidos citológicos del exudado.

En el 50-60% de las mujeres con enfermedad de Paget hay una masa palpable y casi todas ellas tendrán un carcinoma invasivo subyacente. Los carcinomas suelen ser mal diferenciados, negativos para RE, y tienen sobreexpresión de HER2. Por el contrario, la mayoría de

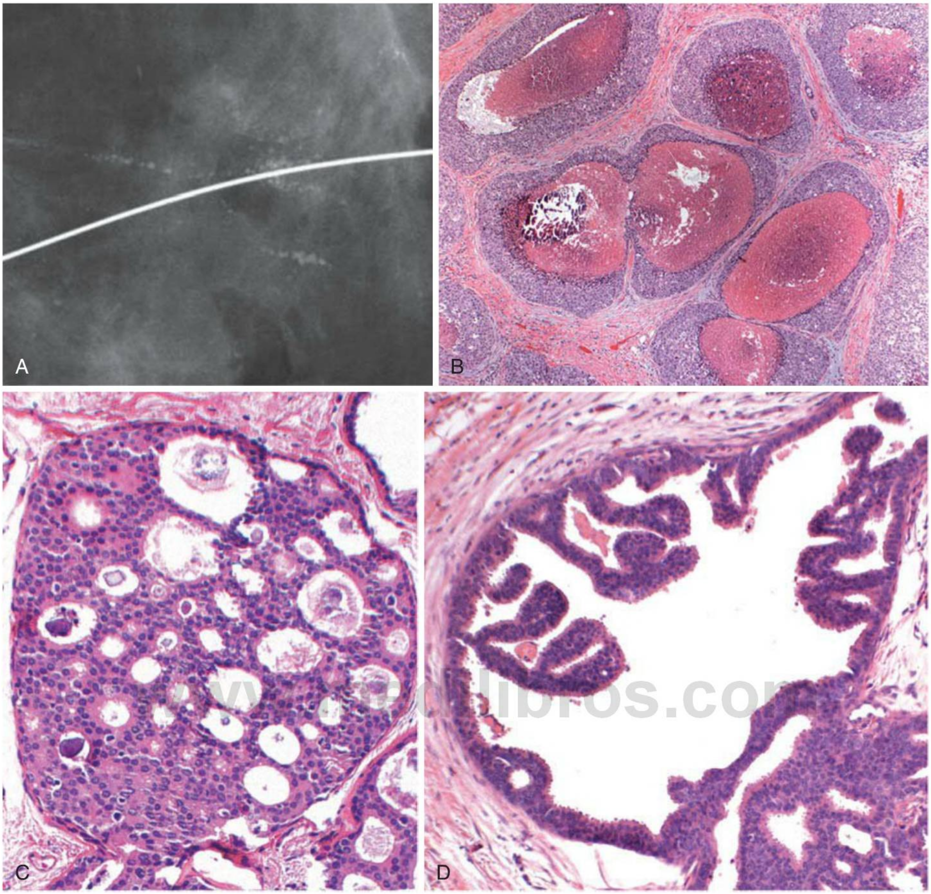


Figura 23-17 Carcinoma ductal *in situ* (CDIS). **A** y **B.** De tipo comedoniano. **A.** La radiografía de la pieza muestra calcificaciones lineales y ramificadas dentro del sistema ductal. **B.** Una proliferación de alto grado asociada a grandes zonas centrales de necrosis y calcificaciones ocupa varios conductos. **C** y **D.** De tipo no comedoniano. **C.** CDIS cribiforme. Obsérvense los espacios redondeados, regulares («en molde de pastelería»), con material de secreción calcificado. **D.** CDIS micropapilar. Las proyecciones papilares carecen de ejes fibrovasculares.

las mujeres sin masa palpable solo tendrán un CDIS. El pronóstico de la enfermedad de Paget depende de las características del carcinoma subyacente y no se ve influido por la presencia o ausencia de CDIS que afecte a la piel cuando otros factores pronósticos son equiparables.

Ha sido difícil determinar la evolución natural del CDIS, porque, hasta hace poco, todas las mujeres se trataban con una mastectomía, y la práctica actual de resección quirúrgica, seguida habitualmente de radioterapia, es curativa en gran medida. Sin tratamiento, las mujeres con CDIS pequeños de bajo grado desarrollan cáncer invasivo a una tasa cercana al 1% anual. La mayoría de estos cánceres invasivos aparece en el mismo cuadrante, y su malignidad y patrón de expresión de RE y HER2 son similares a los del CDIS asociado. Se cree que los tumores de alto grado o con CDIS extenso tienen más riesgo de progresión a carcinoma invasivo.

Hay que destacar que la mortalidad de las mujeres con CDIS es menor que la de mujeres en la población general, posiblemente porque la detección sistemática mediante mamografía es un «marcador» de mejor acceso a la atención médica o de otros factores socioeconómicos asociados a la longevidad. La muerte por cáncer de mama metastásico tras un diagnóstico de CDIS se produce en el 1-3% de las mujeres. El origen de la enfermedad metastásica podría ser un segundo carcinoma invasivo en la mama ipso- o contralateral, o bien focos ocultos de invasión no detectados en el momento de diagnosticar el CDIS.

La mastectomía es curativa en más del 95% de las mujeres. La conservación de la mama resulta apropiada en la mayoría, pero tiene un riesgo ligeramente mayor de recidivas –aproximadamente la mitad de ellas serán CDIS, y la otra mitad, carcinomas invasivos–. Los factores de riesgo principales de recidiva son: 1) alto grado nuclear y necrosis; 2) extensión de la enfermedad, y 3) afectación por tumor de los márgenes quirúrgicos. No es sencillo garantizar la extirpación completa del CDIS, porque resulta imposible predecir con fiabilidad su distribución en la mama mediante las pruebas de imagen, y habitualmente no es

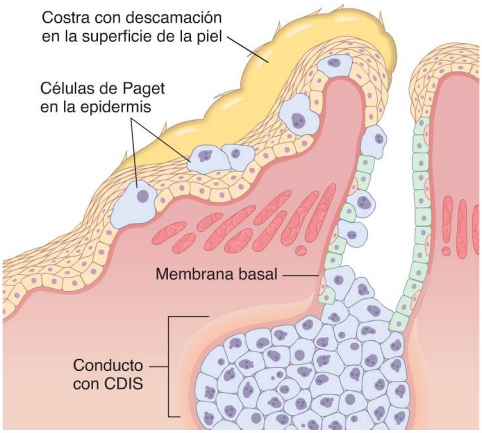


Figura 23-18 Enfermedad de Paget del pezón. Un carcinoma ductal *in situ* originado en el sistema ductal de la mama puede extenderse a los conductos galactóforos y la piel del pezón sin atravesar la membrana basal. Las células malignas rompen la barrera de células epiteliales escamosas, hermética en condiciones normales, dejando que el líquido extracelular se extravase y forme una costra exudativa con descamación.

visible durante la cirugía. La radioterapia posquirúrgica y el tamoxifeno también reducen el riesgo de recidiva.

Carcinoma lobulillar in situ

El CLIS es una proliferación clonal de células dentro de los conductos y lobulillos que crecen con escasa cohesión entre ellas, por lo general debido a una pérdida adquirida de la proteína de adhesión cadherina E, supresora de tumores. Se empleó el término «lobulillar» para describir esta lesión porque las células expanden los espacios afectados, pero no los distorsionan, de modo que se mantiene la arquitectura lobulillar subyacente. El CLIS siempre es un hallazgo incidental de biopsia, puesto que no se asocia a calcificaciones ni reacciones estromales que produzcan densidades mamográficas. Por ese motivo, su incidencia (1-6% de todos los carcinomas) no aumentó tras la introducción de la mamografía de detección selectiva. Cuando se biopsian ambas mamas, el CLIS es bilateral en el 20-40% de los casos, a diferencia del 10-20% de los CDIS.

Las células de la hiperplasia lobulillar atípica, CLIS y carcinoma lobulillar invasivo son morfológicamente idénticas. En la mayoría de los casos, la pérdida de adhesión celular se debe a disfunción de la cadherina E, una proteína transmembrana que contribuye a la cohesión de las células epiteliales normales en la mama y otros tejidos glandulares. La cadherina E funciona como una proteína supresora de tumores en esos tejidos, y es posible que esté anulada en las proliferaciones neoplásicas por distintos mecanismos, como una mutación del gen de la cadherina E *(CDH1)*. En muy pocos casos, otras proteínas están desreguladas, por ejemplo las cateninas, necesarias también para la cohesión celular mediada por cadherina E.

MORFOLOGÍA

El CLIS corresponde a una población uniforme de células con núcleos ovalados o redondeados y nucléolos pequeños que afecta a conductos y lobulillos (fig. 23-19*A*). A menudo hay células en anillo de sello positivas para mucina. La ausencia de cadherina E explica la forma redondeada sin unión a las células adyacentes (fig. 23-19*B*). Las células no pueden crear espacios cribiformes o papilas como los observados en el CDIS. En la mama se observa con frecuencia una extensión pagetoide: presencia de células neoplásicas entre la membrana basal y las células luminales suprayacentes, pero el CLIS no afecta a la piel del pezón (v. fig. 23-19*B*). En el CLIS clásico no se aprecia necrosis ni actividad secretora y, por tanto, no hay sustrato para las calcificaciones. El CLIS expresa casi siempre RE y RP. No se observa sobreexpresión de HER2.

El CLIS es un factor de riesgo de carcinoma invasivo, que se desarrolla en el 25-35% de las mujeres a lo largo de 20-30 años, o a una tasa en torno al 1% anual, similar a la observada en el CDIS sin tratamiento. Sin embargo, a diferencia del CDIS, el riesgo es casi igual de alto en la otra mama. Los carcinomas invasivos que se desarrollan en mujeres con CLIS tienen tres veces más probabilidad de ser carcinomas lobulillares; no obstante, la mayoría muestran otra morfología. Las opciones terapéuticas son la mastectomía profiláctica bilateral, el tamoxifeno o, de forma más habitual, un seguimiento clínico estrecho y mamografía de detección selectiva.

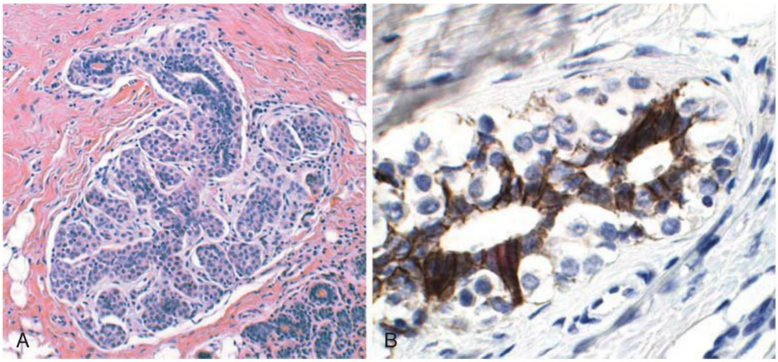


Figura 23-19 Carcinoma lobulillar *in situ.* **A.** Población uniforme de células pequeñas, redondeadas y poco cohesivas que ocupa y expande los ácinos de un lobulillo. Aún es posible reconocer la arquitectura lobulillar subyacente. Las células se extienden al lobulillo adyacente por diseminación pagetoide. **B.** La tinción con inmunoperoxidasa muestra células luminales normales, positivas para cadherina E, socavadas por células del CLIS y negativas para cadherina E que se extienden a lo largo de la membrana basal.

Algunas variantes infrecuentes del CLIS tienen núcleos de alto grado y/o necrosis central. Las células pueden ser negativas para RE y algunas sobreexpresan HER2. No se conoce bien la evolución natural de este tipo de CLIS, y es muy posible que sea diferente del CLIS típico.

Carcinoma invasivo (infiltrante)

Los carcinomas invasivos se dividen en varios subgrupos clínicamente importantes según sus características moleculares y morfológicas. Los carcinomas de mama presentan una gran variedad de imágenes morfológicas. Un tercio puede clasificarse morfológicamente en tipos histológicos especiales, algunos de los cuales mantienen una asociación sólida con características biológicas clínicamente relevantes (descritas más adelante). El resto compone un solo grupo y se denomina «ductal» o sin especificación (NST, del inglés *no special type*). La reciente descripción detallada de las alteraciones genómicas y expresión de genes y proteínas grandes cohortes de cánceres de mama ha constituido las bases para realizar una clasificación molecular de este grupo de cánceres de mama (fig. 23-20 y tabla 23-3). Estos cánceres de mama se dividen en tres subtipos moleculares principales; cada uno de ellos presenta asociaciones importantes con características clínicas, respuesta al tratamiento y pronóstico (v. tabla 23-3).

El tipo positivo para RE, negativo para HER2 (también llamado «luminal»; 50-65% de los cánceres) es la forma más frecuente de cáncer de mama invasivo. De acuerdo con la tasa de proliferación, se subdivide en dos grupos:

- **Cánceres positivos para RE, negativos para HER2, con escasa proliferación (40-55% de los cánceres): este grupo representa la mayoría de los cánceres de mujeres ancianas y hombres.** También es el tipo detectado con más frecuencia por la mamografía de detección selectiva y en las mujeres tratadas con hormonoterapia menopáusica. La firma de expresión génica de este grupo de cánceres está dominada por genes regulados directamente por los receptores de estrógenos. Muchos de estos cánceres se detectan en un estadio precoz. Se asocian a la incidencia más baja de recidiva local y, a menudo, la cirugía es curativa. Cuando estos carcinomas producen metástasis, suele ser tras un largo período de tiempo (más de 6 años) y típicamente son óseas. Responden bien al tratamiento hormonal y es posible una supervivencia prolongada incluso con metástasis, a pesar de que la respuesta incompleta a la quimioterapia es la norma. Sin duda, en muchas pacientes, la quimioterapia apenas parece añadir nada a la hormonoterapia, que es el tratamiento de referencia en este subgrupo.
- **Cánceres positivos para RE, negativos para HER2, con alta proliferación (cerca del 10% de los cánceres):** aunque estos tumores son positivos para RE, las concentraciones de estos receptores pueden ser bajas y la expresión de receptores de progesterona (RP), escasa o ausente. Este es el tipo de carcinoma más frecuentemente asociado a las mutaciones de *BRCA2* en la línea germinal. El patrón de expresión de ARNm es similar al de otros cánceres positivos para RE, pero hay una mayor expresión de genes relacionados con la proliferación. Estos tumores tienden a presentar una carga mucho más alta de aberraciones cromosómicas que los tumores de bajo grado positivos para RE. Sin embargo, a diferencia de estos últimos, cerca del 10% de los carcinomas de este grupo muestran una respuesta completa a la quimioterapia; estas pacientes tienen mucho mejor pronóstico que aquellas cuyos cánceres no responden.

Los cánceres positivos para HER2 (el 20% de los casos, aproximadamente) son el segundo subtipo molecular más frecuente de cáncer de mama invasivo. Cerca de la mitad son positivos para RE. Cuando existe, la expresión de RE suele ser baja; a menudo falta la expresión de receptores de progesterona. Estos cánceres son relativamente más frecuentes en mujeres jóvenes y de raza no blanca. Más de la mitad (53%) de los cánceres de mama familiares en pacientes con mutaciones de *TP53* en la línea germinal (síndrome de Li-Fraumeni) son carcinomas positivos para RE y HER2. El perfil de ARNm muestra una mayor expresión de *HER2* y los genes adyacentes en el mismo amplicón, así como genes relacionados con la proliferación. Estos cánceres presentan típicamente translocaciones intercromosómicas complejas, amplificaciones a gran nivel de *HER2* y una carga de mutaciones elevada. La identificación de los cánceres pertenecientes a este subtipo se consigue gracias a análisis de la sobreexpresión de la proteína HER2 o amplificación del gen *HER2* (fig. 23-21). Los cánceres

Tabla 23-3 Subtipos moleculares del cáncer de mama invasivo

Características definitorias	Positivo para RE, negativo para HER2		Positivo para HER2 (positivo o negativo para RE*)	Negativo para RE† y HER2
Frecuencia	~ 40-55% (proliferación baja)	~ 10% (proliferación alta)	~ 20%	~ 15%
Tipos histológicos especiales incluidos	Lobulillar, tubular, mucinoso bien o moderadamente bien diferenciados	Lobulillar mal diferenciado	Algunos apocrinos	Medular,‡ adenoideo quístico,‡ secretor,‡ metaplásico
Grupos típicos de pacientes	Mujeres ancianas, hombres, cánceres identificados mediante la mamografía de cribado	Portadores de mutación de *BRCA2*	Mujeres jóvenes, de raza no blanca, portadores de mutación de *TP53* (positivos para ER)	Mujeres jóvenes, portadores de mutación de *BRCA1*, mujeres hispanas y afroamericanas
Patrón de metástasis	Hueso (70%), más frecuentes que en las vísceras (25%) o el encéfalo (< 10%)	Hueso (80%), más frecuentes que en las vísceras (30%) o el encéfalo (10%)	Son frecuentes en el hueso (70%), las vísceras (45%) y el encéfalo (30%)	Son frecuentes en el hueso (40%), las vísceras (35%) y el encéfalo (25%)
Patrón de recaídas	Tardías, > 10 años, es posible la supervivencia prolongada con metástasis	Intermedio	Habitualmente precoces, < 10 años, es infrecuente la supervivencia con metástasis	Habitualmente precoces, < 5 años, es infrecuente la supervivencia con metástasis
Respuesta completa a la quimioterapia	< 10%	~ 10%	Positivos para RE: 15% Negativos para RE: > 30%	~ 30%

*Cerca de la mitad de los cánceres positivos para HER2 son también positivos para RE, y la otra mitad son negativos. Las concentraciones de RE y RP suelen ser bajas en este grupo.
†Este grupo también se denomina carcinomas «triples negativos».
‡Algunos tipos histológicos especiales tienen un pronóstico más favorable que este grupo en conjunto.

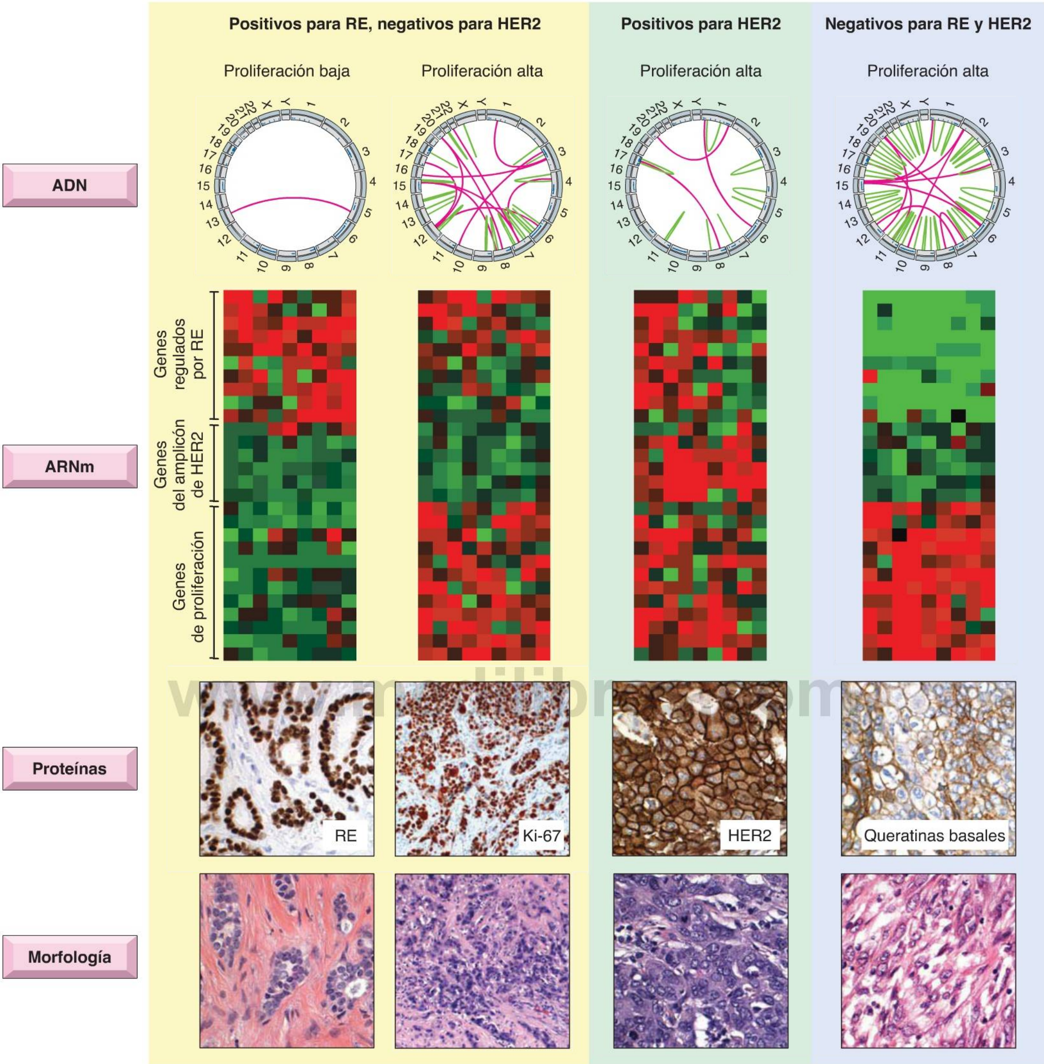


Figura 23-20 Subtipos moleculares principales del cáncer de mama invasivo. Se distinguen tres subtipos principales de cáncer de mama de acuerdo con sus alteraciones características del ADN genómico, el ARN, las proteínas y la morfología. Las anomalías genéticas se muestran en gráficos de Circos (v. capítulo 7), que presentan una instantánea de todas las anomalías genéticas de un tumor particular; estas anomalías se cartografían en los cromosomas, señalados en la periferia del círculo. Las líneas verdes denotan reordenamientos intracromosómicos, y las rojas, reordenamientos intercromosómicos. El perfil de expresión génica mide los niveles relativos de expresión de ADN. El color rojo indica incremento relativo; el verde, disminución relativa, y el negro señala que no hay cambio en los niveles. Los genes se disponen de arriba abajo, y los tumores, de izquierda a derecha. Los estudios inmunohistoquímicos detectan proteínas mediante anticuerpos específicos visualizados gracias a un cromógeno marrón. Los *tumores positivos para RE y negativos para HER2* son diversos; comprenden desde cánceres bien diferenciados con tasas de proliferación bajas y pocas alteraciones cromosómicas hasta cánceres mal diferenciados con elevadas tasas de proliferación y un gran número de reordenamientos cromosómicos. Todos estos cánceres expresan RE (un factor de transcripción dependiente de estrógenos). La proliferación se calcula contando las mitosis o bien mediante tinciones para proteínas específicas del ciclo celular, como Ki-67. Los *cánceres positivos para HER2* pueden ser positivos o negativos para RE, pero, cuando se expresan RE, sus concentraciones son típicamente bajas. La positividad para HER2 se detecta en forma de incremento del número de copias de su gen, aumento del ARNm o bien aumento de la proteína HER2, como muestra la figura. Los *carcinomas negativos para RE y HER2 («triples negativos» o de «tipo basal»)* se caracterizan por su inestabilidad genómica (señalada por numerosas alteraciones cromosómicas), alta tasa de proliferación y expresión de muchas proteínas típicas de las células mioepiteliales (p. ej., queratinas basales).

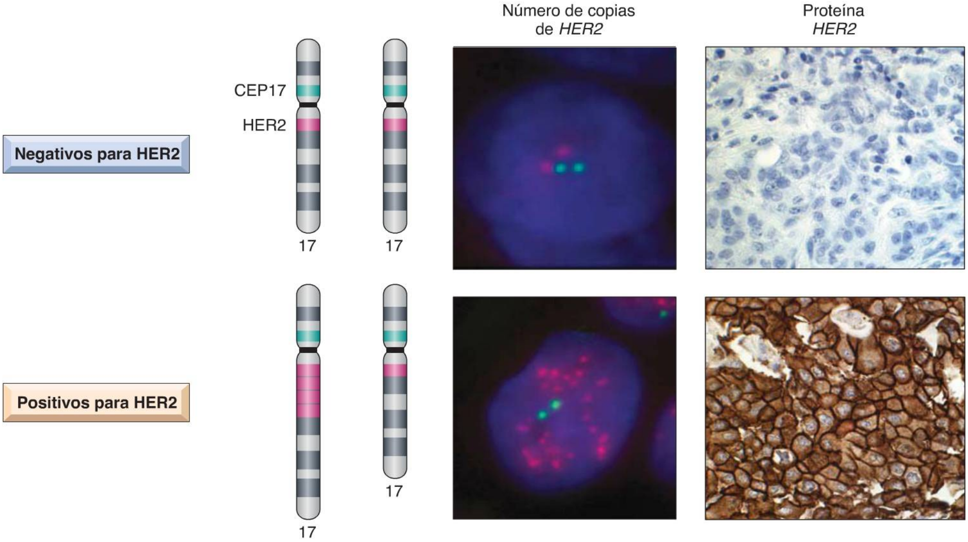


Figura 23-21 Identificación del cáncer de mama positivo para HER2. La sobreexpresión de la proteína HER2 casi siempre está causada por amplificación de la región del cromosoma 17q que contiene el gen *HER2.* El aumento en el número de copias de este gen se detecta mediante hibridación *in situ* fluorescente (FISH) empleando una sonda específica para *HER2* (marca roja), que típicamente se hibrida en los núcleos de las células tumorales junto con una segunda sonda específica para la región centromérica del cromosoma 17 (marca verde), permitiendo determinar el número de copias del cromosoma 17. Otra opción para detectar la sobreexpresión de proteína HER2 en las células tumorales es la tinción inmunohistoquímica con anticuerpos específicos anti-HER2.

de este grupo pueden producir metástasis cuando su tamaño es pequeño y en etapas precoces de su evolución, a menudo viscerales y cerebrales.

Antes de la introducción del tratamiento dirigido frente a HER2, los cánceres positivos para HER2 se asociaban a mal pronóstico clínico. Sin embargo, un tercio o más de estos carcinomas responden completamente a los anticuerpos que se unen a HER2 y bloquean su actividad, y estas pacientes tienen actualmente un pronóstico excelente. La notable eficacia de este tipo de tratamiento demuestra la importancia de HER2 como «impulsor» oncógeno.

Aunque la introducción del trastuzumab, anticuerpo monoclonal humanizado que se une específicamente a HER2 y lo inhibe, mejoró notablemente el pronóstico de las pacientes con cánceres con sobreexpresión de HER2, no todos los carcinomas positivos para HER2 responden, y algunos que lo hacen desarrollan resistencia al tratamiento. Se han descrito múltiples mecanismos de resistencia primaria y adquirida. Algunos tumores expresan una forma truncada de HER2 que carece del lugar de unión al trastuzumab, pero conserva la actividad cinasa, mientras que otros regulan al alza vías distales, como la vía de la PI-3 cinasa. Se están investigando numerosos compuestos terapéuticos para mejorar la respuesta y vencer la resistencia al trastuzumab, incluidos nuevos anticuerpos que se unen a distintos epítopos de HER2, inhibidores duales de la tirosina cinasa dirigidos a EGFR y HER2, conjugados anticuerpo-toxina (uno de estos ya está aprobado para utilizarse) e inhibidores de componentes de señales distales, como PI-3 cinasa y AKT.

Los tumores negativos para RE y HER2 (carcinoma de «tipo basal» triple negativo; cerca del 15% de los cánceres) conforman el tercer subtipo molecular principal. Estos cánceres son más frecuentes en mujeres jóvenes premenopáusicas, así como en afroamericanas (20-25% de los carcinomas en este grupo) e hispanas (17%). La mayoría de los carcinomas que aparecen en mujeres con mutaciones de *BRCA1* pertenecen a este grupo. Debido a su alta proliferación y crecimiento rápido, resulta especialmente probable que este tipo de cáncer se presente en forma de masa palpable en el intervalo entre las mamografías de detección selectiva.

Los tumores negativos para RE y HER2 son el grupo más distintivo de los cánceres de mama. Comparten varias características genéticas con los carcinomas serosos de ovario, como asociación de cánceres familiares de ambos tipos con mutaciones de *BRCA1* en la línea germinal. No obstante, en algunos casos hay características superponibles a las de otros subgrupos moleculares. Por ejemplo, cerca del 10% de los cánceres de tipo basal (así definidos por el perfil de expresión génica) expresan RE, y alrededor del 15%, HER2. Por estas razones hay que realizar análisis de expresión proteica o amplificación génica para determinar si está indicado el tratamiento dirigido a RE o HER2. Estos cánceres pueden producir metástasis, a menudo viscerales y encefálicas, cuando son de pequeño tamaño. No obstante, cerca del 30% responden por completo a la quimioterapia, y se puede conseguir la curación en este grupo quimiosensible. Las recidivas se diagnostican por lo general en los 5 años siguientes al tratamiento. Las recidivas locales son frecuentes, incluso tras la mastectomía. No es habitual la supervivencia prolongada cuando existen metástasis a distancia.

MORFOLOGÍA

Los carcinomas invasivos que aparecen en la mamografía como calcificaciones sin densidades asociadas miden habitualmente menos de 1 cm de tamaño. Sin la detección selectiva mediante mamografía, el carcinoma invasivo suele presentarse en

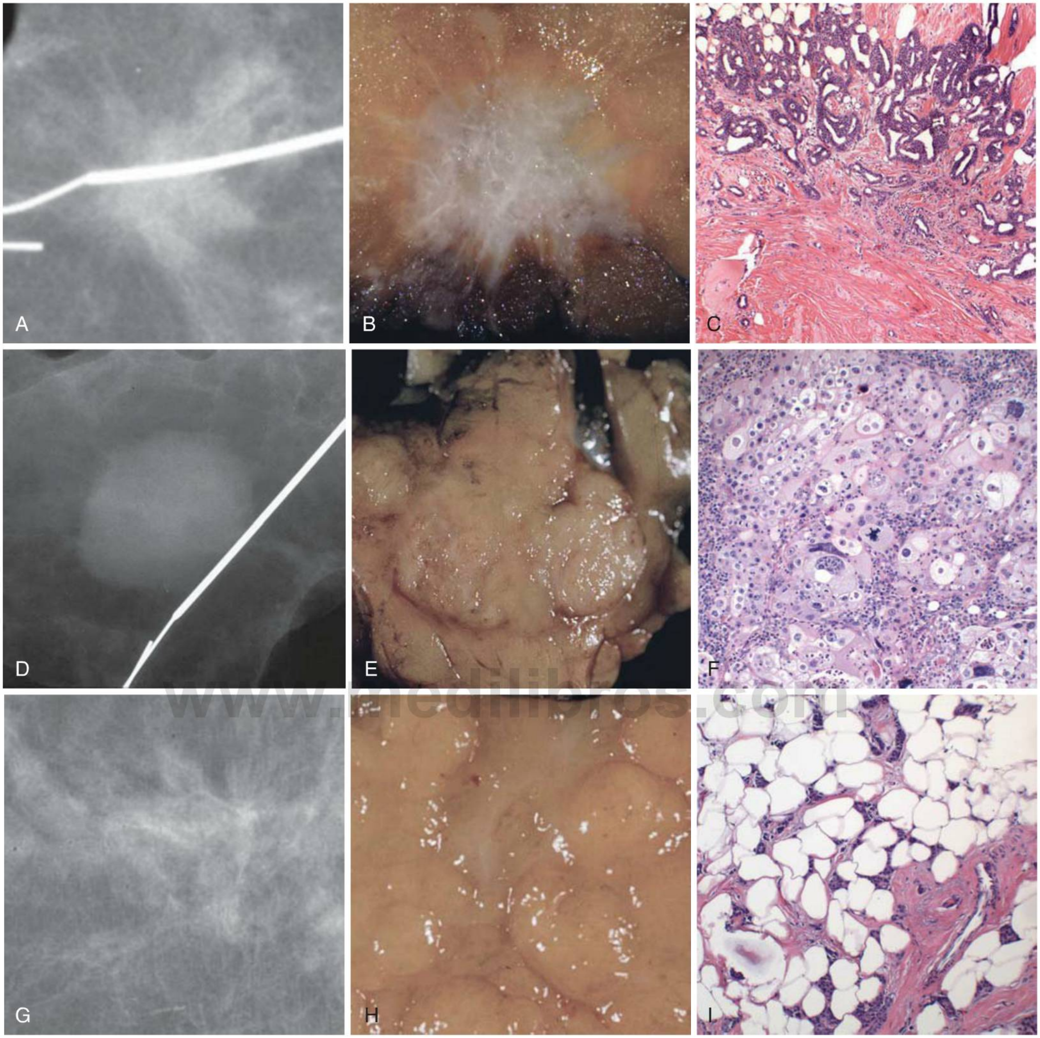


Figura 23-22 Carcinoma invasivo no clasificado. La mayoría de los carcinomas invasivos tienen un patrón de invasión estromal desordenado que produce masas con bordes irregulares en las pruebas de imagen **(A)** y en el examen macroscópico **(B).** Microscópicamente, esos tumores están dominados por una reacción estromal desmoplásica exuberante **(C).** Un subgrupo de carcinomas forma masas aparentemente bien delimitadas o lobuladas en las pruebas de imagen **(D)** y a simple vista **(E).** Al microscopio, estos cánceres adoptan típicamente el aspecto de masas en expansión de células con márgenes compresivos; la reacción estromal suele estar limitada a una zona estrecha de fibrosis en el borde del tumor **(F).** Rara vez, la reacción estromal de los cánceres invasivos es escasa o nula. Es posible que estos tumores solo muestren una distorsión leve de la arquitectura en la mamografía **(G)** y no formen masas palpables ni se identifiquen macroscópicamente **(H).** En el estudio microscópico, se encuentran células tumorales dispersas en un tejido adiposo de aspecto normal **(I).** (**B,** por cortesía del Dr. David Hicks, University of Rochester Medical Center, Rochester, NY.)

forma de masa de 2-3 cm de tamaño como mínimo. La imagen macroscópica y mamográfica del carcinoma invasivo varía enormemente según la reacción estromal frente al tumor (fig. 23-22). La más frecuente es una masa dura, irregular y radiopaca (v. fig. 23-22*A, B*) asociada a una reacción estromal desmoplásica (v. fig. 23-22*C*). Al cortarlos o rasparlos, estos tumores producen típicamente un crujido debido a la presencia de pequeños focos centrales puntiformes o vetas de estroma desmoplásico blanco calizo y focos ocasionales de calcificaciones. Con menos frecuencia, los tumores se manifiestan como masas aparentemente bien delimitadas (v. fig. 23-22*D, E*), compuestas por láminas de células tumorales con escasa reacción estromal (v. fig. 23-22*F*), o pueden ser casi imperceptibles (v. fig. 23-22*G, H*), consistentes en glándulas neoplásicas dispersas o células tumorales individuales que

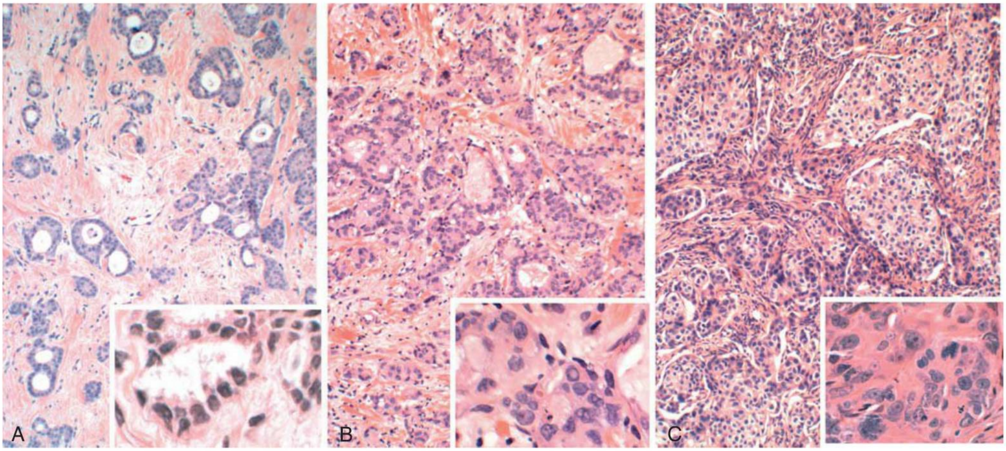


Figura 23-23 Grados de malignidad del carcinoma invasivo. **A.** Carcinoma bien diferenciado no clasificado constituido por túbulos y que adopta un patrón cribiforme de células con núcleos uniformes y pequeños. **B.** Carcinoma moderadamente diferenciado no clasificado que muestra menos formación de túbulos y más nidos sólidos de células y núcleos polimorfos. **C.** Carcinoma poco diferenciado no clasificado que infiltra en forma de láminas desiguales de células polimorfas y contiene numerosas mitosis y áreas centrales de necrosis tumoral.

infiltran un tejido fibrograso totalmente anodino por lo demás (v. fig. 23-22*I*).

Los carcinomas de mayor tamaño pueden invadir el músculo pectoral y fijarse a la pared torácica, o invadir la dermis y causar depresiones en la piel. Cuando el tumor afecta a la porción central de la mama se puede observar la retracción del pezón. Rara vez, el cáncer de mama se inicia con metástasis en un ganglio axilar o en áreas distantes antes de detectar el cáncer en la mama. En esos casos, el carcinoma primario puede ser pequeño o estar oculto en el seno de un tejido mamario denso, o bien no ha producido una reacción desmoplásica, lo que dificulta su detección por palpación o mamografía. En la mayoría de los casos, actualmente es posible detectar estos tumores primarios «ocultos» con estudios de imagen, mediante RM y ecografía.

Todos los tipos de carcinoma invasivo se clasifican en cuanto al grado de malignidad con el índice histológico de Nottingham. Los carcinomas reciben puntos en función de la formación de túbulos, el pleomorfismo nuclear y la tasa de mitosis, y los puntos se suman para dividir a los carcinomas en grado I (bien diferenciados), grado II (moderadamente diferenciados) y grado III (mal diferenciados). Los carcinomas de **grado I** crecen en un patrón tubular con núcleos redondeados y pequeños, y tienen una tasa de proliferación baja (fig. 23-23*A*). Los carcinomas de **grado II** también pueden presentar cierta formación de túbulos, pero, además, existen cúmulos sólidos o células individuales infiltrantes. Hay más polimorfismo nuclear y se aprecian mitosis (fig. 23-23*B*). Los carcinomas de **grado III** invaden en forma de nidos desiguales o láminas sólidas de células con núcleos irregulares de mayor tamaño. A menudo hay una tasa de proliferación elevada y áreas de necrosis tumoral (fig. 23-23*C*).

Carcinomas positivos para RE, negativos para HER2. Pueden presentar muchos patrones morfológicos, con grados de bien a mal diferenciados. Básicamente, todos los carcinomas bien diferenciados pertenecen a este grupo. Hay patrones mucinosos, papilares, cribiformes y lobulillares, y en ocasiones son tan prominentes que motivan su clasificación como tipo histológico especial (descritos más adelante).

Carcinomas positivos para HER2. La mayoría de estos carcinomas son poco diferenciados y solo unos pocos se clasifican como moderadamente diferenciados. No hay un patrón morfológico específico asociado a este tipo celular. Cerca del 50% de los carcinomas apocrinos y el 40% de los micropapilares (descritos más adelante) pertenecen a este grupo. El CDIS asociado suele ser más extenso que el correspondiente a otros tipos de carcinoma invasivo.

Carcinomas negativos para RE y HER2. Casi todos estos tumores son poco diferenciados y se han descrito varios patrones histológicos característicos. Muchos tienen bordes compresivos bien delimitados con un núcleo central fibroso o necrótico. Otros presentan un aspecto similar, pero se añade un infiltrado linfocítico prominente, y pertenecen al grupo de «carcinomas con características medulares» (descritos más adelante). También es posible observar patrones de células fusiformes, epidermoides y productores de matriz. Por lo general, no hay CDIS o es muy limitado.

Tipos histológicos especiales de carcinoma invasivo

Se reconocen múltiples subtipos de carcinoma invasivo con morfologías distintivas y características biológicas relativamente exclusivas. Al igual que los cánceres de mama «no especificados», estos tumores especiales pueden dividirse en grupos según su expresión de RE y HER2, que conllevan las implicaciones terapéuticas habituales. No obstante, los tipos histológicos especiales de cáncer de mama con frecuencia contienen aberraciones genéticas exclusivas, en ocasiones presentan firmas génicas distintivas y a menudo se asocian a un comportamiento clínico y pronóstico que rompe las «normas» establecidas para los cánceres de mama no especificados. Aunque son relativamente infrecuentes, el estudio de estos tumores también ha aportado mucho al conocimiento de la patogenia del cáncer de mama, por lo que expondremos brevemente algunos de ellos.

El *carcinoma lobulillar* es el subtipo con la asociación más obvia entre fenotipo y genotipo. La mayoría de los casos muestran una pérdida de expresión bialélica de *CDH1*, el gen que codifica la cadherina E. Debido a la ausencia de cadheri-

na E, los carcinomas lobulillares carecen de cohesión celular y a menudo no logran inducir una reacción desmoplásica. También presentan patrones característicos de diseminación metastásica, con frecuencia al peritoneo y retroperitoneo, leptomeninges (meningitis carcinomatosa), tubo digestivo, útero y ovarios. Los hombres y las mujeres con mutaciones heterocigóticas de *CDH1* en la línea germinal también tienen un riesgo mucho mayor de desarrollar un carcinoma gástrico de células en anillo de sello.

El *carcinoma medular* resulta muy interesante por el descubrimiento de que muchos tumores de este tipo tienen características típicas de los carcinomas asociados a *BRCA1.* De los cánceres que aparecen en portadores de *BRCA1,* el 13% son de tipo medular y hasta el 60% tienen parte de las características de los carcinomas medulares (v. tabla 23-3). Aunque la mayoría de los carcinomas medulares no se asocian a mutaciones de *BRCA1* en la línea germinal, se observa hipermetilación del promotor de *BRCA1* que conduce a la regulación a la baja de la expresión del gen en el 67% de estos tumores. Desconocemos las bases del pronóstico relativamente bueno de este subtipo, comparado con otros carcinomas poco diferenciados, pero se ha observado que la presencia de infiltrados linfocíticos en el seno del tumor se asocia a una supervivencia más alta y una mayor respuesta a la quimioterapia, lo que apunta a que el mejor pronóstico podría estar relacionado con una respuesta inmunitaria de la paciente frente a los antígenos tumorales.

El *carcinoma micropapilar* muestra un patrón característico de crecimiento independiente del anclaje. Aunque las células se adhieren entre sí y expresan cadherina E, carecen de cohesión con el estroma.

Buena parte de los demás tipos histológicos especiales del cáncer de mama (son demasiados para enumerarlos) también muestran unas características biológicas, genéticas y clínicas exclusivas. Aún nos queda mucho por aprender sobre la biología y patogenia de estos tumores, algunos de los cuales se describen a continuación.

MORFOLOGÍA

Ciertos tipos histológicos especiales de cáncer casi siempre son positivos para RE y tienen perfiles de expresión génica que recuerdan a los cánceres luminales. Estos son los carcinomas lobulillar, mucinoso, tubular y papilar.

El **carcinoma lobulillar** forma con más frecuencia masas irregulares y duras similares a las de otros cánceres, pero (como ya mencionamos) también puede presentar un patrón infiltrante difuso con desmoplasia mínima. Es difícil palpar estos cánceres o detectarlos en las pruebas de imagen. Este es el tipo de carcinoma de mama que se presenta con más frecuencia como primario oculto. El dato histológico distintivo es la presencia de células tumorales infiltrantes no cohesivas, a menudo con células en anillo de sello que contienen gotitas de mucina intracitoplásmicas (fig. 23-24*A*). No hay formación de túbulos. Las variantes alveolar y sólida están constituidas por cúmulos circunscritos de células tumorales.

El **carcinoma mucinoso (coloide)** es blando o elástico, con la consistencia y el aspecto de una gelatina de color azulado-gris claro. Los bordes son compresivos o bien definidos. Las células tumorales se disponen en cúmulos y pequeños islotes dentro de grandes lagos de mucina (fig. 23-24*B*).

El **carcinoma tubular** está compuesto exclusivamente por túbulos bien formados y a veces se confunde con una lesión esclerosante benigna (fig. 23-24*C*). También puede haber un patrón cribiforme. Los brotes apocrinos son característicos, y es posible que existan calcificaciones dentro de las luces. Los carcinomas tubulares se asocian, a menudo, a atipia epitelial plana, hiperplasia lobulillar atípica, CLIS y CDIS de bajo grado.

El **carcinoma papilar,** como su nombre implica, produce auténticas papilas, frondas de tejido fibrovascular revestidas por células tumorales (fig. 23-24*D*).

Dos tipos histológicos especiales sobreexpresan con frecuencia HER2. Las células tumorales del **carcinoma apocrino** se parecen a aquellas que revisten las glándulas sudoríparas. Estas células tienen núcleos grandes y redondeados con nucléolos prominentes y

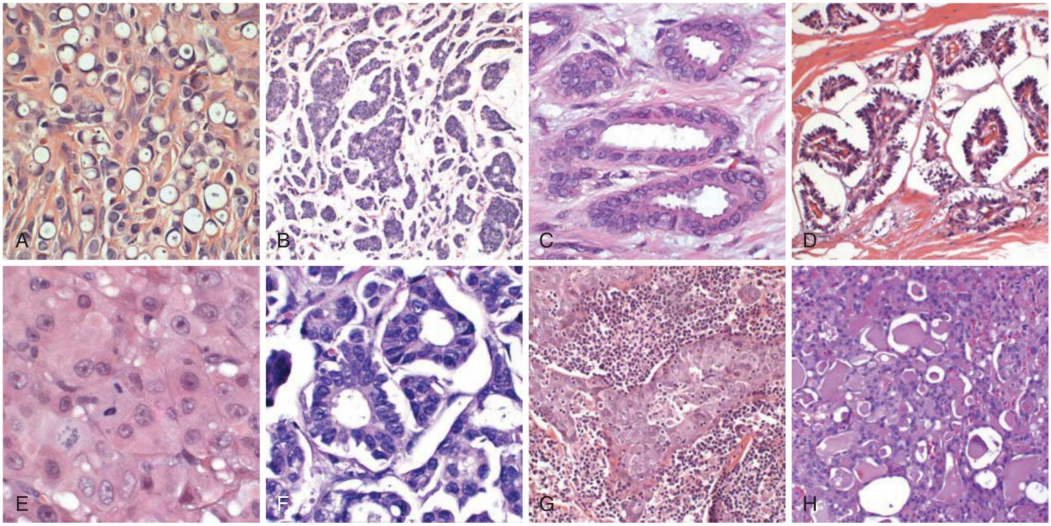


Figura 23-24 Tipos histológicos especiales de carcinoma invasivo. **A.** Carcinoma lobulillar. **B.** Carcinoma mucinoso. **C.** Carcinoma tubular. **D.** Carcinoma papilar. **E.** Carcinoma apocrino. **F.** Carcinoma micropapilar. **G.** Carcinoma medular. **H.** Carcinoma secretor. Véanse las descripciones morfológicas en el texto.

abundante citoplasma eosinófilo, en ocasiones granular (fig. 23-24*E*). El **carcinoma micropapilar** (cuyo nombre induce a confusión) forma bolas huecas de células que flotan en el líquido intercelular, creando estructuras parecidas a las auténticas papilas (fig. 23-24*F*).

Los tumores negativos para RE y HER2 a menudo se corresponden con uno de los distintos tipos histológicos especiales. El predominante de estos es el **carcinoma medular.** Este es más blando que otros carcinomas (el adjetivo proviene del latín *medulla*, «tuétano») debido a su mínima desmoplasia, y a menudo se presenta como una masa bien delimitada. Se caracteriza por: 1) láminas sólidas sincitiales constituidas por grandes células con núcleos polimorfos y nucléolos prominentes, que componen más del 75% de la masa tumoral; 2) mitosis frecuentes; 3) infiltrado linfoplasmocítico moderado o intenso en el interior del tumor y sus alrededores, y 4) borde compresivo (no infiltrante) (fig. 23-24*G*). No hay CDIS o este es mínimo. Debido a las dificultades para definir este subtipo, el sistema de clasificación actual de la Organización Mundial de la Salud recomienda aglutinar los carcinomas medulares junto a otros similares en un grupo denominado «carcinomas con características medulares».

Otros tipos histológicos especiales negativos para RE y HER2 son el carcinoma secretor, el carcinoma de células fusiformes, el carcinoma adenoescamoso de bajo grado y el carcinoma adenoideo quístico. El **carcinoma secretor** recuerda a la mama durante la lactancia, porque forma espacios dilatados rellenos de material eosinófilo (fig. 23-24*H*).

Otro subtipo clínico y morfológico digno de mención es el **carcinoma inflamatorio.** Como mencionamos anteriormente, estos tumores presentan una extensa invasión y proliferación en los canales linfáticos, causando tumefacción que imita las lesiones inflamatorias no neoplásicas. Estos tumores suelen ser de alto grado, pero no pertenecen a ningún subtipo molecular específico.

Cáncer de mama en hombres

La incidencia del cáncer de mama en los hombres solo es el 1% de la correspondiente a las mujeres, lo que se traduce en un riesgo a lo largo de la vida del 0,11%. Al año, en EE. UU. se producen unos 2.000 casos y 400 fallecimientos. Los factores de riesgo son similares a los femeninos e incluyen edad avanzada, familiares de primer grado con cáncer de mama, exposición a estrógenos exógenos o radiaciones ionizantes, infertilidad, obesidad, antecedentes de enfermedad mamaria benigna y residencia en países occidentales. El 3-8% de los casos se asocian con síndrome de Klinefelter y a una menor función testicular. La edad típica al diagnóstico oscila entre los 60 y los 70 años. Las mutaciones de *BRCA2* en la línea germinal explican el 4-14% de los casos en hombres. En las familias con al menos un hombre afectado, la probabilidad de una mutación de *BRCA2* es del 60-76%. El cáncer de mama masculino también aparece en familias *BRCA1,* pero con menos frecuencia (v. tabla 23-2).

La anatomía patológica del cáncer de mama masculino es llamativamente similar a la de los cánceres de mujeres. No obstante, es más frecuente la positividad para RE (81% de los tumores). Los factores pronósticos son parecidos en hombres y mujeres.

Como el epitelio mamario de los hombres está limitado a los conductos grandes cercanos al pezón, los carcinomas suelen presentarse en forma de masa subareolar palpable, de 2-3 cm de tamaño, y/o secreción por el pezón. El carcinoma está situado muy próximo a la piel suprayacente y la pared torácica localizada por debajo, y hasta los carcinomas pequeños pueden invadir estas estructuras y causar úlceras. La diseminación sigue el mismo patrón que en las mujeres, y en el momento del diagnóstico hay afectación de ganglios linfáticos axilares en cerca de la mitad de los casos. Son frecuentes las metástasis en los pulmones, el cerebro, el hígado y el hueso. Aunque en los hombres se manifiestan en estadios más avanzados, el pronóstico es similar en hombres y mujeres si se equiparan los estadios. La mayor parte de los cánceres se tratan con intervenciones locales, como mastectomía y resección de los ganglios linfáticos axilares. Para el tratamiento sistémico se siguen las mismas recomendaciones generales en hombres y mujeres, y las tasas de respuesta son parecidas.

Factores pronósticos y predictivos

El pronóstico de las mujeres con cáncer de mama depende de las características biológicas del carcinoma (de tipo molecular o histológico) y la diseminación del cáncer (estadio) en el momento del diagnóstico. Muchas mujeres con cáncer de mama tienen una esperanza de vida normal, mientras que otras solo tendrán una probabilidad del 10% de estar vivas a los 5 años. Los tumores que se presentan con metástasis a distancia ($< 10\%$ de los casos de cáncer de mama) o carcinoma inflamatorio ($< 5\%$) muestran un pronóstico especialmente malo. En las demás mujeres, el pronóstico viene determinado por el examen anatomopatológico del carcinoma primario y los ganglios linfáticos axilares.

La información pronóstica es importante para asesorar a las pacientes sobre la evolución probable del tumor, para elegir el tratamiento adecuado y para el diseño de estudios clínicos. Los factores pronósticos pertenecen a dos grupos: los relacionados con la extensión del carcinoma (carga tumoral o estadio) y aquellos asociados a la biología del cáncer. Los factores pronósticos relacionados con la extensión del carcinoma son los siguientes:

- ***Carcinoma invasivo comparado con carcinoma* in situ.** Las mujeres con carcinoma *in situ* tienen, lógicamente, un pronóstico excelente. Es excepcional que esas pacientes fallezcan por el desarrollo posterior de un carcinoma invasivo o por la existencia de áreas de invasión no detectadas en el momento del diagnóstico.
- ***Metástasis a distancia.*** Una vez que hay metástasis, la curación es improbable, aunque es posible conseguir remisiones y alivio a largo plazo, especialmente en mujeres con tumores positivos para RE. Como comentamos previamente, el tipo tumoral influye en el momento de aparición y la localización de las metástasis (v. tabla 23-3).
- ***Metástasis en ganglios linfáticos.* El estado de los ganglios linfáticos axilares es el factor pronóstico más importante del carcinoma invasivo en ausencia de metástasis a distancia.** La evaluación clínica del estado de los ganglios linfáticos no es fiable debido a falsos positivos (p. ej., ganglios palpables reactivos) y falsos negativos (p. ej., ganglios linfáticos con pequeños depósitos metastásicos). Por tanto, es necesaria la biopsia para realizar una valoración precisa. En ausencia de afectación ganglionar, la supervivencia libre de enfermedad a los 10 años se acerca al 70-80%, aunque esta disminuye hasta un 35-40% en las pacientes con 1-3 ganglios positivos y solo llega al 10-15% si más de 10 ganglios son positivos. En la mayoría de los carcinomas de mama, los vasos linfáticos drenan en primer lugar a uno o dos *ganglios centinela,* que pueden identificarse mediante radiomarcadores o tintas de color. Si una biopsia limitada a los ganglios centinela no muestra metástasis, es improbable que estén afectados otros ganglios más alejados, y la paciente no sufrirá la morbilidad secundaria a una disección axilar completa. Aproximadamente el 10-20% de las mujeres sin

metástasis en los ganglios linfáticos axilares recaen con metástasis a distancia. En estas pacientes, las metástasis pueden haberse producido a través de los ganglios linfáticos de la mamaria interna o bien por vía hematógena. Hasta hace poco tiempo, el estado de los ganglios era un determinante fundamental en la elección del tratamiento. A medida que esta decisión cambie para basarse en el tipo molecular del carcinoma (descrito anteriormente), la información del estado de los ganglios ya no será tan importante. Es probable que en el futuro muchas mujeres ni siquiera tengan que someterse a la toma de muestras ganglionares.

- ***Tamaño del tumor.*** El riesgo de metástasis en los ganglios linfáticos axilares aumenta en paralelo al tamaño del tumor primario, pero ambos son factores pronósticos independientes. Las mujeres con carcinomas inferiores a 1 cm de tamaño sin ganglios tienen una supervivencia a los 10 años superior al 90%, mientras que la supervivencia desciende al 77% para los cánceres mayores de 2 cm. El tamaño es menos importante en los carcinomas positivos para HER2 y negativos para RE, porque estos pueden producir metástasis incluso cuando son bastante pequeños.
- ***Enfermedad localmente avanzada.*** Los carcinomas que invaden la piel o el músculo esquelético suelen ser grandes y puede resultar difícil tratarlos quirúrgicamente. Gracias al mayor conocimiento de la detección del cáncer de mama, esos casos afortunadamente han disminuido y ahora son infrecuentes en el momento de la presentación.
- ***Carcinoma inflamatorio.*** Los cánceres de mama que se manifiestan con eritema y engrosamiento de la piel tienen un pronóstico infausto, ya que en la mayoría de las pacientes se demuestran metástasis a distancia. La piel edematosa está anclada a la mama por los ligamentos de Cooper, y recuerda a la superficie de una naranja, imagen conocida como *piel de naranja*. Estos signos clínicos están causados por la ocupación de los linfáticos dérmicos por el carcinoma metastásico, que bloquea el drenaje linfático. La supervivencia a los 3 años en estos casos solo es del 3-10%. Menos del 3% de los cánceres se encuadra en este grupo, pero la incidencia es mayor en mujeres afroamericanas y en las de menor edad. El carcinoma subyacente suele ser infiltrante difuso y es característico que no forme una masa palpable definida. La tumefaccción sin masas en una mama puede confundirse con una infección mamaria, demorándose así el diagnóstico. Estos carcinomas no tienen un tipo histológico o molecular uniforme específico, de modo que se califican como «inflamatorios» por la presentación clínica. Más de la mitad (60%) son negativos para RE y el 40-50% tienen sobreexpresión de HER2.
- ***Invasión linfovascular.*** Hay células tumorales en los espacios vasculares (linfáticos o capilares pequeños) en cerca de la mitad de todos los carcinomas invasivos. Este hallazgo se asocia a la presencia de metástasis en los ganglios linfáticos. Es un factor de mal pronóstico respecto a la supervivencia global en mujeres sin metástasis en los ganglios linfáticos, y un factor de riesgo de recidiva local. Como mencionamos, la obstrucción diseminada de los espacios linfovasculares de la dermis por células carcinomatosas (carcinoma inflamatorio) augura un pronóstico infausto.

Otros factores pronósticos están relacionados con la biología del tumor:

- ***Subtipo molecular.*** El subtipo molecular, determinado por la expresión de RE y HER2 y la proliferación, es un factor pronóstico importante.
- ***Tipos histológicos especiales.*** La supervivencia de las mujeres que presentan ciertos tipos especiales de carcinomas invasivos (tubular, mucinoso, lobulillar, papilar, adenoideo quístico) es mayor que la correspondiente a mujeres con cánceres no clasificados. Además, las mujeres con carcinoma metaplásico o micropapilar tienen peor pronóstico. En otros subtipos especiales, especialmente los carcinomas adenoideo quístico, adenoescamoso de bajo grado y secretor en mujeres jóvenes, el tipo histológico se correlaciona mejor con el pronóstico que el tipo molecular.

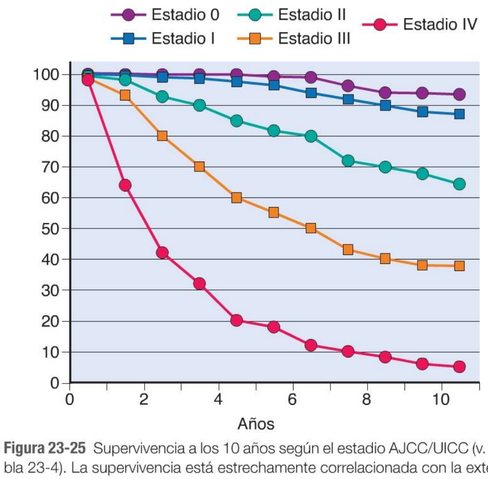


Figura 23-25 Supervivencia a los 10 años según el estadio AJCC/UICC (v. tabla 23-4). La supervivencia está estrechamente correlacionada con la extensión de la enfermedad en el momento del diagnóstico.

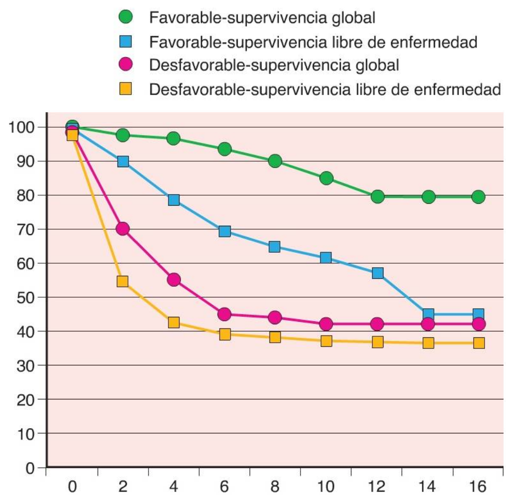


Figura 23-26 El tipo biológico (intrínseco) del cáncer de mama predice el resultado clínico. Se muestran las supervivencias globales y libres de enfermedad para el tipo biológico más favorable (bien diferenciado, positivo para RE, negativo para HER2, proliferación baja) y menos favorable (poco diferenciado, negativo para RE y/o positivo para HER2). Véanse otros detalles en el texto.

Tabla 23-4 Estadificación del American Joint Committee on Cancer y la Union Contre Le Cancer*

Estadio	T: cáncer primario	N: ganglios linfáticos	M: metástasis a distancia	Supervivencia a los 10 años (%)
0	CDIS o CLIS	Sin metástasis	Ausentes	92
I	Carcinoma invasivo $\leq$ 2 cm	Sin metástasis o solo micrometástasis	Ausentes	87
II	Carcinoma invasivo $>$ 2 cm	1-3 GL positivos	Ausentes	65
	Carcinoma invasivo $>$ 5 pero $\leq$ 5 cm	0-3 GL positivos	Ausentes	
III	Carcinoma invasivo $>$ 5 cm	GL negativos o positivos	Ausentes	40
	Carcinoma invasivo de cualquier tamaño	$\geq$ 4 GL positivos	Ausentes	
	Carcinoma invasivo con afectación de la piel o de la pared torácica, o carcinoma inflamatorio	GL positivos o negativos	Ausentes	
IV	Carcinoma invasivo de cualquier tamaño	GL positivos o negativos	Presentes	5

CDIS, carcinoma ductal *in situ;* CLIS, carcinoma lobulillar *in situ;* GL, ganglio linfático.
*Los grupos enumerados en la tabla están basados en las características del carcinoma primario y los ganglios linfáticos axilares. Para los pocos casos de mujeres con afectación de los ganglios linfáticos mamarios internos o los supraclaviculares, existen criterios de estadificación adicionales.

- ***Malignidad histológica.*** A todos los carcinomas invasivos se les asigna un grado de malignidad según el índice histológico de Nottingham (ya descrito). El grado nuclear, la formación de túbulos y la tasa de mitosis clasifican a los carcinomas invasivos en tres grupos muy correlacionados con la supervivencia global y libre de enfermedad.
- ***Tasa de proliferación.*** La proliferación puede medirse por el número de mitosis (p. ej., como parte de la malignidad histológica) o mediante la detección inmunohistoquímica de proteínas expresadas específicamente por las células en división activa (p. ej., ciclinas, Ki-67). La proliferación es, sobre todo, importante en los carcinomas positivos para RE y negativos para HER2, ya que la mayoría de los carcinomas negativos para RE y/o positivos para HER2 tienen tasas de proliferación elevadas. Los carcinomas con tasas altas de proliferación conllevan peor pronóstico, pero es posible que respondan mejor a la quimioterapia.
- ***Receptores de estrógenos y progesterona.*** El 80% de los carcinomas que son positivos para RE y RP responden a la manipulación hormonal, mientras que solo lo hacen cerca del 40% de los positivos únicamente para RE o RP. Los cánceres fuertemente positivos para RE tienen menos probabilidad de responder a la quimioterapia. Además, al contrario, aquellos tumores que no expresan RE o RP presentan una probabilidad inferior al 10% de responder al tratamiento hormonal, pero más posibilidades de responder a la quimioterapia.
- ***HER2.*** La sobreexpresión de HER2 se asocia a supervivencias más cortas, pero su relevancia principal es como factor predictivo de respuesta a los fármacos dirigidos frente a este receptor.

Durante décadas, el pronóstico de las pacientes con cáncer de mama se ha estimado calibrando la extensión de la enfermedad en la mama, la afectación de ganglios linfáticos regionales y la presencia de metástasis a distancia. Los cinco estadios (0 a IV) definidos por el American Joint Committee on Cancer (AJCC) y la Union Contre Le Cancer (UICC) se correlacionan enormemente con la supervivencia (tabla 23-4 y fig. 23-25). Más recientemente, los conocimientos derivados del estudio de la biología molecular de los cánceres de mama ha mejorado la predicción del resultado (fig. 23-26).

Sin la cirugía adecuada, la mayoría de las pacientes con cáncer de mama fallece con una enfermedad local extensa que causa úlceras en la piel. El *carcinoma en coraza* es una complicación temible que debe prevenirse para mantener la mejor calidad de vida posible, incluso en mujeres con metástasis alejadas. Por desgracia, sigue siendo una presentación frecuente en mujeres residentes en áreas con recursos limitados. Con la detección precoz es posible lograr el control local de la enfermedad en la mayoría de las mujeres mediante cirugía conservadora de la mama y radioterapia. Los carcinomas *in situ* y los carcinomas invasivos pequeños sin ganglios a menudo se curan solo con este tratamiento. Para las que requieren mastectomía, las técnicas conservadoras de piel y pezón consiguen mejores resultados estéticos.

CONCEPTOS CLAVE

Tipos de carcinoma, factores pronósticos

- El CDIS se trata localmente, ya que los carcinomas invasivos posteriores suelen producirse en la misma zona, mientras que el CLIS confiere un riesgo bilateral.
- Los carcinomas invasivos se clasifican en tipos moleculares según la expresión de receptores hormonales y HER2 junto con la tasa de proliferación.
- Los tipos moleculares tienen importantes asociaciones clínicas, biológicas y terapéuticas.
- Los tipos histológicos especiales de carcinomas, por lo general, tienen vías distintivas de oncogenia y están aportando claves adicionales que enlazan las alteraciones biológicas con el comportamiento clínico.
- El pronóstico depende del tipo biológico de cáncer (tipo molecular o histológico) y la extensión del mismo en el momento del diagnóstico (estadio).
- Un tratamiento eficaz supone el control local y sistémico de la enfermedad.
- Se están logrando mejoras terapéuticas a medida que se desarrollan nuevos tratamientos dirigidos y conocemos mejor la respuesta al tratamiento.

Tumores del estroma

Los dos tipos de estroma mamario, intralobulillar e interlobulillar, dan origen a tipos distintos de neoplasias. Los tumores bifásicos específicos de la mama, fibroadenoma y tumor filoides, se originan a partir del estroma intralobulillar. Este estroma especializado puede elaborar factores de crecimiento para las células epiteliales, lo que determina la proliferación del componente epitelial no neoplásico de estos tumores. El estro-

ma interlobulillar es el origen de los mismos tipos de tumores encontrados en el tejido conjuntivo de otras partes del organismo (p. ej., lipomas y angiosarcomas), así como tumores que aparecen con más frecuencia en la mama (p. ej., hiperplasia estromal seudoangiomatosa, miofibroblastomas y tumores fibrosos).

Fibroadenoma

El fibroadenoma es el tumor benigno más frecuente de la mama femenina. La mayoría aparece en mujeres en la tercera o cuarta décadas de la vida y a menudo son múltiples y bilaterales. En las mujeres jóvenes suelen manifestarse con una masa palpable, y las de más edad, con densidad (fig. 23-27*A*) o calcificaciones agrupadas en la mamografía. El componente epitelial responde a las hormonas y típicamente se produce un aumento de tamaño durante la gestación debido a los cambios preparatorios para la lactancia. Esos incrementos de tamaño pueden complicarse con infarto o inflamación y levantar la falsa sospecha de carcinoma.

MORFOLOGÍA

El tamaño de los fibroadenomas oscila de menos de 1 cm a grandes tumores que sustituyen la mayor parte de la mama. Los tumores son nódulos blancos grisáceos bien delimitados, elásticos, que protruyen del tejido circundante y contienen, frecuentemente, espacios en forma de hendidura (fig. 23-27*B*).

El estroma frágil y a menudo mixoide recuerda al estroma intralobulillar normal. El epitelio puede estar rodeado por estroma (patrón pericanalicular), o comprimido y distorsionado por este (patrón intracanalicular) (fig. 23-27*C*). En las mujeres de más edad, es característico que el estroma aparezca densamente hialinizado, y el epitelio, atrófico.

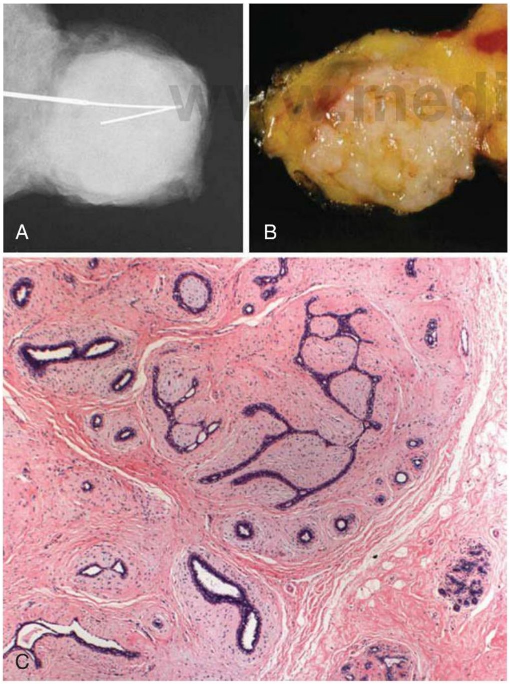


Figura 23-27 Fibroadenoma. **A.** La radiografía muestra una masa típicamente bien delimitada. **B.** A simple vista, la masa blanca, bien delimitada y de consistencia elástica, presenta bordes nítidos respecto del tejido adiposo amarillo circundante. La ausencia de tejido adiposo explica la densidad radiológica de la lesión. **C.** La proliferación de estroma intralobulillar rodea, empuja y distorsiona el epitelio asociado. El borde está claramente delimitado respecto al tejido circundante.

Muchos fibroadenomas son hiperplasias policlonales del estroma lobulillar. Por ejemplo, cerca de la mitad de las mujeres que reciben ciclosporina A tras un trasplante renal desarrollan fibroadenomas múltiples y bilaterales que se resuelven con la suspensión del tratamiento. Otros fibroadenomas son neoplasias benignas asociadas a aberraciones citogenéticas clonales limitadas al componente estromal. No se han encontrado alteraciones citogenéticas constantes.

Los fibroadenomas se agrupan con las «alteraciones proliferativas sin atipia» al conferir un riesgo ligeramente mayor de cáncer posterior. Sin embargo, en un estudio, el riesgo incrementado se limitaba a los fibroadenomas asociados a quistes mayores de 0,3 cm, adenosis esclerosante, calcificaciones epiteliales o cambio apocrino papilar («fibroadenomas complejos»; v. tabla 23-1).

Tumor filoides

Los tumores filoides, al igual que los fibroadenomas, nacen del estroma intralobulillar, pero son mucho menos frecuentes. Aunque pueden aparecer a cualquier edad, la mayoría se presentan en la sexta década de la vida, 10-20 años después de la edad de máxima aparición de fibroadenomas. En su mayor parte se detectan como masas palpables, pero unos pocos se encuentran en la mamografía. En ocasiones, estas neoplasias reciben el nombre de *cistosarcoma filoides,* pero es preferible denominarlas *tumor filoides,* porque la mayoría son relativamente benignos y no contienen quistes.

Los tumores filoides se asocian a alteraciones cromosómicas clonales adquiridas, las más frecuentes, ganancias en el cromosoma 1q. Un mayor número de aberraciones cromosómicas y la sobreexpresión del factor de transcripción de homeocaja HOXB13 se asocian a una mayor malignidad y un comportamiento clínico más agresivo.

MORFOLOGÍA

Los tumores varían en tamaño desde unos centímetros a lesiones masivas que afectan a toda la mama. Las lesiones más grandes a menudo tienen protrusiones bulbosas (*filoides* significa «similar a una hoja» en griego), debido a la presencia de nódulos de estroma proliferativo recubiertos de epitelio (fig. 23-28). En algunos tumores, estas protrusiones se extienden hacia un espacio quístico. Este patrón de crecimiento se observa también, a veces, en los fibroadenomas más grandes, y no es indicativo de malignidad. Los tumores filoides se distinguen de los fibroadenomas por su mayor celularidad, tasa de mitosis más alta, polimorfismo nuclear, sobrecrecimiento estromal y bordes infiltrantes. Las lesiones de bajo grado se parecen a los fibroadenomas, pero tienen más células y mitosis. Las lesiones de alto grado pueden resultar difíciles de diferenciar de sarcomas malignos y, en ocasiones, presentan focos de diferenciación mesenquimatosa (es decir, parecidas al rabdomiosarcoma o liposarcoma).

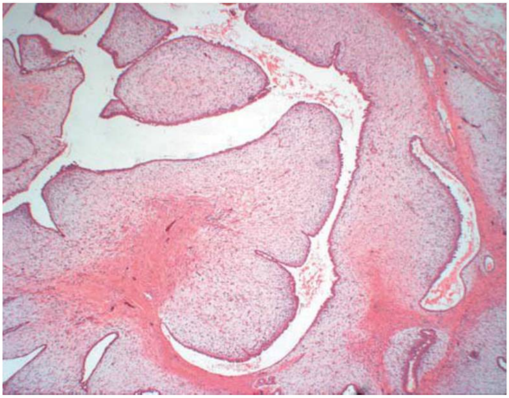


Figura 23-28 Tumor filoides. Comparado con el fibroadenoma, hay mayor celularidad y sobrecrecimiento estromal, lo que origina la típica arquitectura foliácea.

La mayoría de los tumores filoides son de bajo grado; estos recidivan en ocasiones localmente, pero no producen metástasis. Por el contrario, los tumores de grado intermedio o alto suelen recidivar localmente a menos que se traten con escisión amplia o mastectomía. Independientemente de su malignidad, la diseminación linfática es infrecuente y está contraindicada la disección de los ganglios linfáticos axilares. Las lesiones de alto grado, infrecuentes, causan metástasis hematógenas en cerca de la tercera parte de los casos. Las metástasis están formadas exclusivamente por el componente estromal.

Lesiones del estroma interlobulillar

Los tumores del estroma interlobulillar de la mama están compuestos por células estromales sin componente epitelial acompañante. Comprenden tumores benignos y malignos, todos ellos infrecuentes, por lo que solo se exponen brevemente. El *miofibroblastoma* está constituido por miofibroblastos y es especial, dado que es el único tumor mamario igual de frecuente en las mujeres y los hombres. Los *lipomas* suelen ser palpables, pero también se detectan en la mamografía como lesiones con grasa. La única importancia de estas lesiones es diferenciarlas de neoplasias malignas.

La fibromatosis es una proliferación clonal de fibroblastos y miofibroblastos. Se presenta en forma de masa irregular infiltrante que puede afectar a músculo y piel. Aunque es agresivo localmente, no produce metástasis. Algunos casos se asocian a traumatismos o intervenciones previas. Otros aparecen como parte de la poliposis adenomatosa familiar, síndrome del tumor desmoide hereditario y síndrome de Gardner.

Tumores malignos del estroma interlobulillar

Los tumores estromales malignos son angiosarcoma, rabdomiosarcoma, liposarcoma, leiomiosarcoma, condrosarcoma y osteosarcoma. El único sarcoma que aparece con cierta frecuencia en la mama es el angiosarcoma; no obstante, representa menos del 0,05% de las neoplasias malignas mamarias. Los *angiosarcomas de la mama* pueden ser esporádicos o bien surgir como complicación del tratamiento. La mayoría de los angiosarcomas esporádicos aparecen en el parénquima mamario de mujeres jóvenes (edad media, 35 años), son muy agresivos y tienen mal pronóstico. Los tumores relacionados con el tratamiento aparecen secundariamente a la radiación o el edema. Tras la radioterapia, cerca del 0,3% de las mujeres desarrolla angiosarcomas en la piel de la mama; la mayoría de los casos se diagnostican 5-10 años después del tratamiento.

Otros tumores malignos de la mama

Las neoplasias malignas de la mama originadas en linfocitos o la piel, o metastásicas de otras zonas, suponen menos del 5% de los cánceres de mama. El *linfoma no hodgkiniano* puede aparecer primariamente en la mama, o afectar a las mamas de forma secundaria en el curso de una enfermedad sistémica. La mayoría de los linfomas mamarios primarios son de estirpe B, aunque algunos linfomas de linfocitos T, muy infrecuentes, se desarrollan en la cápsula cicatricial asociada a las prótesis mamarias, posiblemente debido a inflamación crónica, que sabemos que estimula el desarrollo de linfomas en otros contextos. Las mujeres jóvenes con linfoma de Burkitt manifiestan en ocasiones afectación mamaria bilateral y masiva, y a menudo están embarazadas o en período de lactancia. La dermis y piel de la mama también son el origen de tumores malignos, idénticos a sus homólogos de la piel de otras partes del organismo (v. capítulo 25). Las metástasis en la mama son infrecuentes, y se deben más a melanomas y cánceres de ovario.

CONCEPTOS CLAVE

Lesiones estromales y otros tumores malignos

- El estroma intralobulillar es el origen de los tumores bifásicos, fibroadenoma y tumor filoides.
- El fibroadenoma es el tumor benigno de mama más frecuente.
- Los tumores del estroma interlobulillar solo están formados por células estromales, y comprenden variantes benignas y malignas.
- El angiosarcoma es la neoplasia maligna estromal más frecuente y puede ser esporádico o asociado a la exposición a la radiación o linfedema.

LECTURAS RECOMENDADAS

Enfermedad benigna de la mama

Ellis IO: Intraductal proliferative lesions of the breast: morphology, associated risk and molecular biology. *Mod Pathol* 23(Suppl 2):S1-7, 2010. *[Las lesiones benignas de la mama se han clasificado según el riesgo de cáncer posterior basándose en grandes estudios epidemiológicos. Esta es una revisión exhaustiva del diagnóstico, tratamiento clínico y biología subyacente de estos hallazgos frecuentes en las biopsias de mama.]*

Howard BA: In the beginning: the establishment of the mammary lineage during embryogenesis. *Semin Cell Dev Biol* 23:574, 2012. *[El mesénquima y el epitelio mamario inicial colaboran para formar el primordio mamario; esta interacción fundamental es esencial en la patogenia de los tumores estromales y carcinomas.]*

Raouf A, Sun Y, Chatterjee S, et al: The biology of human breast epithelial progenitors. *Semin Cell Dev Biol* 23:606, 2012. *[Las células madre o progenitoras que dan origen a las células mamarias maduras persisten en la etapa adulta y están activas durante la expansión del epitelio en la gestación. Esta revisión aborda el conocimiento actual de esta población celular tan difícil de estudiar.]*

Yalom M: *History of the breast*, 1998, Ballantine Books. *[Trabajo académico sobre el significado cultural, político, psicológico, artístico, físico y religioso de la mama.]*

Factores de riesgo del desarrollo de carcinomas

Benson JR, Jatoi I: The global breast cancer burden. *Future Oncol* 8:697, 2012. *[La incidencia del cáncer de mama está aumentando rápidamente en los países en vías de desarrollo. Esta revisión plantea posibles factores etiológicos y las dificultades de diagnosticar y tratar el cáncer en áreas con recursos limitados.]*

Fanale D, Amodeo V, Corsini LR, et al: Breast cancer genome-wide association studies: there is strength in numbers. *Oncogene* 31:2121, 2012. *[Además de los genes de alto riesgo conocidos, otros genes confieren un riesgo menor pero apreciable de cáncer de mama. Esta revisión describe algunos de los «sospechosos».]*

Gage N, Wattendorf D, Henry LR: Translational advances regarding hereditary breast cancer syndromes. *J Surg Oncol* 105:444, 2012. *[Exposición de las principales mutaciones en la línea germinal que confieren un riesgo elevado de desarrollar cáncer de mama, junto con directrices para la realización e interpretación de las pruebas.]*

Hopper JL, Jenkins MA, Dowty JG, et al: Using tumour pathology to identify people at high genetic risk of breast and colorectal cancers. *Pathology* 44:89, 2012. *[Describe cómo se pueden emplear las características histológicas de los cánceres para ayudar a identificar familias con mutaciones en la línea germinal asociadas a alto riesgo de cáncer de mama.]*

Kurian AW, Fish K, Shema SJ, et al: Lifetime risks of specific breast cancer subtypes among women in four racial/ethnic groups. *Breast Cancer Research* 12:R99, 2010. *[El cáncer de mama debe investigarse actualmente como un grupo de enfermedades relacionadas pero diferentes. Este estudio muestra que el riesgo de distintos subtipos de cáncer varía según el grupo étnico.]*

Peres J: Understanding breast density and breast cancer risk. *J Natl Cancer Inst* 104:1345, 2012. *[La densidad, así definida mediante mamografía, ha sido identificada como factor predictivo de mayor riesgo, y subraya la importancia del medioambiente del tumor en la biología del cáncer.]*

Biología del carcinoma de mama

Bombonati A and Sgroi DC: The molecular pathology of breast cancer progression. *J Pathol* 223:307, 2011. *[Nuevas técnicas permiten identificar y estudiar las lesiones precursoras de cáncer de mama; esta revisión describe los procesos iniciales en el desarrollo del cáncer mamario.]*

Boudreau A, van't Veer LJ, Bissell MJ: An "elite hacker": breast tumors exploit the normal microenvironment program to instruct their progression and biological diversity. *Cell Adh Migr* 6:236, 2012. *[El estroma es un compañero importante en la progresión del cáncer, pero ha sido difícil estudiarlo. Este artículo revisa los cambios del estroma durante el desarrollo mamario que podrían ser comisionados por las células cancerosas y la contribución del microambiente a los resultados clínicos.]*

Gray J, Druker B: Genomics: the breast cancer landscape. *Nature* 486:328, 2012. *[Este trabajo resume los resultados de cinco artículos importantes sobre el análisis genómico del cáncer de mama; los descubrimientos incluyen la identificación de nuevos subtipos de cáncer de mama, mutaciones en los cánceres triplemente negativos, mutaciones impulsoras adicionales, y alteraciones genómicas asociadas a resistencia a los inhibidores de la aromatasa.]*

Hernandez L, Wilkerson PM, Lambros MB, et al: Genomic and mutational profiling of ductal carcinomas in situ and matched adjacent invasive breast cancers reveals intra-tumour genetic heterogeneity and clonal selection. *J Pathol* 227:42, 2012. *[Estudio detallado que demuestra que la heterogeneidad genética de los cánceres de mama está presente en la fase* in situ.*]*

Nik-Zainal S, Alexandrov LB, Wedge DC, et al: Mutational processes molding the genomes of 21 breast cancers. *Cell* 149:979, 2012. *[Este estudio del Cancer Genome Project analiza los patrones de mutación específicos y describe el fenómeno de «kataegis» («tormenta» en griego), o hipermutación localizada.]*

Nik-Zainal S, Van Loo P, Wedge DC, et al: The life history of 21 breast cancers. *Cell* 149:994, 2012. *[Otro estudio del Cancer Genome Project que utiliza la secuenciación del ADN de múltiples subclones de un cáncer para reconstruir el orden temporal en que se acumularon las mutaciones.]*

Stephens PJ, Tarpey PS, Davies H, et al: The landscape of cancer genes and mutational processes in breast cancer. *Nature* 486:400, 2012. *[El Welcome Trust Sanger Institute de Reino Unido ha creado el Cancer Genome Project, análogo al Cancer Genome Atlas Network estadounidense. Este estudio de 100 cánceres de mama utiliza la secuenciación de exomas para identificar las mutaciones impulsoras más importantes.]*

The Cancer Genome Atlas Network: Comprehensive molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 490:61, 2012. *[En este trabajo, se describen datos de más de 400 cánceres de mama invasivos, incluidos análisis del número de copias de ADN genómico, metilación del ADN, secuenciación de exomas, análisis de ARN mensajero, secuenciación de micro-ARN, y análisis de proteínas de fase inversa.]*

Clasificación del cáncer de mama

Caddo KA, McArdle O, O'Shea AM, et al: Management of unusual histologic types of breast cancer. *Oncologist* 17:1135, 1012. *[Este trabajo recopila información sobre subtipos infrecuentes de cáncer de mama.]*

International Agency for Research on Cancer: *World Health Organization Classification of Tumours of the Breast*, July, 2012. *[Más de 100 expertos de todo el mundo colaboran con la OMS para establecer directrices sobre la clasificación de los cánceres de mama.]*

Masuda S: Breast cancer pathology: the impact of molecular taxonomy on morphological taxonomy. *Pathol Internat* 62:295, 2012. *[Los sistemas de clasificación más útiles combinan información morfológica con la expresión génica.]*

Aspectos clínicos del carcinoma de mama

American Joint Committee on Cancer: *AJCC Cancer Staging Manual*, ed 7, New York, 2009, Springer. *[El AJCC, en cooperación con la Union Internationale Contre le Cancer, publica directrices internacionales sobre la estadificación del cáncer.]*

Kaufmann M, et al: Recommendations from an international consensus conference on the current status and future of neoadjuvant systemic therapy in primary cancer. *Ann Surg Oncol* 19:1508, 2012. *[El tratamiento complementario prequirúrgico es una potente herramienta para la asistencia a pacientes y la investigación, ya que actualmente es el único método que permite medir directamente el grado de respuesta de los carcinomas a los distintos tipos de tratamiento.]*

Lester SC, Bose S, Chen YY, et al: Protocol for the examination of specimens from patients with invasive carcinoma of the breast. *Arch Pathol Lab Med* 133:1515, 2009. *[El American College of American Pathologists ha desarrollado referencias nacionales para los informes de carcinoma de mama, y actualmente está trabajando para crear un consenso internacional.]*

Mukherjee S: The Emperor of All Maladies: A biography of cancer. *Scribner* 2011. *[Esta retrospectiva de la evolución de nuestro conocimiento del cáncer incluye la historia del descubrimiento de HER2 y el notable impacto del tratamiento dirigido a HER2.]*

Murphy CG, Morris PG: Recent advances in novel targeted therapies for HER2-positive breast cancer. *Anticancer Drugs* 23:765, 2012. *[Los nuevos tratamientos para cánceres con sobreexpresión de HER2 incluyen anticuerpos frente a distintos epítopos, cócteles anticuerpo-fármaco, compuestos dirigidos a componentes de vías anterógradas y tratamientos combinados.]*

Olson JS: *Bathsheba's breast: women, cancer, and history*, 2002, The Johns Hopkins University Press. *[Este libro es una crónica de 2.000 años de cáncer de mama contada por las mujeres que sufrieron la enfermedad, además de una instructiva historia sobre los hitos importantes en el tratamiento del cáncer.]*

Reis-Filho JS, Pusztai L: Gene expression profiling in breast cancer: classification, prognostication, and prediction. *Lancet* 378:1812, 2011. *[El perfil de expresión génica es un método para clasificar los tipos biológicos de cánceres y su uso principal ha consistido en colaborar en la identificación de pacientes con cánceres positivos para receptores hormonales que no se beneficiarán de la quimioterapia.]*

Shah-Khan M, Boughey JC: Evolution of axillary nodal staging in breast cancer: clinical implications of the ACOSOG Z0011 trial. *Cancer Control* 19:267, 2012. *[Este artículo expone la menor necesidad de tomar muestras de ganglios en mujeres con cáncer de mama que reciben tratamiento sistémico.]*

Sharma K, et al: A systematic review of barriers to breast cancer care in developing countries resulting in delayed patient presentation. *J Oncol* 1012, Epub Aug 22 2012. *[Estudio que describe los obstáculos a intervenciones sanitarias básicas como control local y tratamiento sistémico con compuestos hormonales en los países en vías de desarrollo.]*

Otros tumores

Karim RZ, O'Toole SA, Scolyer RA: Recent insights into the molecular pathogenesis of mammary phyllodes tumours, *J Clin Pathol* 2013 Feb 12 [Documento electrónico formato epub aún no impreso.] *[Los estudios moleculares de los tumores filoides, como describe este artículo, podrían permitir a los anatomopatólogos predecir recidivas o metástasis infrecuentes con mayor precisión.]*

Lucas DR: Angiosarcoma, radiation-associated angiosarcoma, and atypical vascular lesion, *Arch Pathol Lab Med* 133:1804, 2009. *[Esta revisión describe la neoplasia maligna de la mama más importante después del carcinoma y la asociación de algunos casos con tratamientos previos.]*

Página deliberadamente en blanco

Véase *TARGETED THERAPY* (TRATAMIENTO DIRIGIDO), disponible *online* en
www.studentconsult.com

CAPÍTULO 24

Sistema endocrino

Anirban Maitra

ÍNDICE DEL CAPÍTULO

El sistema endocrino está formado por un grupo disperso pero muy integrado de órganos que regulan un estado de equilibrio metabólico entre los diferentes órganos del cuerpo. La señalización por moléculas secretadas puede clasificarse en tres tipos –autocrina, paracrina o endocrina– según la distancia a la que actúa la señal. **En la señalización endocrina las moléculas secretadas, también denominadas hormonas, actúan sobre células diana distantes al lugar de síntesis.** Por

lo general, una hormona endocrina es transportada por la sangre desde la zona de secreción hasta su objetivo. Como respuesta, el tejido diana secreta a menudo factores que disminuyen la actividad de la glándula que produce la hormona estimulante, un proceso denominado *inhibición retrógrada.*

Diversos trastornos pueden alterar la actividad normal del sistema endocrino como el deterioro de la síntesis o de la secreción de hormonas, interacciones anómalas entre las hormonas y sus tejidos diana, y respuestas anómalas de los órganos diana. Las enfermedades endocrinas en general pueden clasificarse como: 1) enfermedades por *infraproducción o sobreproducción* de hormonas con las correspondientes consecuencias bioquímicas y clínicas, y 2) enfermedades vinculadas a la aparición de *lesiones de tipo masa*. Estas lesiones pueden permanecer inactivas o pueden estar asociadas a una infraproducción o sobreproducción de hormonas. El estudio de las enfermedades endocrinas requiere la integración de los hallazgos morfológicos con las determinaciones bioquímicas de las concentraciones de hormonas, sus reguladores y otros metabolitos.

HIPÓFISIS

La hipófisis está formada por dos componentes diferentes en el aspecto morfológico y funcional: el lóbulo anterior (adenohipófisis) y el lóbulo posterior (neurohipófisis). La *hipófisis anterior* representa alrededor del 80% de la glándula. La producción de la mayoría de las hormonas hipofisarias es controlada, en buena parte, por factores que actúan de forma positiva y negativa desde el hipotálamo (fig. 24-1) transportados hasta la hipófisis anterior por un sistema vascular portal.

En los cortes histológicos habituales de la hipófisis anterior existe un variado conjunto de células con citoplasma eosinófilo *(acidófilo), basófilo* o con escasa tinción *(cromófobo)* (fig. 24-2). Hay seis tipos celulares diferenciados terminalmente en la hipófisis anterior, que son los siguientes:

- Somatótropas, productoras de hormona de crecimiento (GH).
- Mamosomatótropas, que producen GH y prolactina (PRL).
- Lactótropas, productoras de GH y PRL.
- Corticótropas, productoras de corticotropina (ACTH), proopiomelanocortina (POMC) y hormona estimulante del melanocito (MSH).
- Tirótropa, productoras de hormona estimulante del tiroides (TSH).
- Gonadótropas, productoras de hormona estimulante del folículo (FSH) y hormona luteinizante (LH). La FSH estimula la formación de folículos de Graaf en el ovario y la LH induce la ovulación y la formación del cuerpo lúteo en el ovario. Estas dos mismas hormonas regulan también la espermatogenia y la producción de testosterona en el sexo masculino.

Se han identificado *factores de transcripción* específicos que regulan la diferenciación de células madre pluripotenciales en la bolsa de Rathke para estos tipos celulares diferenciados terminalmente. Por ejemplo, las células somatótropas, mamosomatótropas y lactótropas derivan de células madre que expresan factor de transcripción hipofisario, PIT-1. En cambio, el factor esteroidógeno 1 (SF-1) y el GATA-2 son factores requeridos para la diferenciación gonadótropa.

La *hipófisis posterior* está formada por células gliales modificadas (denominadas *pituicitos*) y prolongaciones axonales procedentes del hipotálamo a través del tallo hipofisario hasta el lóbulo posterior *(terminales axónicos).* Las dos hormonas peptídicas secretadas en la hipófisis posterior, *oxitocina* y *hormona antidiurética* (ADH, o también *vasopresina*) se sintetizan en realidad en el hipotálamo y se almacenan en los terminales axonales localizados en la hipófisis posterior. En respuesta a los estímulos apropiados las hormonas prefabricadas son liberadas directamente en la circulación sistémica a través de los conductos venosos de la hipófisis. Por ejemplo, la dilatación del cuello uterino al final del embarazo provoca una secreción masiva de oxitocina que induce la contracción del músculo liso uterino y

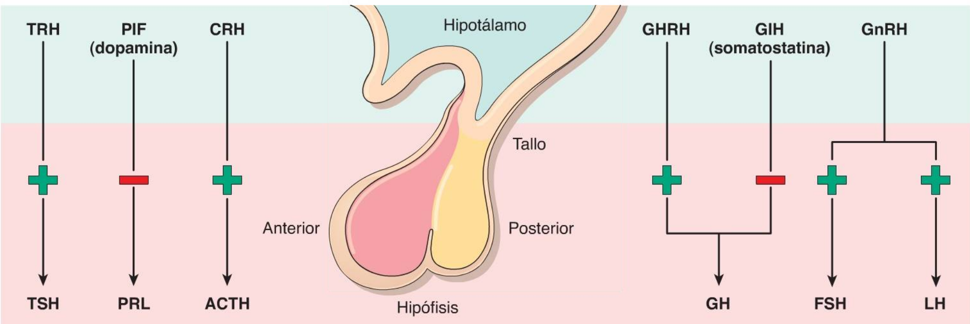


Figura 24-1 Hormonas liberadas por la hipófisis anterior. La adenohipófisis (hipófisis anterior) libera cinco hormonas que están reguladas por distintos factores de liberación hipotalámicos estimulantes e inhibidores. ACTH, corticotropina; FSH, hormona estimulante del folículo; GH, hormona de crecimiento (somatotropina); LH, hormona luteinizante; PRL, prolactina; TSH, hormona estimulante del tiroides (tirotropina). Los factores de liberación estimulantes son hormona liberadora de tirotropina (TRH), hormona liberadora de corticotropina (CRH), hormona liberadora de hormona de crecimiento (GHRH) y hormona liberadora de gonadotropina (GnRH). Los factores hipotalámicos inhibidores son factor inhibidor de prolactina o dopamina (PIF) y somatostatina o factor inhibidor de la hormona de crecimiento (GIH).

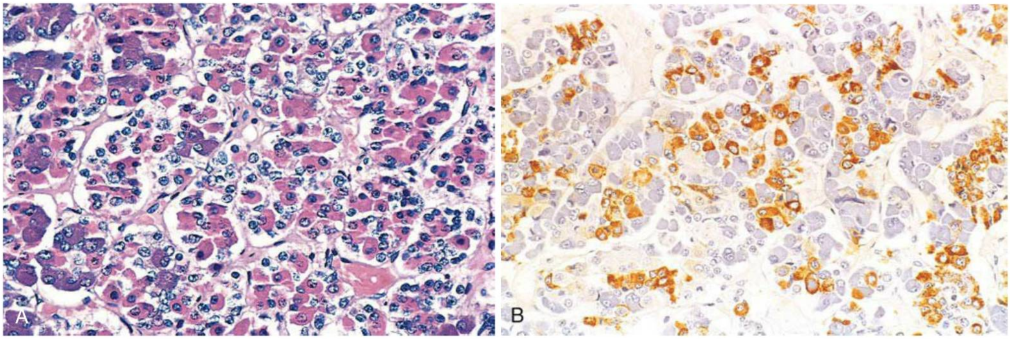


Figura 24-2 **A.** Microfotografía de la hipófisis normal. La glándula está constituida por distintas poblaciones celulares que contienen diversas hormonas estimulantes (trópicas). Cada una de las hormonas tiene características de tinción diferentes, lo que origina una mezcla de tipos celulares en las preparaciones histológicas rutinarias. **B.** Inmunotinción de la hormona de crecimiento humana.

facilita el parto (parto vaginal). De modo similar, la oxitocina secretada tras la estimulación del pezón durante el período posnatal actúa sobre los músculos lisos que rodean los conductos galactóforos de las glándulas mamarias y facilita la lactancia. Puede administrarse oxitocina sintética a la embarazada para la inducción del parto. La función más importante de la ADH es conservar agua mediante restricción de la diuresis durante los períodos de deshidratación e hipovolemia. El descenso de la presión arterial detectado por los *barorreceptores* (receptores sensibles a la presión) presentes en las aurículas cardíacas y en las carótidas estimula la secreción de ADH. Un aumento de la presión osmótica del plasma detectado por los *osmorreceptores* estimula también la secreción de ADH. Por el contrario, los estados de hipervolemia y de aumento de la distensión auricular inhiben la secreción de ADH.

Manifestaciones clínicas de los trastornos hipofisarios

Las manifestaciones de los trastornos hipofisarios se relacionan con exceso o deficiencia de hormonas hipofisarias o con efectos de masa.

Hiperpituitarismo: provocado por una secreción excesiva de hormonas tróficas. Las causas son adenoma, hiperplasia y carcinoma de la hipófisis anterior, secreción de hormonas por tumores no hipofisarios y ciertos trastornos hipotalámicos. Los síntomas de hiperpituitarismo se explican en el contexto de los tumores específicos más adelante.

Hipopituitarismo: provocado por la deficiencia de hormonas tróficas. Puede estar causado por procesos destructivos como lesión isquémica, cirugía o radiación, reacciones inflamatorias y adenomas hipofisarios no funcionantes.

Efectos de masa locales: entre los cambios más tempranos por efecto de masa están las anomalías radiológicas de la silla turca como expansión selar, erosión ósea y rotura del diafragma selar. Dada la estrecha proximidad del quiasma y de los nervios ópticos a la silla turca, las lesiones hipofisarias expansivas comprimen a menudo las fibras que se cruzan en el quiasma óptico. Esto origina *anomalías en el campo visual,* habitualmente defectos en el campo visual lateral (temporal) denominados *hemianopsia bitemporal*. Además, el crecimiento asimétrico de diversos tumores puede causar distintas anomalías del campo visual. Igual que cualquier masa intracraneal expansiva, los adenomas hipofisarios pueden producir signos y síntomas de *hipertensión intracraneal,* como cefalea, náuseas y vómitos. En ocasiones la hemorragia aguda en el interior de un adenoma se asocia a signos clínicos de expansión rápida de la lesión, un fenómeno bien llamado *apoplejía hipofisaria*. La apoplejía hipofisaria aguda es una emergencia neuroquirúrgica porque puede causar una muerte súbita (v. más adelante).

A menudo las enfermedades de la hipófisis posterior llaman la atención por el aumento o el descenso de la secreción de ADH.

Adenomas hipofisarios e hiperpituitarismo

La causa más frecuente de hiperpituitarismo es un adenoma en el lóbulo anterior. Estos tumores benignos se clasifican según las hormonas producidas por las células neoplásicas, que se identifican con tinciones inmunohistoquímicas (tabla 24-1). Algunos adenomas hipofisarios pueden secretar dos hormonas (GH y prolactina es la combinación más frecuente) y de modo excepcional, son plurihormonales. Los adenomas hipofisarios pueden ser *funcionantes* (es decir, asociados a exceso de hormonas con las correspondientes manifestaciones clínicas) o *no funcionantes* (es decir, sin manifestaciones clínicas del exceso hormonal). Las causas menos frecuentes de hiperpituitarismo son los carcinomas hipofisarios y algunos trastornos hipotalámicos. Los adenomas hipofisarios grandes y sobre todo los no funcionantes pueden causar hipopituitarismo porque invaden y destruyen el parénquima hipofisario anterior adyacente.

Los adenomas hipofisarios suelen aparecer en adultos, con una incidencia máxima entre los 35 y los 60 años de edad. Se denominan de modo algo arbitrario como *microadenomas* si su diámetro es menor de 1 cm y *macroadenomas* si miden 1 cm. Los adenomas no funcionantes suelen llamar la atención en una etapa más avanzada que los asociados a anomalías endocrinas, y por tanto tienen más probabilidad de ser macroadenomas. Según los estudios de autopsia, se estima que la prevalencia de los adenomas hipofisarios en la población es del orden del 14%, aunque la gran mayoría de las lesiones son microadenomas clínicamente silentes («incidentalomas hipofisarios»).

Tabla 24-1 Clasificación de los adenomas hipofisarios

Tipo de célula hipofisaria	Hormona	Tipo de tumor	Síndrome asociado*
Lactótropa	Prolactina	Adenoma lactótropo Adenoma lactótropo silente	Galactorrea y amenorrea (mujer) Disfunción sexual, infertilidad
Somatótropa	GH	Adenoma somatótropo con gránulos densos Adenoma somatótropo con granulación dispersa Adenoma somatótropo silente	Gigantismo (niños) Acromegalia (adultos)
Mamosomatótropa	Prolactina, GH	Adenomas mamosomatótropos	Signos combinados de exceso de GH y prolactina
Corticótropa	ACTH y otros péptidos derivados de POMC	Adenoma corticótropo con gránulos densos Adenoma corticótropo con granulación dispersa Adenoma corticótropo silente	Síndrome de Cushing Síndrome de Nelson
Tirótropa	TSH	Adenomas tirótropos Adenomas tirótropos silentes	Hipertiroidismo
Gonadótropa	FSH, LH	Adenomas gonadótropos Adenomas gonadótropos silentes (adenomas «de células nulas», oncocíticos)	Hipogonadismo, efecto de masa e hipopituitarismo

ACTH, corticotropina; FSH, hormona estimulante del folículo; GH, hormona de crecimiento; LH, hormona luteinizante; POMC, proopiomelanocortina; TSH, hormona estimulante del tiroides.
*Obsérvese que los adenomas no funcionantes (silentes) de cada categoría expresan la(s) hormona(s) correspondiente(s) en las células neoplásicas, según se ha determinado en tinciones inmunohistoquímicas especiales en los tejidos. Sin embargo, estos adenomas no producen el síndrome clínico asociado y habitualmente presentan *efectos de masa* acompañados de *hipopituitarismo* por destrucción del parénquima hipofisario normal. Estos rasgos son especialmente frecuentes en los adenomas gonadótropos.
Adaptado parcialmente de Asa SL, Ezzat S: The pathogenesis of pituitary tumors. Annu Rev Pathol Mech Dis 4:97; 2009.

Los avances recientes en las técnicas moleculares han permitido hacer descubrimientos considerables sobre las *anomalías genéticas asociadas a los adenomas hipofisarios* (tabla 24-2):

- **Las mutaciones de la proteína G son una de las anomalías mejor caracterizadas de los adenomas hipofisarios.** Las proteínas G se describen en el capítulo 1; aquí solo repasamos su función en el contexto de las neoplasias endocrinas. Las proteínas G tienen un papel esencial en la transducción de la señal, transmitiendo señales desde *receptores de la superficie celular* específicos (p. ej., receptor GHRH) hasta los *efectores intracelulares* (p. ej., adenilato ciclasa), que a continuación generan *segundos mensajeros* (p. ej., monofosfato cíclico de adenosina [AMPc]). Estas son proteínas heterotriméricas formadas por una subunidad α específica que se une al nucleótido guanina e interacciona tanto con los receptores de la superficie celular como con los efectores intracelulares (fig. 24-3). Las sub-

Tabla 24-2 Alteraciones genéticas en los tumores hipofisarios

Gen	Función de la proteína	Mecanismo de alteración	Subtipo de tumor hipofisario
Aumento de función			
GNAS	GNAS codifica la subunidad α de la proteína G estimulante, Gsα. Las mutaciones oncógenas de GNAS activan constitutivamente la Gsα, induciendo regulación al alza de la actividad del AMP cíclico (AMPc) intracelular	Mutación activadora	Adenomas GH
Proteína cinasa A, subunidad reguladora 1 (PRKAR1A)*	*PRKAR1A* codifica un regulador negativo de la proteína cinasa A (PKA), mediador anterógrado de la señalización de AMPc. La pérdida de regulación de PKA causa actividad inapropiada del AMPc	Mutaciones en la línea germinal inactivadoras de *PRKAR1A* presentes en el complejo de Carney autosómico dominante	Adenomas GH y prolactina
Ciclina D1	Proteína reguladora del ciclo celular, favorece la transición G1-S	Sobreexpresión	Adenomas agresivos
HRAS	Ras regula múltiples vías oncógenas, como proliferación, supervivencia celular y metabolismo	Mutación activadora	Carcinomas hipofisarios
Descenso de función			
MEN1*	MEN-1 codifica la menina, una proteína con funciones destacadas en la supresión tumoral, como la represión del factor de transcripción oncógeno JunD y la modificación de histonas	Mutaciones en la línea germinal inactivadoras de *MEN1* (neoplasia endocrina múltiple de tipo 1)	Adenomas GH, prolactina y ACTH
CDKN1B (p27/KIP1)*	La proteína p27 es un regulador negativo del ciclo celular	Mutaciones en la línea germinal inactivadoras de CDKN1B (síndrome «de tipo MEN-1»)	Adenomas ACTH
Proteína de interacción con receptor aril-hidrocarburo (AIP)*	Receptor de aril-hidrocarburos y factor de transcripción activado por ligandos	Mutaciones en la línea germinal *AIP* (síndrome de predisposición a adenoma hipofisario [PAP])	Adenomas GH (especialmente en pacientes de menos de 35 años)
Retinoblastoma (RB)	La proteína del retinoblastoma es un regulador negativo del ciclo celular (v. capítulo 7)	Metilación del promotor del gen *RB*	Adenomas agresivos

ACTH, corticotropina; GH, hormona de crecimiento.
*Alteraciones genéticas asociadas a una predisposición *familiar* a los adenomas hipofisarios.
Adaptado parcialmente de Boikos SA, Stratakis CA: Molecular genetics of the cAMP-dependent protein kinase pathway and of sporadic pituitary tumorigenesis. Hum Mol Genet 16:R80–R87, 2007.

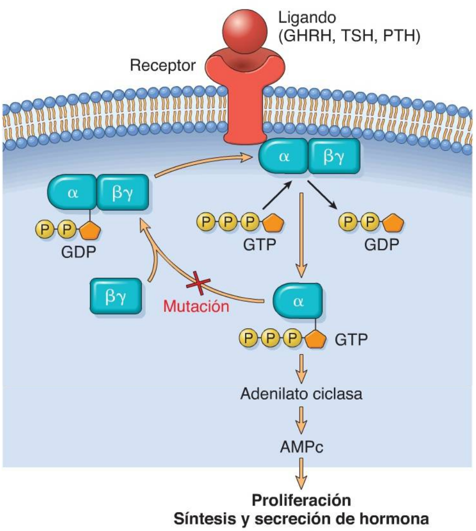


Figura 24-3 Señalización a través de proteína G en las neoplasias endocrinas. Las mutaciones que conducen a la hiperactividad de la proteína G están presentes en diversas neoplasias endocrinas, como los adenomas hipofisarios, tiroideos y paratiroideos. Las proteínas G (compuestas por las subunidades α y βγ) desempeñan una función esencial en la transducción de la señal, transmisión de señales desde receptores de la superficie celular (receptor GHRH, TSH o PTH) hasta los efectores intracelulares (p. ej., adenilato ciclasa), que a continuación generan segundos mensajeros (monofosfato cíclico de adenosina [AMPc]) que estimulan las respuestas celulares. GDP, guanosina difosfato; GTP, guanosina trifosfato; Pi, fósforo inorgánico. Véase la figura 24-1 para otras abreviaturas.

unidades β y γ forman un enlace no covalente con la subunidad α específica. G_s es una proteína G estimulante con un papel clave en la transducción de la señal en diversos órganos endocrinos como la hipófisis. La subunidad α de G_s ($G_s\alpha$) está codificada por el gen *GNAS* localizado en el cromosoma 20q13.

En estado basal G_s está en estado inactivo con el difosfato de guanosina (GDP) unido al sitio de unión del nucleótido guanina de $G_s\alpha$. Al interaccionar con el receptor de la superficie celular unido a ligando, el GDP se disocia y el trifosfato de guanosina (GTP) se une a $G_s\alpha$ para activar la proteína G. La activación de $G_s\alpha$ genera AMPc, que actúa como potente mitógeno para diversos tipos celulares endocrinos (p. ej., las células hipofisarias somatótropas y corticótropas, células foliculares tiroideas, células paratiroideas) promoviendo la proliferación celular y la síntesis y secreción hormonal. La activación de $G_s\alpha$ y la consiguiente generación de AMPc son *transitorias* debido a la actividad GTPasa intrínseca en la subunidad α que hidroliza el GTP en GDP.

Alrededor del 40% de los adenomas de células somatótropas son portadores de mutaciones *GNAS* que anulan la actividad GTPasa de $G_s\alpha$, dando lugar a activación constitutiva de $G_s\alpha$, generación persistente de AMPc y proliferación celular descontrolada (tabla 24-2). Además, las mutaciones *GNAS* también están presentes en una minoría de los adenomas corticótropos; por el contrario, las mutaciones *GNAS* están ausentes en los adenomas tirótropos, lactótropos y gonadótropos porque sus hormonas de liberación hipotalámicas respectivas no actúan a través de vías dependientes de AMPc.

- La gran mayoría de los adenomas hipofisarios son de naturaleza esporádica, aunque aproximadamente el 5% de los casos se desarrollan por un defecto genético hereditario. Hasta el momento se han identificado cuatro genes causantes: *MEN1, CDKN1B, PRKAR1A* y *AIP* (v. tabla 24-2 para consultar un resumen de estas aberraciones y de los subtipos de tumores hipofisarios habitualmente asociados a ellas). Es destacable que las mutaciones somáticas de estos cuatro genes rara vez se encuentran en los adenomas hipofisarios esporádicos.
- Las anomalías moleculares asociadas a una conducta agresiva son las anomalías en las proteínas del punto de control del ciclo celular, como una sobreexpresión de ciclina D1, mutaciones de *TP53* y silenciamiento epigenético del gen del retinoblastoma *(RB)*. Además, se observan mutaciones activadoras del oncogén *HRAS* en los infrecuentes *carcinomas hipofisarios* (tabla 24-2).

MORFOLOGÍA

El **adenoma hipofisario típico** es una lesión blanda y bien delimitada. Los adenomas pequeños pueden quedar confinados a la silla turca, aunque, cuando se expanden, a menudo erosionan esta y las apófisis clinoides. Las lesiones más grandes se extienden por lo general en dirección superior a través del diafragma selar al interior de la región supraselar donde comprimen a menudo el quiasma óptico y las estructuras adyacentes como algunos nervios craneales (fig. 24-4). Hasta en el 30% de los pacientes los adenomas no tienen cápsula macroscópica e infiltran los tejidos colindantes como el seno cavernoso y esfenoidal, la duramadre y en ocasiones el propio cerebro. Estas lesiones se denominan **adenomas invasivos.** De modo previsible, los macroadenomas tienden a ser invasivos con más frecuencia que los tumores más pequeños. En estos adenomas grandes también son más frecuentes los focos de hemorragia y necrosis.

Histológicamente los adenomas hipofisarios típicos contienen células poligonales uniformes dispuestas en láminas o cordones. El tejido conjuntivo de sostén, o reticulina, es escaso y de ahí la consistencia gelatinosa blanda de muchos de estos tumores. La actividad mitótica suele ser escasa. El citoplasma celular puede ser acidófilo, basófilo o cromófobo según el tipo y la cantidad de producto de secreción en el interior de las células, aunque por lo general es uniforme a lo largo del tumor. **Este monomorfismo celular y la ausencia de un entramado consistente de reticulina distinguen a los adenomas hipofisarios del parénquima hipofisario anterior no neoplásico** (fig. 24-5). La conducta biológica del adenoma no siempre es previsible en función de su aspecto histológico. Un subgrupo de adenomas hipofisarios muestra aumento de la actividad mitótica y de la expresión de p53 nuclear, característica que se correlaciona con la presencia de mutaciones en *TP53.* Estos tumores tienen mayor propensión al comportamiento agresivo, en lo que respecta a la invasividad y las recidivas, y se denominan **adenomas atípicos.**

Evolución clínica. Los signos y síntomas de los adenomas hipofisarios consisten en anomalías endocrinas y en efectos de la masa. Los efectos de la secreción excesiva de hormonas hipofisarias anteriores se explican más adelante en los tipos específicos de adenoma hipofisario. Los efectos locales provocados por la masa pueden estar presentes en cualquier tipo de adenoma hipofisario. Como ya hemos mencionado, estos efectos son *anomalías radiológicas en la silla turca, anomalías en*

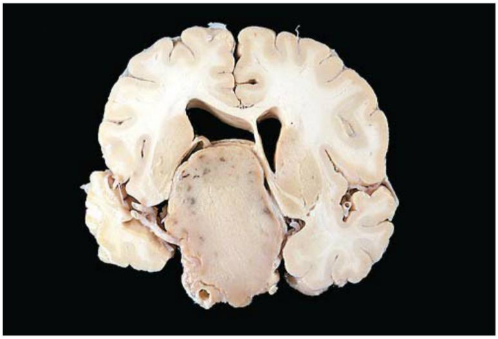


Figura 24-4 Adenoma hipofisario. Este adenoma masivo no funcional ha crecido bastante más allá de los confines de la silla turca y ha distorsionado el cerebro suprayacente. Los adenomas no funcionantes tienden a ser de mayor tamaño en el momento del diagnóstico que los que secretan una hormona.

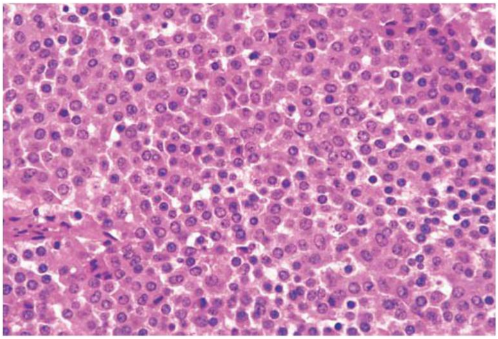


Figura 24-5 Adenoma hipofisario. El monomorfismo de estas células contrasta mucho con la mezcla de células observada en la hipófisis anterior normal. Obsérvese también la ausencia de entramado de reticulina.

el campo visual, signos y síntomas de *hipertensión intracraneal* y, en ocasiones, *hipopituitarismo.* La hemorragia aguda en un adenoma produce en ocasiones una *apoplejía hipofisaria,* como hemos señalado.

A continuación explicaremos los adenomas específicos.

Adenoma lactótropo

Los adenomas secretores de prolactina (adenomas lactótropos) son el tipo más frecuente de adenoma hipofisario hiperfuncionante y representan el 30% de todos los casos con diagnóstico clínico. Estas lesiones pueden ser microadenomas pequeños o tumores expansivos grandes asociados a un efecto de masa pronunciado.

MORFOLOGÍA

La mayoría de los adenomas lactótropos están formados por células cromófobas con localización yuxtanuclear del factor de transcripción PIT-1 y se conocen como **adenomas lactótropos con granulación dispersa** (fig. 24-6*A*). Mucho menos frecuentes son los **adenomas lactótropos densamente granulados,** acidófilos, caracterizados por localización difusa de la expresión de PIT-1 citoplásmico (fig. 24-6*B*). Puede detectarse prolactina en los gránulos secretores con tinciones inmunohistoquímicas. Los adenomas lactótropos tienden a la calcificación distrófica, que puede ir desde cuerpos de psamoma aislados a una calcificación amplia de casi toda la masa tumoral («cálculo hipofisario»). La secreción de prolactina por los adenomas funcionantes suele ser efectiva (incluso los microadenomas secretan suficiente prolactina para producir hiperprolactinemia) y proporcional, en el sentido de que la concentración sérica de prolactina tiende a correlacionarse con el tamaño del adenoma.

Evolución clínica. El aumento de la concentración sérica de prolactina, o *prolactinemia,* produce amenorrea, galactorrea, disminución de la libido y esterilidad. El diagnóstico de adenoma es más sencillo en la mujer que en el hombre, sobre todo entre los 20 y los 40 años, presumiblemente por la sensibilidad de la menstruación a la hiperprolactinemia. Casi el 25% de las pacientes con amenorrea tienen un prolactinoma. Por el contrario, en los hombres y en las mujeres mayores las

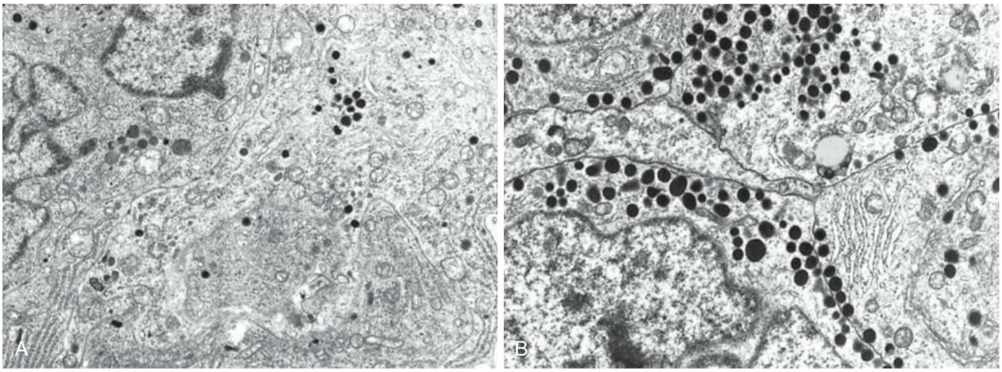


Figura 24-6 Características ultraestructurales de los prolactinomas. **A.** Microfotografía electrónica de un prolactinoma con granulación dispersa. Las células tumorales contienen abundante retículo endoplásmico granular (indicativo de síntesis activa de proteínas) y un número reducido de gránulos secretores electrodensos. **B.** Microfotografía electrónica de un adenoma secretor de hormona de crecimiento con abundante granulación. Las células tumorales contienen numerosos gránulos secretores grandes electrodensos. (Por cortesía de la Dra. Eva Horvath, St. Michael's Hospital, Toronto, Ont., Canada.)

manifestaciones hormonales son menos aparentes, lo que permite que el tumor alcance un tamaño considerable (macroadenoma) antes de producir manifestaciones clínicas evidentes.

La hiperprolactinemia puede estar provocada por otras causas distintas de un adenoma hipofisario secretor de prolactina. Durante el embarazo se produce una hiperprolactinemia fisiológica. La concentración de prolactina aumenta también al estimular el pezón, como sucede durante la lactancia y en respuesta a diversos tipos de estrés. La hiperprolactinemia patológica puede deberse a una *hiperplasia lactótropa* causada por inhibición de la secreción de prolactina mediada por dopamina. Esto puede ocurrir con daños en las neuronas dopaminérgicas del hipotálamo, daños en el tallo de la hipófisis (p. ej., traumatismo craneal) o fármacos que bloquean los receptores de dopamina en las células lactóforas. Cualquier masa en el compartimento supraselar (p. ej., adenoma hipofisario) puede alterar la regulación inhibidora normal del hipotálamo de la secreción de prolactina y puede causar hiperprolactinemia. Por tanto, una elevación leve de la prolactina sérica en una persona con un adenoma hipofisario no indica necesariamente que sea un tumor secretor de prolactina. Otras causas de hiperprolactinemia son la insuficiencia renal y el hipotiroidismo. El tratamiento de los prolactinomas es quirúrgico o, con más frecuencia, la bromocriptina, un agonista del receptor de dopamina que disminuye el tamaño del adenoma.

Adenomas somatótropos

Los adenomas somatótropos secretores de hormona del crecimiento (GH) son el segundo tipo más común de adenoma hipofisario funcionante, y provocan gigantismo en niños y acromegalia en adultos. Los adenomas de células somatótropas pueden ser bastante grandes en el momento del diagnóstico porque las manifestaciones del exceso de GH pueden ser poco llamativas.

MORFOLOGÍA

Histológicamente, los adenomas somatótropos puros se clasifican en los **subtipos granulación abundante** y **granulación escasa.** Los adenomas con granulación abundante están formados por células monomorfas y acidófilas con una reactividad citoplásmica intensa a la GH en el análisis inmunohistoquímico. Por el contrario, las variantes con granulación escasa están formadas por células cromófobas con pleomorfismo nuclear y citológico pronunciado y tinción débil localizada para GH. Los adenomas bihormonales **mamosomatótropos** que sintetizan GH y prolactina se diagnostican ahora con más facilidad; desde la perspectiva morfológica, la mayoría de los adenomas bihormonales recuerdan a los adenomas somatótropos puros con granulación abundante, pero se distinguen por su reactividad inmunohistoquímica frente a la prolactina y la GH.

Evolución clínica. Una concentración elevada persistente de GH estimula la secreción hepática de factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF-1), que causa muchas de las manifestaciones clínicas.

- Si el adenoma somatótropo aparece en la infancia antes del cierre de las epífisis, la concentración elevada de GH (y de IGF-1) produce *gigantismo* caracterizado por un aumento generalizado del tamaño corporal con brazos y piernas desproporcionadamente largos.
- Si la elevación de la concentración de GH se produce tras el cierre de las epífisis, aparece *acromegalia.* En este trastorno, el crecimiento es más pronunciado en la piel y en partes blandas; las vísceras (glándula tiroides, corazón, hígado y suprarrenales), así como en los huesos de la cara, manos y pies. Puede aumentar la densidad ósea (hiperostosis) en la columna y en las caderas. El aumento de tamaño de la mandíbula puede causar prognatismo con ensanchamiento de la región facial inferior. Las manos y los pies aumentan de tamaño, y los dedos se engruesan y adoptan aspecto «de salchicha». En la mayoría de los pacientes el gigantismo se asocia también a signos de acromegalia. Estos cambios evolucionan lentamente durante décadas antes de ser detectados, de ahí la posibilidad de que el adenoma alcance un tamaño considerable.
- El exceso de GH también se correlaciona con diversas alteraciones como disfunción gonadal, diabetes mellitus, debilidad muscular generalizada, hipertensión, artrosis, insuficiencia cardíaca congestiva y aumento del riesgo de cáncer digestivo.

El diagnóstico de exceso de GH hipofisaria se basa en la identificación de una concentración sérica elevada de GH e IGF-1. Además, la ausencia de supresión de la producción de GH en respuesta a una sobrecarga oral de glucosa es uno de los hallazgos más característicos de la acromegalia. El adenoma hipofisario puede extirparse quirúrgicamente o puede tratarse con fármacos como los análogos de la somatostatina (recuerde que la somatostatina inhibe la secreción hipofisaria de GH) o antagonistas del receptor GH que impiden la unión de la hormona a los órganos diana como el hígado. Cuando se logra un control efectivo de la concentración elevada de GH el crecimiento tisular excesivo característico y los síntomas relacionados remiten de modo gradual y las alteraciones metabólicas mejoran.

Adenomas corticótropos

El exceso de producción de ACTH por los adenomas corticótropos funcionantes genera hipersecreción suprarrenal de cortisol y desarrollo de *hipercortisolismo* (también conocido como *síndrome de Cushing*).

MORFOLOGÍA

Los adenomas corticótropos suelen ser microadenomas en el momento del diagnóstico. Suelen ser basófilos **(granulación abundante)** y en ocasiones son cromófobos **(granulación escasa).** Ambas variantes se tiñen con ácido peryódico de Schiff (PAS) por la presencia de hidratos de carbono en la proopiomelanocortina (POMC), la molécula precursora de la ACTH. Además, tienen una inmunorreactividad variable frente a la POMC y sus derivados como ACTH y β-endorfina.

Evolución clínica. Las manifestaciones clínicas del síndrome de Cushing se exponen con más detalle más adelante con las enfermedades de la glándula suprarrenal. El síndrome puede tener otras causas además de los tumores hipofisarios productores de ACTH. Cuando el hipercortisolismo se debe a una producción excesiva de ACTH por la hipófisis se denomina *enfermedad de Cushing.* Los pacientes con síndrome de Cushing pueden presentar un adenoma hipofisario grande destructivo tras la extirpación de las glándulas

suprarrenales. Este trastorno, denominado *síndrome de Nelson,* se debe con más frecuencia a una pérdida del efecto inhibidor de los corticoesteroides suprarrenales sobre un microadenoma corticótropo previo. Estos pacientes no presentan hipercortisolismo porque ya no tienen glándulas suprarrenales. Por el contrario, los pacientes presentan un efecto de masa por el tumor hipofisario. Además, puede haber hiperpigmentación debida al efecto estimulante de otros productos de la molécula precursora de ACTH sobre los melanocitos.

Otros adenomas de la hipófisis anterior

Los adenomas hipofisarios pueden producir más de una hormona (p. ej., adenomas mamosomatótropos). Otros adenomas «plurihormonales» inusuales secretan numerosas hormonas; estos tumores suelen ser agresivos. Exponemos algunos comentarios sobre varios de los tumores funcionantes menos frecuentes.

- Los *adenomas gonadótropos (productores de LH y FSH)* son difíciles de detectar porque secretan hormonas de modo ineficiente y variable, y los productos secretores no suelen producir un síndrome clínico reconocible (*adenomas no funcionantes;* v. más adelante). Los adenomas gonadótropos se diagnostican con más frecuencia en hombres y mujeres de mediana edad cuando alcanzan un tamaño suficiente para provocar síntomas neurológicos, como deterioro de la visión, cefalea, diplopía o apoplejía hipofisaria. También puede haber deficiencias de hormonas hipofisarias, con más frecuencia de LH. Esto disminuye la energía y la libido en el hombre (por reducción de la testosterona) y produce amenorrea en la mujer premenopáusica. Las células neoplásicas suelen ser inmunorreactivas a la subunidad α de gonadotropina y a las subunidades específicas β-FSH y β-LH. La FSH suele ser la hormona predominante. Los adenomas gonadótropos suelen expresar factor 1 esteroidógeno (SF-1) y GATA-2, factores de transcripción asociados a la diferenciación gonadótropa normal.
- Los *adenomas tirótropos (productores de TSH)* son infrecuentes ya que representan el 1% aproximadamente de todos los adenomas hipofisarios. Son una causa infrecuente de hipertiroidismo.
- Los *adenomas hipofisarios no funcionantes* son un grupo heterogéneo que representa alrededor del 25 al 30% de todos los tumores hipofisarios. Es posible determinar su estirpe mediante tinción inmunohistoquímica para hormonas o mediante demostración bioquímica de factores de transcripción celular específicos. En el pasado, muchos de estos tumores se denominaban *variantes inactivas* o *adenomas de células nulas.* No es sorprendente que los adenomas no funcionantes suelan presentar síntomas inducidos por efectos de masa. Estas lesiones también pueden comprometer la hipófisis anterior residual hasta producir hipopituitarismo, que puede aparecer lentamente como consecuencia de un crecimiento gradual del adenoma o de forma brusca debido a una hemorragia intratumoral aguda (apoplejía hipofisaria).

Los *carcinomas hipofisarios* son bastante infrecuentes y suponen < 1% de los tumores hipofisarios. La presencia de metástasis craneovertebrales o sistémicas es una condición imprescindible del carcinoma hipofisario. La mayoría de los carcinomas hipofisarios son neoplasias funcionantes que producen con más frecuencia prolactina y ACTH. Las metástasis suelen aparecer al final de la evolución después de múltiples recidivas locales.

CONCEPTOS CLAVE

Hiperpituitarismo

- La causa más habitual de hiperpituitarismo es el adenoma hipofisario del lóbulo anterior.
- Los adenomas hipofisarios son *macroadenomas* (de más de 1 cm de diámetro) o *microadenomas*.
- Los adenomas funcionantes se asocian a signos y síntomas endocrinos diferenciados, mientras que los adenomas no funcionantes (silentes) se presentan característicamente con efectos de masa, como los trastornos visuales.
- Los adenomas lactótropos secretan prolactina y pueden presentarse con amenorrea, galactorrea, pérdida de la libido e infertilidad.
- Los adenomas somatótropos secretan GH, y causan gigantismo en niños y acromegalia en adultos, intolerancia a la glucosa y diabetes mellitus.
- Los adenomas corticótropos secretan ACTH y se presentan con síndrome de Cushing e hiperpigmentación.
- Los dos rasgos morfológicos distintivos de la mayoría de los adenomas son monomorfismo celular y ausencia de red de reticulina.

Hipopituitarismo

El término *hipopituitarismo* se refiere a una disminución de la secreción de hormonas hipofisarias como consecuencia de enfermedades del hipotálamo o de la hipófisis. La hipofunción de la hipófisis anterior aparece cuando se pierde o está ausente alrededor del 75% del parénquima. Puede tener un origen congénito o puede deberse a diversas anomalías adquiridas intrínsecas de la hipófisis. El hipopituitarismo acompañado de signos de disfunción hipofisaria posterior en forma de diabetes insípida (v. más adelante) tiene casi siempre un origen hipotalámico.

La mayoría de los casos de hipofunción se deben a procesos destructivos que afectan de modo directo a la hipófisis anterior. Entre las causas se encuentran las siguientes:

- *Tumores y otras lesiones con efecto de masa:* los adenomas hipofisarios, otros tumores benignos en el interior de la silla turca, el carcinoma primario y las metástasis y los quistes pueden causar hipopituitarismo. Cualquier lesión con efecto de masa en la silla turca puede causar daños por presión sobre las células hipofisarias adyacentes.
- *La lesión cerebral traumática y la hemorragia subaracnoidea* son algunas de las causas más frecuentes de hipopituitarismo.
- *La cirugía o la radiación hipofisaria:* la resección quirúrgica de un adenoma hipofisario puede eliminar de modo accidental parte de la hipófisis no adenomatosa. La radiación hipofisaria empleada para evitar el crecimiento del tumor residual tras la cirugía puede dañar la hipófisis no adenomatosa.
- *Apoplejía hipofisaria:* como hemos visto, está producida por una hemorragia brusca en la hipófisis a menudo en el seno de un adenoma hipofisario. En el caso más extremo puede provocar una cefalea repentina y muy intensa, diplopía por compresión de los nervios oculomotores e hipopituitaris-

mo. En los casos graves puede provocar shock cardiovascular, pérdida de conciencia e incluso muerte súbita. La combinación de los efectos de masa por la hemorragia y el hipopituitarismo agudo hace que la apoplejía hipofisaria sea una urgencia neuroquirúrgica.

- *Necrosis isquémica de la hipófisis y síndrome de Sheehan:* el síndrome de Sheehan, o necrosis posparto de la hipófisis anterior, es la forma más frecuente de necrosis isquémica de la hipófisis anterior con repercusión clínica. Durante el embarazo, la hipófisis anterior aumenta hasta casi el doble de su tamaño normal. Esta expansión fisiológica de la glándula no se acompaña de un aumento del suministro sanguíneo desde el sistema venoso de baja presión, por lo que se produce una hipoxia relativa. Un descenso adicional del suministro sanguíneo por hemorragia obstétrica o shock circulatorio puede precipitar un infarto del lóbulo anterior. La hipófisis posterior es mucho menos propensa a la lesión isquémica porque recibe la sangre de modo directo a través de ramas arteriales y, por tanto, no suele verse afectada. La necrosis hipofisaria puede estar presente en otros trastornos como la coagulación intravascular diseminada y (con menos frecuencia) en la anemia falciforme, la hipertensión intracraneal, la lesión traumática y en un shock de cualquier tipo. Sea cual sea la patogenia, la zona isquémica se reabsorbe y sustituye por un botón de tejido fibroso conectado a la pared de una silla turca vacía.
- *Quiste de la hendidura de Rathke:* estos quistes, tapizados por epitelio cúbico ciliado con células caliciformes ocasionales y células hipofisarias anteriores, pueden acumular un líquido proteináceo y aumentan de tamaño comprometiendo la glándula normal.
- *Síndrome de la silla turca vacía:* cualquier trastorno o tratamiento que destruye parte o toda la hipófisis como la ablación de la hipófisis mediante cirugía o radiación puede producir una *silla vacía* y el *síndrome de la silla vacía.* Hay dos tipos. 1) En el *primario,* en el que hay un defecto en el diafragma de la silla que permite la hernia de la aracnoides y del líquido cefalorraquídeo en la silla con aumento de tamaño de esta y compresión de la hipófisis. Clásicamente, los pacientes afectados son mujeres obesas multíparas. Los pacientes a menudo presentan defectos del campo visual y en ocasiones anomalías endocrinas como *hiperprolactinemia* como consecuencia de la interrupción del efecto inhibidor hipotalámico. A veces, la pérdida de parénquima funcional es suficiente para causar hipopituitarismo. 2) En el *secundario,* en el que una masa, a modo de adenoma hipofisario, aumenta de tamaño la silla y después se extirpa mediante cirugía o sufre un infarto, con pérdida de función hipofisaria.
- *Lesiones hipotalámicas:* como hemos visto, las lesiones hipotalámicas pueden afectar también a la hipófisis al interferir en la secreción de factores liberadores de hormonas hipofisarias. A diferencia de las enfermedades que afectan a la hipófisis de modo directo, las anomalías hipotalámicas pueden disminuir también la secreción de ADH y provocan diabetes insípida (se describe más adelante). Las lesiones hipotalámicas que causan hipopituitarismo son *tumores,* incluyendo lesiones benignas originadas en la región del hipotálamo (p. ej., craneofaringiomas) y lesiones malignas, que producen metástasis en esta localización, como el cáncer de mama y de pulmón. La insuficiencia hipotalámica también puede registrarse tras radiación del encéfalo o de tumores nasofaríngeos.
- *Los trastornos inflamatorios y las infecciones,* como la sarcoidosis o la meningitis tuberculosa, pueden afectar al hipotálamo y producir alteraciones en las hormonas de la hipófisis anterior y diabetes insípida.
- *Defectos genéticos:* la deficiencia congénita de factores de transcripción necesarios para una función hipofisaria normal es una causa infrecuente de hipopituitarismo. Por ejemplo, la mutación del gen específico de la hipófisis *PIT-1* provoca una deficiencia hormonal hipofisaria combinada caracterizada por deficiencia de GH, prolactina y TSH.

Las manifestaciones clínicas de la hipofunción de la hipófisis varían según las hormonas específicas alteradas.

- Los niños pueden tener un fracaso del crecimiento *(enanismo hipofisario)* por deficiencia de hormona de crecimiento.
- La deficiencia de gonadotropinas (LH y FSH) produce amenorrea y esterilidad en la mujer y disminución de la libido, impotencia y pérdida de vello púbico y axilar en el hombre.
- Las deficiencias de TSH y ACTH provocan síntomas de hipotiroidismo e hiposuprarrenalismo, respectivamente, y se exponen más adelante en este capítulo.
- La deficiencia de prolactina determina un fracaso de la lactancia posparto.
- La hipófisis anterior contiene también abundante MSH sintetizada a partir de la misma molécula precursora que la ACTH. Por tanto, una de las manifestaciones del hipopituitarismo es la palidez debida a la alteración del efecto estimulante de la MSH sobre los melanocitos.

Síndromes hipofisarios posteriores

Los síndromes hipofisarios posteriores con relevancia clínica afectan a la ADH y comprenden la *diabetes insípida* y la *secreción excesiva de ADH.*

- ***Diabetes insípida.* La deficiencia de ADH produce diabetes insípida, un trastorno caracterizado por un volumen excesivo de orina (poliuria) por la incapacidad del riñón para reabsorber adecuadamente el agua de la orina.** Las causas son diversas: traumatismo craneal, tumores y trastornos inflamatorios del hipotálamo y la hipófisis, así como complicaciones quirúrgicas. También puede ser espontánea en ausencia de un trastorno subyacente identificable. La diabetes insípida por deficiencia de ADH se denomina *central* para distinguirla de la diabetes insípida *nefrógena,* que es la consecuencia de una insensibilidad tubular renal a la ADH circulante. Las manifestaciones clínicas de estas dos enfermedades son similares y consisten en excreción de un volumen elevado de orina diluida con una densidad específica inferior a la normal. El sodio y la osmolalidad sérica están elevados por la excesiva pérdida renal de agua libre, con sed y polidipsia. Los pacientes que pueden beber agua compensan por lo general las pérdidas urinarias, mientras que los pacientes obnubilados, encamados o limitados de alguna otra forma para obtener agua pueden sufrir una deshidratación potencialmente mortal.
- ***Síndrome de secreción inapropiada de ADH (SIADH).* El exceso de ADH produce una reabsorción excesiva de agua libre con *hiponatremia.*** Las causas más frecuentes de SIADH son la secreción ectópica de ADH por un cáncer (sobre todo carcinoma pulmonar microcítico), fármacos que aumentan la secreción de ADH y diversos trastornos del sistema nervioso central como infecciones y traumatis-

mos. Entre las manifestaciones clínicas del SIADH predominan la hiponatremia, el edema cerebral y la consiguiente disfunción neurológica. Aunque aumenta el agua corporal total, el volumen sanguíneo permanece normal y no hay edema periférico.

Tumores supraselares hipotalámicos

Las neoplasias en esta localización pueden causar hipofunción o hiperfunción de la hipófisis anterior, diabetes insípida o combinaciones de estas manifestaciones. Los tumores más frecuentes son los *gliomas* (que en ocasiones tienen su origen en el quiasma; v. capítulo 28) y los *craneofaringiomas.* Se cree que el craneofaringioma se origina en vestigios residuales de la bolsa de Rathke. Estos tumores de crecimiento lento representan del 1 al 5% de los tumores intracraneales. Una pequeña minoría de estas lesiones surge en el interior de la silla turca aunque la mayoría son supraselares con o sin extensión al interior de la silla. Se observan una incidencia bifásica con un pico en la infancia (de 5 a 15 años) y un segundo pico en adultos ≥ 65 años. Los pacientes suelen acudir al médico por cefalea y trastornos visuales, mientras que los niños pueden presentar retraso del crecimiento por hipofunción hipofisaria y deficiencia de GH. En los craneofaringiomas se han identificado anomalías en la *vía de transmisión de señales WNT,* como las mutaciones activadoras del gen que codifica la β-catenina.

MORFOLOGÍA

El tamaño medio de los **craneofaringiomas** es de 3-4 cm. Pueden estar encapsulados y ser sólidos aunque con más frecuencia son quísticos y en ocasiones multiloculados. En su localización estratégica a menudo invaden el quiasma óptico o los nervios craneales y con cierta frecuencia abomban el suelo del tercer ventrículo y la base del cerebro. Hay dos variantes histológicas: **craneofaringioma adamantinomatoso** (más frecuente en la infancia) y **craneofaringioma papilar** (más frecuente en adultos). El adamantinomatoso contiene a menudo calcificaciones apreciables radiológicamente mientras que el papilar no suele calcificarse.

El craneofaringioma adamantinomatoso contiene nidos o cordones de epitelio escamoso estratificado inmersos en una «retícula» esponjosa más prominente en las capas internas. La «disposición en empalizada» del epitelio escamoso es frecuente en la periferia. La formación de queratina laminar compacta («queratina húmeda») es un rasgo diagnóstico de este tumor (fig. 24-7). Como ya hemos mencionado, la **calcificación distrófica** es un hallazgo frecuente. Otros hallazgos adicionales son la formación de quistes, fibrosis y la inflamación crónica. Los quistes de los craneofaringiomas adamantinomatosos contienen a menudo líquido pardo-amarillento espeso rico en colesterol similar al «aceite de maquinaria». Estos tumores emiten proyecciones digitiformes de epitelio hacia el cerebro adyacente, donde producen una reacción glial intensa.

Los craneofaringiomas papilares contienen láminas y papilas sólidas tapizadas de epitelio escamoso bien diferenciado. Estos tumores no suelen tener queratina, calcificación ni quistes. Las células escamosas de los cortes sólidos del tumor no presentan la disposición en empalizada periférica y tampoco tienen habitualmente una retícula esponjosa en las capas internas.

Los pacientes con craneofaringiomas, sobre todo si tienen un diámetro menor de 5 cm de diámetro, sufren pocas recidivas y tienen una tasa de supervivencia global excelente. Los tumores más grandes son más invasivos, aunque esto no influye en el pronóstico. La transformación maligna de los craneofaringiomas en carcinomas escamosos es excepcional y habitualmente aparece tras radioterapia.

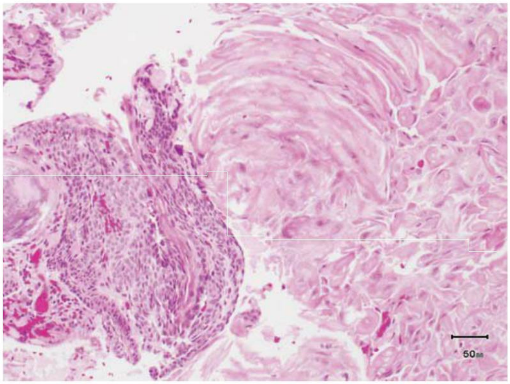


Figura 24-7 Craneofaringioma adamantinomatoso con la característica queratina «húmeda» laminar compacta *(mitad derecha de la fotografía)* y cordones de epitelio escamoso con empalizada periférica a la izquierda. (Por cortesía del Dr. Charles Eberhart, Department of Pathology, Johns Hopkins University, Baltimore, Md.)

GLÁNDULA TIROIDES

La glándula tiroides está formada por dos lóbulos laterales voluminosos conectados por un istmo central relativamente delgado y se localiza habitualmente por debajo y delante de la laringe. El tiroides está dividido por tabiques fibrosos finos en lóbulos formados por unos 20 a 40 folículos de distribución uniforme tapizados por un epitelio cúbico o cilíndrico bajo y llenos de tiroglobulina PAS positiva. Las células tirótropas de la hipófisis anterior liberan TSH *(tirotropina)* a la circulación en respuesta a factores hipotalámicos. La unión de la TSH a su receptor en el epitelio folicular tiroideo produce la activación del receptor, lo que permite que se una a la proteína G_s (fig. 24-8). La activación de la proteína G estimula el desarrollo de los acontecimientos distales, que provocan aumento de la concentración intracelular de AMPc, que, a su vez, promueve el crecimiento tiroideo, así como la síntesis y secreción de hormona tiroidea mediante proteína cinasas dependientes de AMPc.

Las células epiteliales foliculares tiroideas convierten la tiroglobulina en *tiroxina* (T_4) y en menor medida en *triyodotironina* (T_3). La T_4 y la T_3 son secretadas hacia la circulación sistémica donde la mayor parte de estos péptidos se unen de modo reversible a proteínas plasmáticas circulantes como la globulina de unión a tiroxina y la transtiretina. Las proteínas de unión funcionan como amortiguador para mantener la concentración sérica («libre») de T_4 y T_3 en unos márgenes estrechos para asegurar que las hormonas están disponibles de inmediato para los tejidos. En la periferia, la mayor parte de la T_4 sufre una desyodación a T_3, y esta últi-

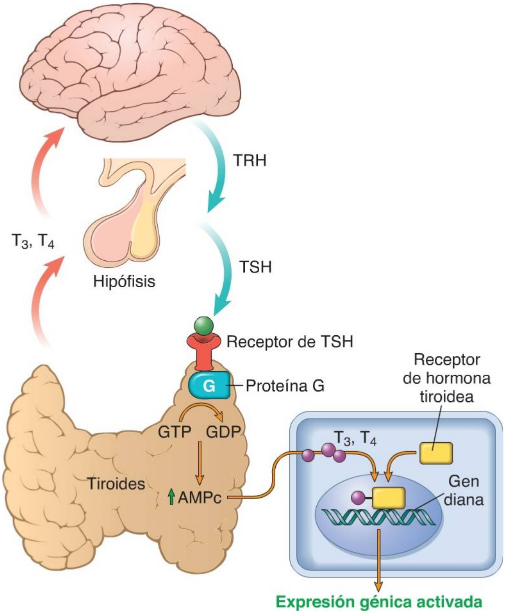


Figura 24-8 Homeostasia en el eje hipotálamo-hipófisis-tiroides y mecanismo de acción de las hormonas tiroideas. La secreción de hormonas tiroideas (T_3 y T_4) está controlada por factores trópicos secretados por el hipotálamo y la hipófisis anterior. El descenso de la concentración de T_3 y T_4 estimula la liberación de hormona liberadora de tirotropina (TRH) por el hipotálamo y de hormona estimulante del tiroides (TSH) por la hipófisis anterior, lo que eleva la concentración de T_3 y T_4. La elevación de la concentración de T_3 y T_4 produce a su vez una inhibición retrógrada de la secreción de TRH y TSH. La TSH se une al receptor de TSH en el epitelio folicular tiroideo con activación de proteínas G, síntesis mediada por AMPc y liberación de hormonas tiroideas (T_3 y T_4). En la periferia, T_3 y T_4 interaccionan con el receptor de hormona tiroidea (TR) para formar un complejo hormona-receptor que se desplaza al núcleo y se une a los denominados elementos de respuesta tiroidea (TRE) en genes diana para iniciar la transcripción.

ma se une a los receptores nucleares de hormona tiroidea en las células diana con una afinidad 10 veces mayor que la T_4 y con una actividad proporcionalmente mayor. La unión de la hormona tiroidea a su receptor nuclear (TR) da lugar a la formación de un complejo receptor de hormona multiproteína en los elementos de respuesta a la hormona tiroidea (TRE) en genes diana, regulando al alza su transcripción (v. fig. 24-8). La hormona tiroidea tiene diversos efectos celulares, como la estimulación del catabolismo de hidratos de carbono y lípidos y de la síntesis de proteínas en una amplia gama de células. El resultado neto es un aumento del metabolismo basal. Además, la hormona tiroidea tiene un papel crítico en el desarrollo cerebral del feto y del neonato (v. más adelante).

La función de la glándula tiroidea puede inhibirse con distintas sustancias químicas, denominados en conjunto *bociógenas*. La concentración de TSH aumenta porque suprimen la síntesis de T_4 y T_3 y se produce un aumento de tamaño hiperplásico de la glándula *(bocio)*. El *propiltiouracilo,* un fármaco antitiroideo, inhibe la oxidación del yodo y, por tanto, bloquea la producción de hormonas tiroideas. El propiltiouracilo inhibe también la desyodación periférica de la T_4 circulante en T_3, mejorando los síntomas del exceso de hormona tiroidea (v. más adelante). Administrado en dosis altas a las personas con hiperfunción tiroidea, el yodo bloquea también la secreción de hormonas tiroideas mediante la inhibición de la proteólisis de la tiroglobulina. Por tanto, la hormona tiroidea se sintetiza e incorpora dentro del coloide, pero no es liberada a la sangre.

Los folículos de la glándula tiroidea contienen también *células parafoliculares* o células C que sintetizan y secretan la hormona *calcitonina*. Esta hormona promueve la absorción ósea de calcio e inhibe la resorción ósea por parte de los osteoclastos.

Las enfermedades del tiroides comprenden afecciones asociadas a una liberación excesiva de hormonas tiroideas (hipertiroidismo), a una deficiencia de hormona tiroidea (hipotiroidismo) y masas en el tiroides. Abordamos primero las consecuencias clínicas de la función tiroidea alterada y después nos centramos en los trastornos que generan estos problemas.

Hipertiroidismo

La *tirotoxicosis* es un estado hipermetabólico causado por una concentración circulante elevada de T_4 y T_3 libre. A menudo se denomina *hipertiroidismo* porque está causada habitualmente por una hiperfunción de la glándula tiroidea. No obstante, en ciertas enfermedades el problema está causado por una secreción excesiva de hormona tiroidea preformada (p. ej., tiroiditis) o por un origen extratiroideo y no por una hiperfunción de la glándula (tabla 24-3). Por tanto, hablando en sentido estricto, el hipertiroidismo es solo una causa (aunque la más frecuente) de tirotoxicosis. Los términos *hipertiroidismo primario* y *secundario* se emplean a veces para designar el hipertiroidismo por una anomalía tiroidea intrínseca o por trastornos ajenos al tiroides (como un tumor hipofisario productor de TSH), respectivamente. Con esta salvedad preferimos utilizar los términos *hipertiroidismo* y *tirotoxicosis* como sinónimos. **Las tres causas más frecuentes de tirotoxicosis están asociadas a hiperfunción de la glándula:**

- *Hiperplasia difusa* del tiroides asociada a enfermedad de Graves (aproximadamente el 85% de los casos).
- *Bocio multinodular* hiperfuncional.
- *Adenoma* del tiroides hiperfuncional.

Evolución clínica. Las manifestaciones clínicas del hipertiroidismo son variadas y consisten en cambios relacionados con el *estado hipermetabólico* provocado por el exceso de hormona tiroidea y por la hiperactividad del *sistema nervioso simpático* (es decir, aumento del «tono» β-adrenérgico).

- Una concentración excesiva de hormona tiroidea provoca *un aumento del metabolismo basal*. La piel del paciente hipertiroideo suele ser blanda, caliente y enrojecida debido al aumento del flujo sanguíneo y a la vasodilatación periférica, adaptaciones que sirven para aumentar la pérdida de calor. Es frecuente la *intolerancia al calor*. Aumenta la sudoración por la mayor producción de calor. El aumento del metabolismo catabólico causa *pérdida de peso a pesar del incremento del apetito.*
- *Las manifestaciones cardíacas son las primeras y las más frecuentes*. Las personas con hipertiroidismo pueden tener aumentado el gasto cardíaco y la contractilidad cardíaca debido al incremento de las necesidades periféricas de oxígeno.

Tabla 24-3 Trastornos asociados a tirotoxicosis

Asociados a hipertiroidismo
Primarios
Hiperplasia tóxica difusa (enfermedad de Graves)
Bocio tóxico hiperfuncional («tóxico»)
Adenoma hiperfuncional («tóxico»)
Hipertiroidismo por yodo
Tirotoxicosis neonatal asociada a enfermedad de Graves materna
Secundarios
Adenoma hipofisario secretor de TSH (infrecuente)*
No asociados a hipertiroidismo
Tiroiditis granulomatosa (de De Quervain) *(dolorosa)*
Tiroiditis linfocítica subaguda *(indolora)*
Estruma ovárico (teratoma ovárico con tiroides ectópico)
Tirotoxicosis ficticia (consumo de tiroxina exógena)

*Asociado a hormona estimulante del tiroides (TSH) elevada; las demás causas de tirotoxicosis se asocian a TSH baja.

Son frecuentes la taquicardia, las palpitaciones y la cardiomegalia. También son frecuentes las arritmias, sobre todo la fibrilación auricular, en especial en los pacientes de más edad. Puede haber insuficiencia cardíaca congestiva, sobre todo en los pacientes ancianos con cardiopatía previa. Se han identificado cambios miocárdicos, como focos de infiltrados de linfocitos y eosinófilos, miofibrillas, cambios grasos y aumento del número y tamaño de las mitocondrias. Algunas personas con tirotoxicosis presentan una *disfunción ventricular izquierda* reversible e insuficiencia cardíaca de «bajo gasto», la denominada *miocardiopatía tirotóxica o hipertiroidea.*

- La *actividad excesiva del sistema nervioso simpático* produce temblor, hiperactividad, labilidad emocional, incapacidad para concentrarse e insomnio. Son frecuentes la debilidad muscular proximal y la reducción de la masa muscular *(miopatía tiroidea).* En el *aparato digestivo* la hiperestimulación simpática del intestino produce hipermotilidad, malabsorción y diarrea.
- Los *cambios oculares* dirigen la atención a menudo hacia el hipertiroidismo. Se aprecian mirada fija, con los ojos muy abiertos, y asinergia oculoparpebral por sobreestimulación del músculo tarsal superior (también conocido como *músculo de Müller*), que actúa junto con el elevador superior del párpado para levantar el párpado superior (fig. 24-9). Sin embargo, la verdadera *oftalmopatía tiroidea* asociada a proptosis solo está presente en la enfermedad de Graves (v. más adelante).
- También afecta al *sistema osteomuscular*. La hormona tiroidea estimula la resorción ósea, aumenta la porosidad del hueso cortical y reduce el volumen del hueso esponjoso. El efecto neto es una osteoporosis y un aumento del riesgo de fracturas en los pacientes con hipertiroidismo crónico. Otros hallazgos son la atrofia del músculo esquelético, con infiltración grasa e infiltrados intersticiales localizados de linfocitos, hepatomegalia mínima por cambios grasos en los hepatocitos e hiperplasia linfática generalizada con adenopatías en los pacientes con enfermedad de Graves.
- El término *tormenta tiroidea* designa el inicio brusco de un hipertiroidismo intenso. Afecta con más frecuencia a los pacientes con enfermedad de Graves y probablemente se debe a un incremento agudo de la concentración de catecolaminas como puede suceder durante una infección, cirugía, interrupción de la medicación antitiroidea o cualquier tipo de estrés. Los pacientes a menudo tienen fiebre, así como taquicardia desproporcionada en relación con la fiebre. La tormenta tiroidea es una urgencia médica. Una proporción considerable de los pacientes no tratados mueren por arritmias cardíacas.
- El *hipertiroidismo apático* se refiere a la tirotoxicosis que afecta a las personas ancianas cuya edad avanzada y distintas comorbilidades pueden difuminar las manifestaciones del exceso de hormona tiroidea característicamente presentes en los pacientes más jóvenes. El diagnóstico de tirotoxicosis en estas personas suele realizarse con análisis de laboratorio para evaluar una pérdida de peso injustificada o un deterioro de la enfermedad cardiovascular.

El diagnóstico del hipertiroidismo es clínico y de laboratorio. La determinación de la concentración sérica de TSH es el método de detección selectiva simple más útil para el hipertiroidismo porque esta concentración disminuye incluso en las etapas iniciales cuando la enfermedad puede ser todavía subclínica. Una TSH baja suele confirmarse mediante determinación de la T_4 libre que probablemente estará elevada. En algunos pacientes el hipertiroidismo se asocia a una elevación predominante de la concentración circulante de T_3 («toxicosis T_3»). En estos pacientes, la concentración de T_4 libre puede ser baja y puede ser útil la determinación directa de la T_3 sérica. En casos infrecuentes de hipertiroidismo de origen hipofisario (secundario), la concentración de TSH es normal o alta. La concentración de TSH tras la inyección de hormona liberadora de tirotropina (prueba de estimulación con TRH) es útil para evaluar a los pacientes con sospecha de hipertiroidismo y cambios equívocos en la concentración sérica basal de TSH. Un incremento normal de la TSH tras la administración de TRH descarta un hipertiroidismo secundario. Una vez confirmado el diagnóstico de tirotoxicosis mediante análisis combinados de la TSH y de la concentración de hormona tiroidea libre, puede ser útil para determinar la etiología analizar la captación de yodo radiactivo por el tiroides. Por ejemplo, puede haber un aumento de captación difusa en toda la glándula (enfermedad de Graves), un aumento de captación en un nódulo solitario (adenoma tóxico) o un descenso de captación (tiroiditis).



Figura 24-9 Mujer con hipertiroidismo. La mirada con ojos muy abiertos y fijos por hiperactividad simpática es uno de los signos de este trastorno. En la enfermedad de Graves, una de las causas más importantes de hipertiroidismo, la acumulación de tejido conjuntivo laxo detrás de los globos oculares aumenta el aspecto protuberante de los ojos.

Las opciones terapéuticas para el hipertiroidismo son distintos fármacos, cada uno con diferente mecanismo de acción. Habitualmente se emplea un β-bloqueante para controlar los síntomas producidos por aumento del tono adrenérgico, una tionamida para bloquear la síntesis de hormona y fármacos que inhiben la conversión periférica de T_4 a T_3. También puede utilizarse radioyodo, que se incorpora al tejido tiroideo y produce una ablación de la función tiroidea en un período de 6-18 semanas.

Hipotiroidismo

El *hipotiroidismo* es un trastorno causado por una alteración estructural o funcional que interfiere en la producción de hormona tiroidea. Es un trastorno frecuente. Algunos cálculos indican una prevalencia de hipotiroidismo evidente del 0,3% mientras que la de hipotiroidismo subclínico puede alcanzar el 4%. La prevalencia aumenta con la edad y es casi 10 veces mayor en la mujer que en el hombre. Puede estar causado por un defecto en cualquier punto del eje hipotálamo-hipófisis-tiroides. Igual que el hipertiroidismo, se divide en *primario* y *secundario* según si está causado por una anomalía tiroidea intrínseca o por una enfermedad hipofisaria o hipotalámica (tabla 24-4). El hipotiroidismo primario supone la amplia mayoría de los casos y puede asociarse a un aumento de tamaño de la glándula tiroides (bocio).

El hipotiroidismo primario puede ser congénito, autoinmunitario o yatrógeno.

Tabla 24-4 Causas de hipotiroidismo

Primario
Congénito (disgenesia tiroidea: *PAX8*, *FOXE1*, mutaciones en el receptor de TSH) (infrecuente)
Síndrome de resistencia a hormona tiroidea (mutaciones *THRB*) (infrecuente)
Postablación
Cirugía, terapia con radioyodo o irradiación externa
Hipotiroidismo autoinmunitario
Tiroiditis de Hashimoto*
Deficiencia de yodo*
Fármacos (litio, yoduros, ácido *p*-aminosalicílico)*
Defecto biosintético congénito (bocio dishormonógeno)* (poco frecuente)
Secundario (central)
Insuficiencia hipofisaria (infrecuente)
Insuficiencia hipotalámica (infrecuente)

*Asociado a un aumento de tamaño del tiroides («hipotiroidismo bociógeno»). La tiroiditis de Hashimoto y el hipotiroidismo postablación representan la mayoría de los casos de hipotiroidismo en países industrializados. *FOXE1*, secuencia tenedor E1; *PAX8*, secuencia 8 pareada; *THRB*, receptor β de hormona tiroidea.

Hipotiroidismo congénito. **En todo el mundo, el hipotiroidismo congénito está causado con más frecuencia por una *deficiencia endémica de yodo* en la dieta** (v. más adelante). Otras formas menos frecuentes de hipotiroidismo congénito son los *errores innatos del metabolismo tiroideo (bocio dishormonógeno)* en el que puede ser defectuoso cualquiera de los múltiples pasos que conducen a la síntesis de hormona tiroidea como: 1) transporte de yodo a los tirocitos; 2) «organificación» del yodo (unión del yodo a los residuos tirosina de la proteína de almacenamiento, tiroglobulina), y 3) acoplamiento de yodotirosina para formar T_4 y T_3 hormonalmente activas. En raras ocasiones puede haber una ausencia completa de parénquima tiroideo *(agenesia tiroidea)* o la glándula tiroides puede tener un tamaño muy reducido *(hipoplasia tiroidea)* por mutaciones en línea germinal en genes responsables del desarrollo tiroideo (tabla 24-4).

Hipotiroidismo autoinmunitario. **El hipotiroidismo autoinmunitario es la causa más frecuente de hipotiroidismo en las regiones del mundo con suficiente cantidad de yodo.** La inmensa mayoría de los casos de hipotiroidismo autoinmunitario corresponden a tiroiditis de Hashimoto. En este trastorno existen autoanticuerpos circulantes como anticuerpos *antimicrosómicos, antiperoxidasa tiroidea* y *antitiroglobulina,* y el tiroides suele estar aumentado de tamaño (bocio). El hipotiroidismo autoinmunitario puede ser aislado o combinado con síndrome poliendocrino autoinmunitario (APS, por sus siglas en inglés) de tipos 1 y 2 (v. «Glándulas suprarrenales»).

Hipotiroidismo yatrógeno. Este hipotiroidismo puede estar causado por *ablación quirúrgica o por radiación*. Una resección amplia de la glándula (tiroidectomía total) como tratamiento del hipertiroidismo por una neoplasia primaria puede causar hipotiroidismo. También puede destruirse mediante radiación, bien mediante administración de yodo radiactivo para tratar el hipertiroidismo o por irradiación exógena como la radioterapia del cuello. Los *fármacos* administrados para disminuir la secreción tiroidea (p. ej., metimazol y propiltiouracilo) pueden causar hipotiroidismo adquirido igual que los usados para otros trastornos no tiroideos (p. ej., litio, ácido *p*-aminosalicílico).

El hipotiroidismo secundario (o central) está causado por deficiencia de TSH y, con mucha menos frecuencia, de TRH. Cualquiera de las causas de hipopituitarismo (p. ej., tumor hipofisario, necrosis hipofisaria posparto, traumatismo o tumores no hipofisarios) o de daño hipotalámico por tumor, traumatismo, radioterapia o enfermedad infiltrante puede causar un hipotiroidismo central.

Cretinismo

El *cretinismo* se refiere al hipotiroidismo que aparece en lactantes o en la primera infancia. El término *cretino* procede de la palabra francesa *chrétien* que significa «cristiano» o «a semejanza de Cristo» porque se aplica a estos niños con un retraso mental tan pronunciado que son incapaces de pecar. En el pasado este trastorno era bastante frecuente en zonas del mundo con deficiencia dietética de yodo endémica, como el Himalaya, el interior de China, África y otras regiones montañosas. En la actualidad es mucho menos frecuente como consecuencia del aporte complementario generalizado de yodo en los alimentos. En casos infrecuentes el cretinismo puede estar causado por defectos genéticos que interfieren en la biosíntesis de hormona tiroidea (bocio dishormonógeno; v. anteriormente).

Las manifestaciones clínicas del cretinismo son deterioro del sistema osteomuscular y del sistema nervioso central con retraso mental intenso, talla baja, rasgos faciales toscos, lengua sobresaliente y hernia umbilical. El grado de deterioro mental puede estar relacionado con el momento en el que se produce la deficiencia tiroidea durante el período intrauterino. En condiciones normales la T_4 y la T_3, maternas atraviesan la placenta y son esenciales para el desarrollo cerebral del feto. En presencia de una deficiencia tiroidea materna antes del desarrollo de la glándula tiroidea fetal el retraso mental es muy pronunciado. Por el contrario, la deficiencia de hormonas tiroideas maternas en una fase más

avanzada del embarazo, después de que el tiroides fetal se haya hecho funcionante, no afecta al desarrollo cerebral normal.

Mixedema

El término *mixedema* se aplica al hipotiroidismo que afecta al niño mayor o al adulto. El mixedema fue vinculado inicialmente a la disfunción tiroidea por Sir William Gull en 1873 en un artículo sobre un «estado cretinoide» en adultos. Las manifestaciones clínicas varían según la edad de inicio de la deficiencia. El niño mayor tiene signos y síntomas intermedios entre los del cretinismo y los de un adulto con hipotiroidismo. En el adulto se manifiesta de modo engañoso y puede tardar años en alcanzar un nivel que provoque sospecha clínica.

El mixedema está marcado por una ralentización de la actividad física y mental. Los síntomas iniciales son cansancio generalizado, apatía y lentitud mental, que pueden simular una depresión. El habla y las funciones intelectuales se ralentizan. Los pacientes con mixedema tienen apatía, intolerancia al frío y a menudo sobrepeso. La reducción de la actividad simpática produce estreñimiento y descenso de la sudoración. La piel está fría y pálida por el menor flujo sanguíneo. La reducción del gasto cardíaco contribuye probablemente a la disnea y a la disminución de la capacidad de ejercicio, dos problemas frecuentes. Las hormonas tiroideas regulan la transcripción de varios genes del sarcolema como las ATPasas del calcio y el receptor β adrenérgico, y la reducción de la expresión de estos genes induce una reducción del gasto cardíaco. Además, el hipotiroidismo provoca un perfil aterógeno –un aumento del colesterol total y de las lipoproteínas de baja densidad– que probablemente contribuye a las tasas de mortalidad elevadas en esta enfermedad. A nivel histológico se reconoce una acumulación de sustancias de la matriz, como glucosaminoglucanos y ácido hialurónico en la piel, tejido subcutáneo y en algunas vísceras. Esto provoca un edema sin fóvea, un ensanchamiento y tosquedad de los rasgos faciales, aumento de tamaño de la lengua y gravedad de la voz.

Los análisis de laboratorio son esenciales para el diagnóstico de hipotiroidismo porque los síntomas son inespecíficos. Los pacientes con un aumento idiopático del peso corporal o hipercolesterolemia pueden presentar hipotiroidismo. **La determinación de la concentración sérica de TSH es el método de cribado más sensible para esta enfermedad.** La concentración de TSH es alta en el hipotiroidismo primario por alteración de la inhibición retrógrada de la secreción de TRH y de TSH por el hipotálamo y la hipófisis respectivamente. La concentración de TSH no es alta en las personas con hipotiroidismo por un trastorno hipotalámico o hipofisario primario. La concentración de T_4 es baja en las personas con hipotiroidismo de cualquier causa.

Tiroiditis

La tiroiditis, o inflamación de la glándula tiroides, comprende un grupo de trastornos diversos caracterizados por algún tipo de inflamación tiroidea.

Aunque son muchas las entidades clínicas que quedan incluidas bajo el «paraguas» diagnóstico de la tiroiditis, este apartado está enfocado a los tipos de tiroiditis más frecuentes y con relevancia clínica: 1) tiroiditis de Hashimoto; 2) tiroiditis granulomatosa (de De Quervain), y 3) tiroiditis linfocítica subaguda.

Tiroiditis de Hashimoto

La tiroiditis de Hashimoto es una enfermedad autoinmunitaria que produce destrucción de la glándula tiroidea e insuficiencia tiroidea gradual y progresiva. Es la causa más frecuente de hipotiroidismo en zonas del mundo con una concentración de yodo suficiente. Este nombre se debe al artículo de Hashimoto publicado en 1912 en el que describía pacientes con bocio y con una infiltración linfocítica intensa del tiroides *(estruma linfomatoso)*. Es más prevalente entre los 45 y los 65 años y afecta más a la mujer que al hombre, con una proporción entre 10:1 y 20:1. También puede afectar a la infancia y es una causa principal de bocio no endémico en este período.

Patogenia. **La tiroiditis de Hashimoto está causada por una alteración de la autotolerancia a los autoantígenos tiroideos.** Esto queda reflejado en la presencia de autoanticuerpos circulantes contra la tiroglobulina y contra la peroxidasa tiroidea en la inmensa mayoría de los pacientes con tiroiditis de Hashimoto. Los acontecimientos iniciadores no se han determinado, aunque entre las posibilidades se cuentan anomalías de los linfocitos T reguladores (Treg) o la exposición de antígenos tiroideos que en condiciones normales están ocultos (v. capítulo 6). Al igual que sucede en otras enfermedades autoinmunitarias, la tiroiditis de Hashimoto tiene un importante componente genético. El incremento de la sensibilidad a esta patología se relaciona con polimorfismos en los genes asociados a la regulación inmunitaria, como el del *antígeno 4 asociado a linfocitos T citotóxicos (CTLA4)* o el de la *proteína tirosina fosfatasa 22 (PTPN22)*, que codifican ambas las respuestas de los linfocitos T reguladores. La sensibilidad a otras enfermedades autoinmunitarias, como la diabetes de tipo 1 (v. más adelante), también se asocia a polimorfismos en *CTLA4* y *PTPN22*.

La inducción de autoinmunidad tiroidea se acompaña de una eliminación progresiva de las células epiteliales tiroideas por apoptosis y sustitución del parénquima tiroideo por la infiltración de células mononucleares y fibrosis. Múltiples mecanismos inmunológicos pueden contribuir a la muerte de la célula tiroidea (fig. 24-10):

- *Muerte celular mediada por linfocitos T citotóxicos CD8+:* los linfocitos T citotóxicos CD8+ pueden destruir las células foliculares tiroideas.
- *Muerte celular mediada por citosina:* una activación excesiva de los linfocitos T condiciona la producción de citocinas inflamatorias T_H1 como interferón-γ en la glándula tiroidea con atracción y activación de macrófagos y daño en los folículos.
- Un mecanismo menos probable implica la unión a los anticuerpos antitiroideos (antitiroglobulina y antiperoxidasa tiroidea) seguida de citotoxicidad mediada por células dependientes de anticuerpo (v. capítulo 6).

MORFOLOGÍA

El tiroides presenta a menudo un aumento de tamaño difuso, aunque en algunos pacientes el aumento de tamaño puede estar más localizado. La cápsula está intacta y la separación entre la glándula y las estructuras adyacentes es nítida. Al corte la superficie es pálida, de color amarillo, firme y ligeramente nodular. Hay una infiltración extensa del parénquima por un **infiltrado inflamatorio mononuclear** con linfocitos pequeños, células plasmáticas y **centros germinales**

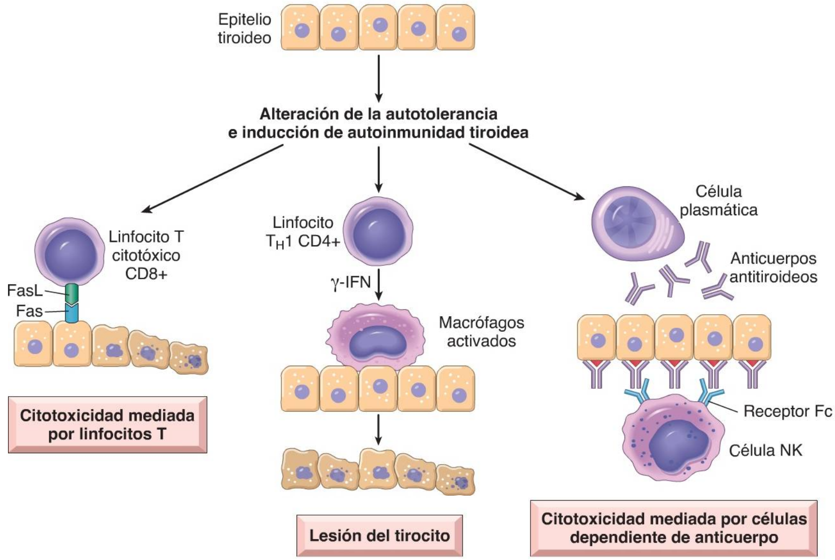


Figura 24-10 Patogenia de la tiroiditis de Hashimoto. La alteración de la tolerancia periférica a los autoantígenos tiroideos provoca una destrucción autoinmunitaria de las células tiroideas por linfocitos T citotóxicos infiltrantes, citocinas liberadas localmente o por citotoxicidad dependiente de anticuerpo.

bastante desarrollados (fig. 24-11). Los folículos tiroideos están atrofiados y tapizados en muchas zonas por células epiteliales que se distinguen por la presencia de citoplasma granular eosinófilo y denominadas **células de Hürthle.** Es una respuesta metaplásica del epitelio folicular cúbico bajo normal a la alteración presente. En muestras de biopsia con aguja fina la presencia de células de Hürthle y de una población linfocítica heterogénea es característica de la tiroiditis de Hashimoto. En la tiroiditis de Hashimoto «clásica» existe un aumento del tejido conjuntivo intersticial que puede ser abundante. A diferencia de la tiroiditis de Riedel (v. más adelante), la fibrosis no sobrepasa la cápsula de la glándula.

Evolución clínica. La tiroiditis de Hashimoto se manifiesta a menudo por un aumento de tamaño indoloro del tiroides, asociado por lo general a cierto grado de hipotiroidismo en mujeres de mediana edad. El aumento de tamaño de la glándula suele ser asimétrico y difuso, aunque en algunos pacientes suele estar tan localizado que hace sospechar una neoplasia. En el caso habitual, el hipotiroidismo aparece de modo gradual. Sin embargo, en algunos pacientes puede estar precedido por una tirotoxicosis transitoria causada por la rotura de los folículos tiroideos con liberación secundaria de hormonas tiroideas *(«hashitoxicosis»).* Durante esta fase está elevada la concentración de T_4 y T_3 libres, disminuida la de TSH y disminuye la captación de yodo radiactivo. Cuando el hipotiroidismo está establecido disminuye la concentración de T_4 y T_3 y se produce un incremento compensador de la TSH.

Las personas con tiroiditis de Hashimoto tienen más riesgo de otras enfermedades autoinmunitarias endocrinas (diabetes de tipo 1, suprarrenalitis autoinmunitaria) y no endocrinas (lupus eritematoso sistémico, miastenia grave y síndrome de Sjögren; v. capítulo 6). También están expuestos a mayor riesgo de desarrollo de linfomas B de zona marginal extraganglionar en la glándula tiroidea (v. capítulo 13). La relación entre la tiroiditis de Hashimoto y el cáncer epitelial tiroideo sigue siendo controvertida, pero algunos estudios morfológicos y moleculares indican una predisposición al carcinoma papilar.

Tiroiditis linfocítica subaguda (indolora)

La *tiroiditis linfocítica subaguda,* denominada también *tiroiditis indolora,* suele manifestarse por un hipertiroidismo leve, aumento de tamaño de la glándula con bocio o ambos. Aunque puede aparecer a cualquier edad, es más frecuente en adultos de mediana edad y en las mujeres. Puede haber un

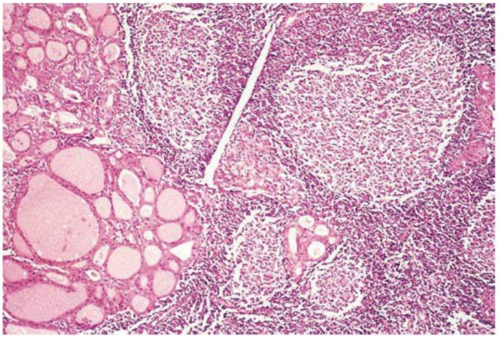


Figura 24-11 Tiroiditis de Hashimoto. El parénquima tiroideo contiene un infiltrado linfocítico denso con centros germinales. También se observan folículos tiroideos residuales tapizados por células de Hürthle muy eosinófilas.

trastorno similar a la tiroiditis indolora durante el puerperio hasta en el 5% de las mujeres *(tiroiditis posparto).* La tiroiditis indolora y posparto son variantes de la tiroiditis de Hashimoto porque la mayoría de los pacientes tienen anticuerpos circulantes antiperoxidasa tiroidea o un antecedente familiar de otros trastornos autoinmunitarios. Hasta un tercio de los pacientes pueden evolucionar a un hipotiroidismo establecido con el tiempo y la histología tiroidea es similar a la tiroiditis de Hashimoto (v. más adelante).

MORFOLOGÍA

El tiroides tiene un aspecto macroscópico normal, excepto un posible ligero aumento de tamaño simétrico. Los rasgos histológicos más específicos son la infiltración linfocítica con centros germinales hiperplásicos dentro del parénquima tiroideo y alteración y colapso irregular de los folículos tiroideos. A diferencia de la tiroiditis de Hashimoto establecida, la fibrosis y la metaplasia con células de Hürthle no son signos prominentes.

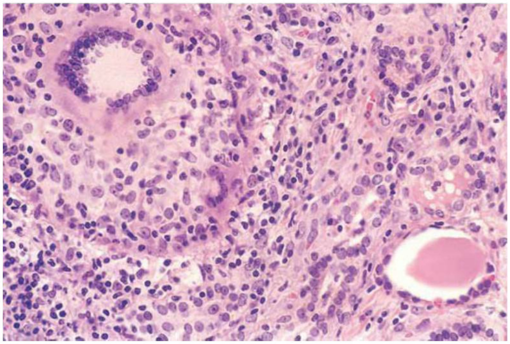


Figura 24-12 Tiroiditis granulomatosa. El parénquima tiroideo contiene un infiltrado inflamatorio crónico con una célula gigante multinucleada *(arriba a la izquierda)* y un folículo coloideo *(abajo a la derecha).*

Evolución clínica. Las personas con tiroiditis indolora pueden tener un bocio indoloro, hipertiroidismo manifiesto transitorio o ambos. Algunos pacientes pasan de un estado hipertiroideo a hipotiroideo antes de la recuperación. Como ya hemos comentado, hasta un tercio de las personas afectadas acaban presentando un hipotiroidismo evidente en un período de 10 años.

Tiroiditis granulomatosa

La *tiroiditis granulomatosa* (también denominada *tiroiditis de De Quervain*) es mucho menos frecuente que la tiroiditis de Hashimoto. Es más frecuente entre los 40 y los 50 años de edad y, lo mismo que otras formas de tiroiditis, afecta con bastante más frecuencia a las mujeres que a los hombres (4:1).

Patogenia. Se cree que la tiroiditis granulomatosa está desencadenada por una infección vírica. La mayoría de los pacientes tienen antecedente de infección respiratoria alta justo antes del inicio de la tiroiditis. Esta enfermedad tiene una incidencia estacional máxima en el verano, aunque se han producido brotes asociados a virus Coxsackie, parotiditis, sarampión, adenovirus y otras infecciones víricas. Aunque se desconoce la patogenia, es probable que esté causada por una infección vírica con exposición a un antígeno vírico o tiroideo liberado de modo secundario al daño en el tejido del anfitrión causado por el virus. Este antígeno estimula a los linfocitos T citotóxicos que a su vez dañan las células foliculares tiroideas. A diferencia de lo que sucede en la enfermedad tiroidea autoinmunitaria, la respuesta inmunitaria está iniciada por el virus y no se autoperpetúa, por lo que el proceso es limitado.

MORFOLOGÍA

La glándula puede tener un aumento de tamaño uni- o bilateral y es firme con una cápsula intacta. Puede estar adherida a las estructuras colindantes. Al corte las zonas afectadas son firmes y de color blanco-amarillento y se mantienen separadas de la sustancia tiroidea marrón normal más elástica. Los cambios histológicos son irregulares y dependen del estadio de la enfermedad. Al principio de la fase inflamatoria activa, folículos dispersos pueden estar alterados por completo y reemplazados por neutrófilos que forman microabscesos. Más adelante, los signos máscaracterísticos son los agregados de linfocitos, los macrófagos activados y las células plasmáticas asociados a los folículos tiroideos dañados y colapsados. Hay **células gigantes multinucleadas** englobando lagunas o fragmentos de coloide (fig. 24-12), de ahí la denominación **tiroiditis granulomatosa.** En fases más avanzadas de la enfermedad, un infiltrado inflamatorio con fibrosis puede reemplazar los focos de lesión. En ocasiones hay diferentes etapas histológicas en la misma glándula que indican ondas de destrucción durante un período de tiempo.

Evolución clínica. La tiroiditis granulomatosa es la causa más frecuente de *dolor tiroideo*. Existe un aumento de tamaño variable del tiroides. La inflamación tiroidea y el hipertiroidismo son transitorios y habitualmente remiten en 2-6 semanas incluso sin tratamiento. Casi todos los pacientes tienen una concentración sérica alta de T_4 y T_3 y baja de TSH durante esta fase. No obstante, a diferencia de los estados hipertiroideos como la enfermedad de Graves, la captación de yodo radiactivo es baja. Tras la recuperación, por lo general en 6-8 semanas, se recupera una función tiroidea normal.

Otra forma menos frecuente de tiroiditis es la *tiroiditis de Riedel,* trastorno infrecuente caracterizado por fibrosis extensa que afecta al tiroides y las estructuras cervicales contiguas. La presencia de una masa tiroidea dura y fija simula clínicamente un carcinoma de tiroides. Puede asociarse a fibrosis idiopática en otras partes del cuerpo, como el retroperitoneo, y parece ser otra manifestación de la enfermedad autoinmunitaria sistémica relacionada con IgG4, asociada a fibrosis e infiltración tisular por células plasmáticas productoras de IgG4 (v. capítulo 6).

CONCEPTOS CLAVE

Tiroiditis

- La tiroiditis de Hashimoto es la causa más frecuente de hipotiroidismo en regiones en las que las concentraciones de yodo en la dieta son suficientes.

- Se trata de una tiroiditis *autoinmunitaria* caracterizada por destrucción progresiva del parénquima tiroideo, alteración en las células de Hürthle e infiltrados mononucleares (linfoplasmocíticos), con centros germinales asociados o no a una fibrosis extensa.
- La tiroiditis linfocítica subaguda a menudo se produce después del embarazo *(tiroiditis posparto)*, es típicamente indolora y se caracteriza por inflamación linfocítica tiroidea. También es una variante de tiroiditis autoinmunitaria.
- La tiroiditis granulomatosa (de De Quervain) es una patología que remite de forma espontánea, probablemente secundaria a una infección vírica, caracterizada por dolor e inflamación granulomatosa en la glándula tiroidea.

Enfermedad de Graves

La enfermedad de Graves es la causa más frecuente de hipertiroidismo endógeno. Graves publicó en 1835 sus observaciones sobre una enfermedad caracterizada por «palpitaciones violentas y prolongadas en mujeres» asociadas a un aumento de tamaño de la glándula tiroidea. La enfermedad se caracteriza por la *tríada* clínica:

- *Hipertiroidismo* asociado a aumento de tamaño difuso de la glándula.
- *Oftalmopatía* infiltrante con exoftalmos secundario.
- *Dermopatía* infiltrante localizada denominada en ocasiones *mixedema pretibial*, presente en una minoría de pacientes.

La enfermedad de Graves tiene una incidencia máxima entre los 20 y los 40 años de edad. *Afecta a las mujeres hasta 10 veces más que a los hombres.* Este trastorno está presente en el 1,5-2% de las mujeres estadounidenses.

Patogenia. **La enfermedad de Graves es un trastorno autoinmunitario caracterizado por la producción de autoanticuerpos contra numerosas proteínas tiroideas, sobre todo contra el receptor de TSH.** Diversos anticuerpos que pueden estimular o bloquear el receptor de TSH son detectados en la circulación. El subtipo de anticuerpos más frecuente, conocido como *inmunoglobulina estimulante del tiroides* (TSI), se observa en alrededor del 90% de los pacientes con enfermedad de Graves. A diferencia de los anticuerpos reactivos ante tiroglobulina y peroxidasa tiroidea, la TSI casi nunca se observa en otras enfermedades autoinmunitarias tiroideas. La TSI se une al receptor de TSH y simula sus efectos, estimulando la adenil ciclasa e incrementando la liberación de hormonas tiroideas. Como se ha indicado, algunos pacientes también presentan *anticuerpos bloqueantes* del receptor de TSH en la circulación y, en una minoría de ellos, el proceso da lugar a hipotiroidismo.

La enfermedad de Graves (hipertiroidismo) y la tiroiditis de Hashimoto (hipotiroidismo) constituyen los dos extremos de los trastornos tiroideos autoinmunitarios y, de manera no sorprendente, comparten numerosas características de base. Por ejemplo, como en la tiroiditis de Hashimoto, los factores genéticos son importantes en la enfermedad de Graves. La tasa de concordancia en gemelos monocigóticos es del 30 al 40%, mientras que en los dicigóticos es de menos del 5%. Igual que la tiroiditis de Hashimoto, la propensión genética a la enfermedad de Graves está relacionada con polimorfismos en genes de la función inmunitaria, como *CTLA4* y *PTPN22*, y en el alelo HLA-DR3.

La autoinmunidad interviene también en la aparición de la *oftalmopatía infiltrante* característica de la enfermedad de Graves. En la oftalmopatía de Graves la protrusión del globo ocular (exoftalmos) se asocia a volumen aumentado del tejido conjuntivo retroorbitario y de los músculos extraoculares por varias razones: 1) infiltración pronunciada del espacio retroorbitario por células mononucleares con predominio de los linfocitos T; 2) inflamación con edema y tumefacción de los músculos extraoculares; 3) acumulación de componentes de la matriz extracelular, en concreto glucosaminoglucanos hidrófilos como ácido hialurónico y sulfato de condroitina, y 4) aumento del número de adipocitos (infiltración grasa). Estos cambios desplazan el globo ocular hacia delante y pueden interferir en la función de los músculos extraoculares. Estudios realizados en modelos animales indican que los fibroblastos de preadipocitos orbitarios, que expresan el receptor TSH, parecen estimular la reacción autoinmunitaria. Los linfocitos T colaboradores CD4+ activados secretan citocinas que estimulan la proliferación de fibroblastos y la síntesis de proteínas de la matriz extracelular (glucosaminoglucanos), dando lugar a una infiltración progresiva del espacio retroorbitario y oftalmopatía.

MORFOLOGÍA

El tiroides suele presentar un aumento de tamaño simétrico por **hipertrofia e hiperplasia difusas** de las células epiteliales foliculares (fig. 24-13*A*). Es relativamente frecuente un peso superior a los 80 g. Al corte, el parénquima tiene un aspecto carnoso blando similar al músculo. A nivel histológico las células foliculares epiteliales en los pacientes sin tratamiento son altas y están más concentradas de lo habitual. Esto provoca la formación de papilas pequeñas que se proyectan en la luz folicular e invaden el coloide, ocupando los folículos en ocasiones (fig. 24-13*B*). Dichas papilas carecen de un eje fibrovascular a diferencia de las observadas en el carcinoma papilar (v. más adelante). El coloide en el interior de la luz folicular es pálido, con bordes festoneados. Hay infiltrados linfoides, con predominio de los linfocitos T, menos linfocitos B y células plasmáticas maduras en todo el intersticio. Los centros germinales son numerosos.

El tratamiento preoperatorio altera la morfología del tiroides en la enfermedad de Graves. La administración de yodo provoca involución del epitelio y acumulación de coloide por bloqueo de la secreción de tiroglobulina. El tratamiento con propiltiouracilo, un antitiroideo, aumenta la hipertrofia e hiperplasia epitelial al estimular la secreción de TSH.

Los cambios en el tejido extratiroideo suelen corresponder a una hiperplasia linfoide, en especial hipertrofia del timo en los pacientes más jóvenes. Puede haber hipertrofia cardíaca y cambios isquémicos, sobre todo en pacientes con cardiopatía coronaria previa. En pacientes con oftalmopatía los tejidos orbitarios están edematosos por la presencia de mucopolisacáridos hidrófilos. Además, hay infiltración por linfocitos y fibrosis. Los músculos orbitarios están edematosos al principio, aunque pueden presentar fibrosis más adelante en el transcurso de la enfermedad. La dermopatía, cuando está presente, se caracteriza por engrosamiento de la dermis debido a acumulación de glucosaminoglucanos e infiltración de linfocitos.

Evolución clínica. Los hallazgos clínicos en la enfermedad de Graves comprenden cambios relacionados con la *tirotoxicosis*, así como cambios exclusivos de la enfermedad de Graves, *hiperplasia difusa del tiroides, oftalmopatía* y *dermopatía.* El

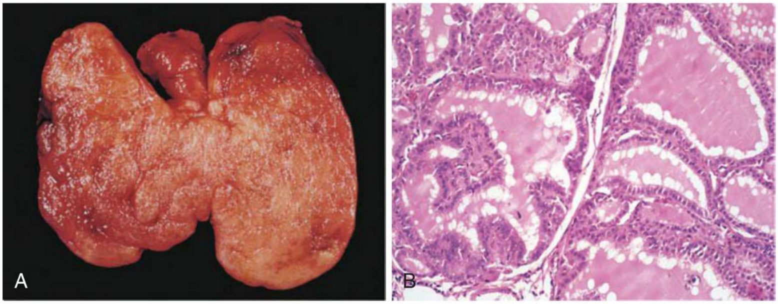


Figura 24-13 Enfermedad de Graves. **A.** Aumento de tamaño difuso simétrico de la glándula con parénquima enrojecido. Compárese con la microfotografía del bocio multinodular de la figura 24-15. **B.** Hiperplasia difusa del tiroides en la enfermedad de Graves. Los folículos están tapizados por epitelio cilíndrico alto. Las células epiteliales aumentadas de tamaño y apiñadas se proyectan en la luz de los folículos. Estas células reabsorben de modo activo en los centros de los folículos y dan el aspecto festoneado a los bordes del coloide. (**A,** reproducido con autorización a partir de Lloyd RV, et al. (eds): Atlas of Nontumor Pathology: Endocrine Diseases. Washington, DC, American Registry of Pathology, 2002.)

grado de tirotoxicosis es distinto en cada paciente y en ocasiones es menos aparente que otras manifestaciones de la enfermedad. Siempre hay un aumento de tamaño difuso del tiroides. Este *aumento de tamaño tiroideo* puede acompañarse de aumento del flujo sanguíneo en la glándula hiperactiva que a menudo produce un «soplo» audible. La *hiperactividad simpática* provoca una mirada característica con ojos muy abiertos y fijos y con retracción del párpado. La oftalmopatía de la enfermedad de Graves produce una protrusión anómala del globo ocular *(exoftalmos)*. Los músculos extraoculares suelen estar debilitados. El exoftalmos puede persistir o progresar a pesar de un tratamiento eficaz de la tirotoxicosis y en ocasiones origina lesión corneal. La dermopatía infiltrante o *mixedema pretibial* es más frecuente en la piel de la cara anterior de la pierna con engrosamiento escamoso y endurecimiento. La base de esta localización no está clara, y solo afecta a una minoría de pacientes. Algunas personas presentan de modo espontáneo hipofunción tiroidea. Estos pacientes tienen más riesgo de otras enfermedades autoinmunitarias, como lupus eritematoso sistémico, anemia perniciosa, diabetes de tipo 1 y enfermedad de Addison.

Los hallazgos de laboratorio en la enfermedad de Graves son una *concentración elevada de T_4 y T_3 libres* y *baja de TSH*. Debido a la estimulación presente de los folículos tiroideos por inmunoglobulinas estimulantes del tiroides la gammagrafía con radioyodo muestra una captación aumentada y difusa de yodo.

Como tratamiento se emplean β-bloqueantes que corrigen los síntomas relacionados con el aumento del tono β-adrenérgico (p. ej., taquicardia, palpitaciones, temblor, ansiedad) y fármacos para disminuir la síntesis de hormona tiroidea como tionamidas (p. ej., propiltiouracilo), ablación con radioyodo y tiroidectomía. La cirugía se emplea en la mayoría de los pacientes con bocios grandes, que comprimen las estructuras circundantes.

CONCEPTOS CLAVE

Enfermedad de Graves

- La enfermedad de Graves, la causa más común de hipertiroidismo endógeno, se caracteriza por la tríada de tirotoxicosis, oftalmopatía y dermopatía.
- Se trata de un trastorno autoinmunitario causado por activación de células epiteliales tiroideas por autoanticuerpos contra el receptor de TSH, que simulan la acción de la TSH *(inmunoglobulinas estimulantes del tiroides).*
- En la enfermedad de Graves, la glándula tiroidea se caracteriza por hipertrofia e hiperplasia difusas de los folículos e infiltrados linfoides. El depósito de glucosaminoglucanos y los infiltrados linfoides son responsables de la oftalmopatía y la dermopatía.
- Los hallazgos analíticos comprenden elevaciones de la T_3 y la T_4 libres séricas y disminución de la TSH sérica.

Bocios difuso y multinodular

El aumento de tamaño del tiroides, o *bocio*, está causado por un deterioro de la síntesis de hormona tiroidea resultante con más frecuencia por deficiencia dietética de yodo. El deterioro de la síntesis de hormona tiroidea provoca un aumento compensador de la concentración sérica de TSH, que a su vez causa hipertrofia e hiperplasia de las células foliculares tiroideas y, en última instancia, aumento de tamaño macroscópico de la glándula tiroidea. El aumento compensador de la masa funcional de la glándula corrige la deficiencia hormonal y garantiza un estado metabólico *eutiroideo* en la mayoría de las personas. Si el trastorno inherente es grave (p. ej., defecto congénito de la biosíntesis o deficiencia endémica de yodo; v. más adelante), las respuestas compensadoras pueden ser inadecuadas y aparece un *hipotiroidismo con bocio.* El aumento de tamaño del tiroides es proporcional al grado y a la duración de la deficiencia de hormona tiroidea. El bocio puede ser de dos tipos: *no tóxico difuso* y *multinodular.*

Bocio no tóxico difuso (simple)

En el bocio no tóxico difuso (simple) aumenta de tamaño toda la glándula sin formación de nódulos. Se emplea el término *bocio coloideo* porque los folículos aumentados de tamaño contienen coloide. Este trastorno puede ser endémico o esporádico.

- El *bocio endémico* se encuentra en zonas geográficas en las que el terreno, el agua y los alimentos tienen baja concen-

tración de yodo. El término endémico se utiliza cuando más del 10% de la población de una zona determinada tiene bocio. Es más frecuente en zonas montañosas como los Andes y el Himalaya, en las que la deficiencia de yodo está muy extendida. La ausencia de yodo disminuye la síntesis de hormona tiroidea y provoca un aumento compensador de la TSH con hipertrofia e hiperplasia de las células foliculares y aumento de tamaño con bocio. Al aumentar el aporte complementario de yodo, la frecuencia y la magnitud del bocio endémico han disminuido mucho, aunque 200 millones siguen en riesgo de deficiencia intensa de yodo en todo el mundo.

Las diferencias en la prevalencia de bocio endémico en regiones con un grado similar de deficiencia de yodo indican la existencia de otros factores causales, como sustancias en la dieta, denominados *bociógenos*. El consumo de sustancias que interfieren en la síntesis de hormona tiroidea, como las verduras de la familia *Brassicaceae* (crucíferas; p. ej., col, coliflor, col de Bruselas, nabos y mandioca), es bociógeno. Las poblaciones nativas que subsisten con raíz de mandioca tienen un riesgo más alto. La mandioca contiene un tiocianato que inhibe el transporte de yodo dentro del tiroides y empeora cualquier posible deficiencia de yodo concurrente.

- El *bocio esporádico* es menos frecuente que el endémico. Tiene una sorprendente predilección por la mujer y una incidencia máxima en la pubertad o al inicio de la edad adulta. Puede tener distintas causas, como el consumo de sustancias que interfieren en la síntesis de hormona tiroidea. En otros pacientes, el bocio puede estar causado por defectos enzimáticos hereditarios que interfieren en la síntesis de hormona tiroidea con transmisión autosómica recesiva (bocio dishormonógeno; v. más adelante). No obstante, en la mayoría de los pacientes se desconoce la causa del bocio esporádico.

MORFOLOGÍA

En la evolución del bocio no tóxico difuso hay dos fases: **fase hiperplásica** y **fase de involución coloidea.** En la fase hiperplásica existe un aumento de tamaño difuso y simétrico de la glándula, aunque ligero ya que no suele sobrepasar un peso de 100 a 150 g. Los folículos están tapizados con células cilíndricas apiñadas que pueden apilarse y formar proyecciones similares a las de la enfermedad de Graves. La acumulación no es uniforme en toda la glándula y algunos folículos están muy distendidos, mientras que otros son pequeños. Si después aumenta el yodo en la dieta o disminuye la demanda de hormona tiroidea, el epitelio folicular estimulado involuciona y origina una glándula aumentada de tamaño con abundante coloide **(bocio coloideo).** En esta circunstancia, la superficie de la glándula al corte suele ser marrón, vítrea y translúcida. A nivel histológico el epitelio folicular es plano y cúbico con abundante coloide durante los períodos de involución.

Evolución clínica. La inmensa mayoría de las personas con bocio simple mantienen un estado eutiroideo. Por tanto, las manifestaciones clínicas están relacionadas principalmente con los *efectos de masa* por aumento de tamaño de la glándula tiroides (fig. 24-14). Aunque la concentración sérica de T_4 y T_3 es normal, la de TSH suele estar elevada o en el rango superior de lo normal como cabe esperar en una persona eutiroidea. En la infancia, el bocio dishormonógeno causado por un defecto biosintético congénito puede producir cretinismo.

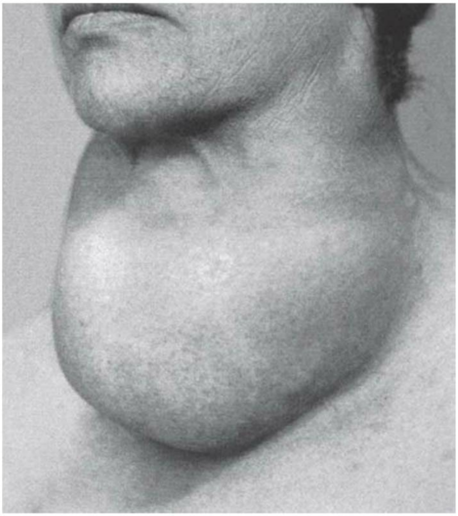


Figura 24-14 Mujer de 52 años con un bocio coloideo enorme que provocaba síntomas compresivos. (Reproducido con autorización a partir de Lloyd RV, et al. (eds): Atlas of Nontumor Pathology: Endocrine Diseases. Washington, DC, American Registry of Pathology, 2002.)

Bocio multinodular

Con el tiempo se combinan los episodios repetitivos de hiperplasia e involución para producir un aumento de tamaño irregular del tiroides denominado *bocio multinodular.* Casi todos los bocios simples de larga evolución se convierten en bocios multinodulares. **El bocio multinodular produce el aumento de tamaño más extremo del tiroides y se confunde con una neoplasia con más frecuencia que cualquier otro trastorno tiroideo.** También se describen formas esporádicas y endémicas porque se originan sobre un bocio simple, con la misma proporción mujer/hombre y probablemente el mismo origen, aunque afecta a personas más mayores como complicación tardía.

Se cree que el bocio multinodular aparece por las diferencias en las respuestas de las células foliculares a estímulos externos como las hormonas tróficas. Si algunas células de un folículo tienen una ventaja de crecimiento, quizá por anomalías genéticas intrínsecas similares a las que causan los adenomas, pueden originar clones de células proliferantes. Esto puede dar lugar a un nódulo cuyo crecimiento continuo es autónomo sin estímulo externo. En consonancia con este concepto, en el mismo bocio multinodular coexisten nódulos policlonales y monoclonales, y es probable que los monoclonales hayan surgido por la adquisición de una anomalía genética que favorece el crecimiento. No es sorprendente la identificación en un subgrupo de nódulos tiroideos autónomos de mutaciones de mutaciones activadoras que afectan a las proteínas de la vía de señalización de TSH (las mutaciones de la vía de transmisión de señales de TSH y sus implicaciones se exponen en el apartado «Adenomas»). La hiperplasia folicular irregular, la generación de nuevos folículos y la acumulación de coloide producen sobrecarga física con rotura de los folículos y de los vasos seguida de hemorragia, fibrosis y en ocasiones calcificación. La fibrosis forma nódulos que pueden acentuarse por el entramado estromal previo de la glándula.

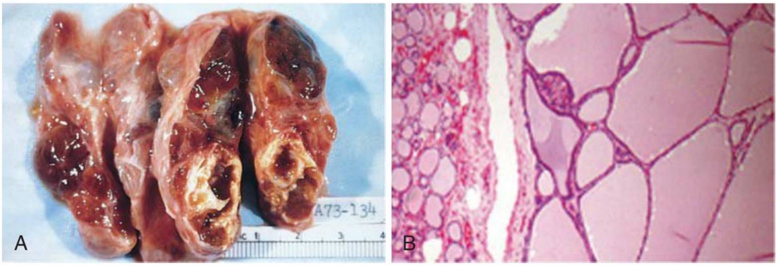


Figura 24-15 Bocio multinodular. **A.** Morfología macroscópica que muestra una glándula con nódulos dispersos, zonas de fibrosis y cambios quísticos. **B.** Microfotografía de un nódulo hiperplásico con compresión del parénquima tiroideo residual en la periferia. Obsérvese la ausencia de una cápsula prominente, un rasgo distintivo respecto a las neoplasias foliculares. (**B,** por cortesía del Dr. William Westra, Department of Pathology, Johns Hopkins University, Baltimore, Md.)

MORFOLOGÍA

En el bocio multinodular la glándula está aumentada de tamaño, multilobulada y asimétrica, con un peso superior incluso a los 2.000 g. El tipo de aumento de tamaño es imprevisible y puede afectar más a un lóbulo que al otro con compresión lateral de las estructuras de la línea media, como la tráquea y el esófago. En otros pacientes, el bocio crece por detrás del esternón y de las clavículas, lo que se denomina **bocio intratorácico** o **bocio bajo.** En algunas ocasiones la mayor parte del bocio se localiza por detrás de la tráquea y del esófago, mientras que en otras predomina un nódulo y simula un nódulo solitario. Al corte se aprecian nódulos irregulares con un volumen variable de coloide gelatinoso marrón (fig. 24-15*A*). Las lesiones antiguas tienen zonas de hemorragia, fibrosis, calcificación y cambios quísticos. Al microscopio se observan folículos con abundante coloide tapizados por epitelio aplanado inactivo y zonas de **hiperplasia folicular** acompañadas de cambios degenerativos relacionados con el estrés físico. En contraste con las neoplasias foliculares existe una cápsula prominente entre los nódulos hiperplásicos y no hay parénquima tiroideo residual comprimido (fig. 24-15*B*).

Evolución clínica. Los signos clínicos predominantes del bocio multinodular son los causados por los *efectos de masa.* Además del efecto estético obvio, el bocio puede causar obstrucción de la vía respiratoria, disfagia y compresión de los vasos grandes en el cuello y región superior del tórax *(síndrome de la vena cava superior).* La mayoría de los pacientes son eutiroideos o tienen un hipertiroidismo subclínico (identificado solo por una concentración baja de TSH), aunque en una minoría considerable puede aparecer un nódulo autónomo en un bocio de larga evolución y producir hipertiroidismo *(bocio multinodular tóxico).* Este trastorno, denominado *síndrome de Plummer,* no se asocia a oftalmopatía infiltrante ni a dermopatía de la enfermedad de Graves. Se calcula que estos nódulos autónomos con repercusión clínica aparecen en el 10% de los bocios multinodulares durante un período de 10 años. La incidencia de cáncer en el bocio multinodular de larga evolución es baja (< 5%), pero no nula, y hay que estar alerta cuando el bocio experimenta cambios bruscos de tamaño o aparecen síntomas (p. ej., ronquera). Los nódulos dominantes en un bocio multinodular pueden presentarse como un «nódulo tiroideo solitario», simulando una neoplasia tiroidea. Una gammagrafía con radioyodo muestra una captación irregular de yodo (incluyendo un nódulo autónomo «caliente» ocasional) compatible con la afectación difusa del parénquima y una mezcla de nódulos hiperplásicos y en involución. La punción con aguja fina es útil y a menudo, aunque no siempre, permite distinguir la hiperplasia folicular de una neoplasia tiroidea (v. más adelante).

Neoplasias del tiroides

El nódulo tiroideo solitario es una tumefacción delimitada palpable dentro de una glándula tiroidea normal. La incidencia de nódulos solitarios palpables en la población adulta estadounidense oscila entre el 1 y el 10% aunque es bastante más alta en regiones con bocio endémico. Los nódulos solitarios son cuatro veces más frecuentes en la mujer que en el hombre. La incidencia de nódulos tiroideos aumenta con la edad.

Desde la perspectiva clínica, la posibilidad de una neoplasia maligna es una preocupación seria en las personas con nódulos tiroideos. Por fortuna, la inmensa mayoría de los nódulos tiroideos solitarios corresponden a lesiones no neoplásicas localizadas (p. ej., nódulo dominante en un bocio multinodular, quiste simple o foco de tiroiditis) o a neoplasias benignas como un adenoma folicular. De hecho, *la proporción neoplasia benigna/maligna es de casi 10:1.* Aunque menos del 1% de los nódulos tiroideos solitarios son malignos, esto supone 15.000 nuevos casos de carcinoma tiroideo al año en EE. UU. Por fortuna, la mayoría de estos cánceres son poco agresivos; más del 90% de los pacientes siguen vivos 20 años después del diagnóstico.

Varios criterios clínicos aportan información sobre la naturaleza de un nódulo tiroideo determinado:

- En general, los *nódulos solitarios* tienen más probabilidad de ser neoplásicos que los nódulos múltiples.
- Los *nódulos en pacientes jóvenes* tienen más probabilidad de ser neoplásicos que en pacientes mayores.
- Los *nódulos en el hombre* tienen más probabilidad de ser neoplásicos que en la mujer.
- El antecedente de *radioterapia* en la región de la cabeza y el cuello aumenta el riesgo de incidencia de cáncer de tiroides.
- Los nódulos funcionantes que captan yodo radiactivo en los estudios de imagen *(nódulos calientes)* tienen bastante más probabilidad de ser benignos que malignos.

Estas tendencias y estadísticas generales tienen escasa relevancia en la evaluación de un paciente al que el reconocimiento inmediato de una neoplasia maligna puede salvarle la vida.

En última instancia, la evaluación morfológica de un nódulo tiroideo mediante punción-aspiración con aguja fina y resección quirúrgica es la que aporta información concluyente sobre su naturaleza. En las secciones siguientes exponemos las principales neoplasias tiroideas como los distintos tipos de adenomas y de carcinomas.

Adenomas

Los adenomas del tiroides suelen ser masas solitarias bien delimitadas derivadas del epitelio folicular por lo que se denominan *adenomas foliculares.* Desde la perspectiva clínica puede ser difícil distinguir los adenomas foliculares de los nódulos dominantes de hiperplasia folicular o de los menos frecuentes carcinomas foliculares. En general, los adenomas foliculares *no* son precursores del carcinoma. Sin embargo, algunas alteraciones genéticas compartidas sustentan la posibilidad de que al menos un subgrupo de carcinomas foliculares se origine sobre adenomas previos (v. más adelante). Aunque una amplia mayoría de los adenomas no son funcionantes, un pequeño subgrupo produce hormonas tiroideas y causa una tirotoxicosis con repercusión clínica. La producción hormonal en los adenomas funcionantes («adenomas tóxicos») es independiente de la estimulación de la TSH.

Patogenia. **En los adenomas tóxicos y en el bocio multinodular tóxico se detectan mutaciones somáticas de la *vía de señalización del receptor de TSH.*** Las mutaciones que potencian la función en uno de los dos componentes de este sistema de señalización –con más frecuencia, el gen que codifica el receptor de TSH (TSHR) o la subunidad α de G_s (*GNAS)*– permiten a la célula folicular secretar hormona tiroidea con independencia de la estimulación por TSH («autonomía tiroidea»). Esto produce síntomas de hipertiroidismo y un nódulo «caliente» funcional en la gammagrafía. En general puede haber mutaciones en la vía de señalización del receptor TSH en poco más de la mitad de los nódulos tiroideos tóxicos. Resulta interesante que las mutaciones *TSHR* y *GNAS* sean infrecuentes en los carcinomas foliculares, lo que indica que los adenomas tóxicos y el bocio multinodular tóxico no son precursores de cáncer.

Una minoría (< 20%) de los adenomas foliculares *no funcionantes* tienen mutaciones de *RAS* o *PIK3CA,* que codifican una subunidad de la PI-3 cinasa, o son portadores de fusión génica *PAX8-PPARG,* alteraciones genéticas compartidas con los carcinomas foliculares. Estos casos se estudian en detalle en el apartado «Carcinomas» (v. más adelante).

MORFOLOGÍA

El adenoma tiroideo típico es una lesión encapsulada, esférica y sólida delimitada del resto del parénquima tiroideo por una cápsula intacta bien definida (fig. 24-16*A*). **Estas características son importantes para establecer la distinción con respecto al bocio multinodular,** que contiene numerosos nódulos, incluso en pacientes que presentan un nódulo solitario dominante. El tamaño medio de los adenomas foliculares es 3 cm, aunque algunos son mucho más grandes (≥ 10 cm de diámetro). En las piezas recién extirpadas el adenoma sobresale de la superficie de corte y comprime el tiroides adyacente. El color oscila entre gris-blanco y rojo-marrón según la celularidad y su contenido en coloide. En los adenomas foliculares, sobre todo en los más grandes, son frecuentes las zonas de hemorragia, fibrosis, calcificación y cambios quísticos similares a las observadas en el bocio multinodular.

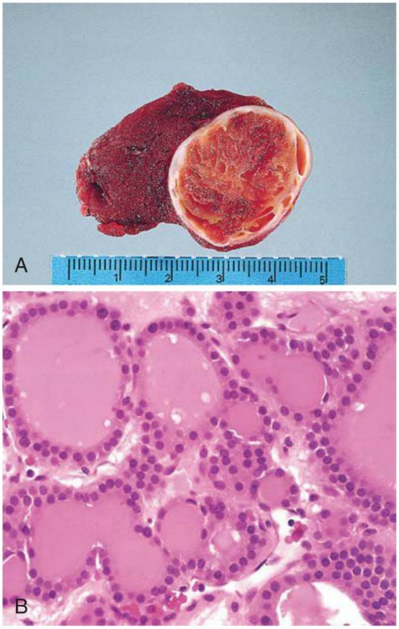


Figura 24-16 Adenoma folicular del tiroides. **A.** Nódulo solitario bien delimitado. **B.** La microfotografía muestra folículos bien diferenciados que se asemejan al parénquima tiroideo normal.

En el plano microscópico a menudo las células forman folículos con aspecto uniforme que contienen coloide (fig. 24-16*B*). El patrón de crecimiento folicular suele ser bastante distinto del tiroides sano adyacente. Las células neoplásicas muestran poca variación en el tamaño, la forma y la morfología nuclear, y las formas mitóticas son infrecuentes. En ocasiones las células neoplásicas tienen un citoplasma granular eosinófilo (*cambio oxífilo* o *de célula de Hürthle*) (fig. 24-17). La característica de todos los adenomas foliculares es la presencia de una cápsula bien formada e intacta alrededor del tumor. **Por esta razón es esencial una cuidadosa evaluación de la integridad de la cápsula para distinguir el adenoma folicular del carcinoma folicular,** que presenta invasión capsular y/o vascular (v. más adelante). La actividad mitótica extensa, la necrosis o la celularidad abundante justifican una evaluación minuciosa de la cápsula para descartar un carcinoma folicular y de las características nucleares para descartar una variante folicular de un carcinoma papilar (v. más adelante).

Características clínicas. Muchos adenomas foliculares se manifiestan como masas indoloras unilaterales que se descubren a menudo durante una exploración física convencional. Las masas más grandes pueden producir síntomas locales, como dificultad al tragar. Los adenomas no funcionantes captan menos yodo radiactivo que el parénquima tiroideo normal. Por tanto, en la gammagrafía tiroidea los adenomas no funcionantes aparecen como nódulos *fríos* en comparación con el tejido tiroideo adyacente. Sin embargo, hasta el 10% de los nódulos fríos son malignos. Otras técnicas usadas para

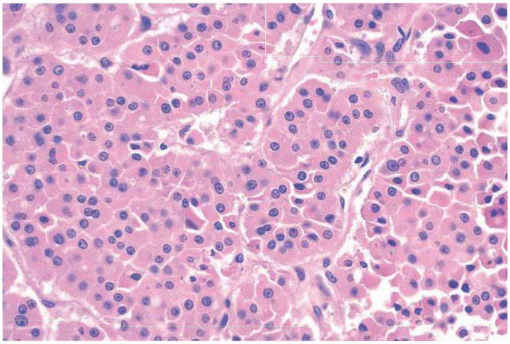


Figura 24-17 Adenoma de célula de Hürthle (oxífila). Imagen con más aumento que muestra que el tumor está formado por células con abundante citoplasma eosinófilo y núcleos pequeños regulares. (Por cortesía de la Dra. Mary Sunday, Duke University, Durham, N.C.)

evaluar la sospecha de adenomas son la ecografía y la punción-aspiración con aguja fina. **Debido a la necesidad de evaluar la integridad capsular, el diagnóstico definitivo de los adenomas solo es posible tras un análisis histológico minucioso de la pieza extirpada.** Por este motivo los adenomas sospechosos se extirpan mediante cirugía para descartar cáncer. Los adenomas foliculares tienen un pronóstico excelente sin recidivas ni metástasis.

Carcinomas

Los carcinomas del tiroides son relativamente infrecuentes en EE. UU., ya que representan alrededor del 1,5% de todos los cánceres. Hay un predominio femenino en pacientes que presentan carcinoma tiroideo al principio o a la mitad de la vida adulta. Por el contrario, cuando el cáncer aparece en la infancia o en una etapa avanzada de la vida la proporción hombre:mujer está igualada.

Los subtipos principales de carcinoma tiroideo y sus frecuencias relativas son:

- Carcinoma papilar (> 85% de los casos).
- Carcinoma folicular (5-15% de los casos).
- Carcinoma anaplásico (indiferenciado) (< 5% de los casos).
- Carcinoma medular (5% de los casos).

La mayoría de los carcinomas tiroideos (excepto los carcinomas medulares) derivan del epitelio folicular tiroideo y la gran mayoría están bien diferenciados. Describimos por separado estos subtipos debido a las características peculiares clínicas, moleculares y biológicas de cada variante de carcinoma tiroideo. Comenzamos con una explicación de la patogenia molecular de todos los cánceres tiroideos.

Patogenia

Factores genéticos. Fenómenos genéticos específicos participan en la patogenia de las cuatro variantes histológicas principales del cáncer tiroideo. Los carcinomas medulares no se originan en el epitelio folicular. **Las alteraciones genéticas en los tres tipos de cáncer originados en la célula folicular se encuentran en las vías de transmisión de señales del receptor del factor de crecimiento** (fig. 24-18). Se recordará que en las células normales estas vías se activan de modo transitorio por la unión de ligandos solubles del factor de crecimiento al dominio extracelular del receptor tirosina cinasa con autofosforilación del dominio citoplásmico del receptor. Ello, a su vez, desencadena una serie de acontecimientos que culminan en la activación de RAS y de dos brazos de señalización distales, que afectan a la MAP cinasa (MAPK) y a la PI3 cinasa (PI3K). En los carcinomas tiroideos, igual que en muchos cánceres (v. capítulo 7), las mutaciones que potencian la función en componentes de estas vías ocasionan una activación constitutiva, responsable de una proliferación celular excesiva y del aumento de la supervivencia celular.

Carcinomas papilares. La mayoría de los carcinomas papilares presentan mutaciones con ganancia de función que afectan a genes que codifican las tirosina cinasas receptoras RET o NTRK1, o en la serina/treonina cinasa BRAF, que, como se recordará, se sitúa en la vía de la MAPK (v. fig. 24-18).

- El gen *RET* está localizado en el cromosoma 10q11 y el receptor tirosina cinasa que codifica no se expresa normalmente en las células foliculares tiroideas. En los cánceres papilares una inversión paracéntrica del cromosoma 10 o una translocación recíproca entre los cromosomas 10 y 17 sitúa al dominio tirosina cinasa del *RET* bajo el control transcripcional de genes expresados de modo constitutivo en el epitelio tiroideo. Los nuevos genes de fusión así formados se denominan *RET/PTC* (del inglés *papillary thyroid carcinoma,* «RET/carcinoma papilar de tiroides») y están presentes en alrededor del 20 al 40% de los cánceres papilares tiroideos. Hay más de 15 parejas de fusión de *RET* y dos –designadas como *PTC1* y *PTC2*– son las más frecuen-

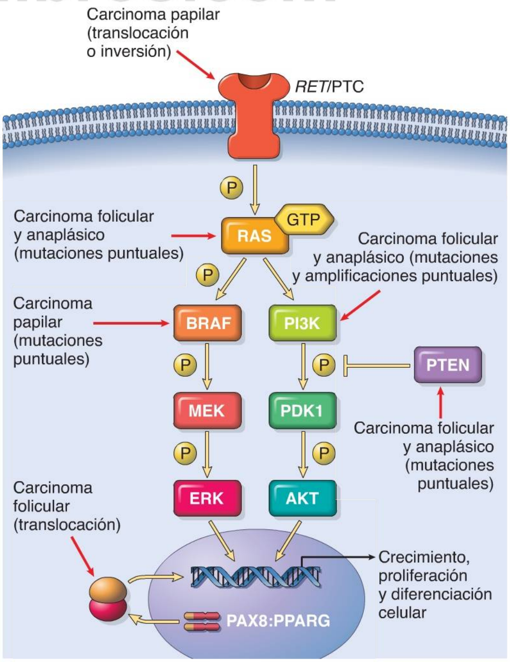


Figura 24-18 Alteraciones genéticas en las neoplasias malignas foliculares de la glándula tiroides.

tes en los cánceres papilares esporádicos. La frecuencia de reordenamientos *RET/PTC1* es significativamente mayor en los cánceres papilares originados tras radioterapia. Los reordenamientos *RET/PTC* producen genes que codifican proteínas de fusión con actividad tirosina cinasa intrínseca. De modo similar, las inversiones o translocaciones paracéntricas de *NTRK1* en el cromosoma 1q21 están presentes en el 5 al 10% de los cánceres papilares tiroideos. Estos procesos genéticos también generan proteínas de fusión NTRK1 activas.
- *BRAF* codifica un componente de transmisión de señales intermedio en la vía de la MAP cinasa. Entre un tercio y la mitad de los carcinomas papilares tiroideos portan una mutación que potencia la función en el gen *BRAF*, con más frecuencia un cambio valina por glutamato en el codón 600 ($BRAF^{V600E}$). La presencia de mutaciones *BRAF* en los carcinomas papilares se correlaciona con factores pronósticos adversos, como la enfermedad metastásica y la extensión extratiroidea. Como se ha indicado en otros capítulos, se encuentra una mutación de BRAF similar en otros cánceres, como los melanomas, la tricoleucemia y un tipo de cánceres de colon, lo que indica que diversos tumores pueden compartir una misma vía hacia la malignización.

Como los reordenamientos cromosómicos de los genes *RET* o *NTRK1* y las mutaciones de *BRAF* tienen efectos redundantes en la señalización de la MAP cinasa, no sorprende que suelan ser (aunque no siempre) procesos mutuamente excluyentes. Las variantes histológicas del carcinoma papilar tienen algunas características peculiares frente a la frecuencia o la naturaleza de la mutación *BRAF* (v. más adelante). De mayor interés es que los reordenamientos *RET/PTC* y las mutaciones puntuales *BRAF* no están presentes en los adenomas foliculares ni en los carcinomas.

Carcinomas foliculares. **A diferencia de los carcinomas papilares, los foliculares se asocian a mutaciones adquiridas que activan el RAS o el brazo PI-3K/AKT de la vía de señalización de la tirosina cinasa receptora.** En la figura 24-18 se hace evidente que cabe prever que las mutaciones activadas en RAS estimulen las vías de señalización de MAPK y PI3K. No se conoce la razón por la que las mutaciones RAS producen neoplasias foliculares en vez de papilares, lo que pone de manifiesto la falta de perspectiva en cuanto a los matices de la señalización intracelular. Aproximadamente entre un tercio y la mitad de los carcinomas foliculares tiroideos portan mutaciones puntuales de ganancia de función en *RAS* o *PIK3CA* (el gen que codifica la PI-3 cinasa), amplificaciones de *PIK3CA* y mutaciones con pérdida de función de *PTEN,* gen supresor tumoral y regulador negativo de esta vía (v. fig. 24-18). Estas alteraciones genéticas son casi siempre mutuamente excluyentes en los carcinomas foliculares en línea con su equivalencia funcional. El aumento progresivo de prevalencia de mutaciones *RAS* y *PIK3CA* desde los adenomas foliculares benignos a los carcinomas foliculares y a los carcinomas anaplásicos (v. más adelante) indica que estos tumores originados en la célula folicular comparten la histogenia y la evolución molecular.

Se ha identificado una translocación exclusiva (2;3)(q13;p25) en un tercio a la mitad de los carcinomas foliculares. Esta translocación crea un gen de fusión formado por porciones de *PAX8*, un gen de homeosecuencia pareado importante en el desarrollo del tiroides y el gen del receptor activado por el proliferante del peroxisoma *(PPARG)* cuyo producto génico es un receptor hormonal nuclear implicado en la diferenciación final de las células. Menos del 10% de los adenomas foliculares portan genes de fusión *PAX8-PPARG,* que no se han detectado en otras neoplasias tiroideas.

Carcinomas anaplásicos (indiferenciados). Estos tumores muy agresivos y mortales pueden surgir de modo espontáneo o, con más frecuencia, ser una «desdiferenciación» de un carcinoma folicular o papilar bien diferenciado. Las alteraciones moleculares presentes en los carcinomas anaplásicos son las observadas en carcinomas bien diferenciados (p. ej., mutaciones *RAS* o *PIK3CA*). Otros «cambios» genéticos, como la inactivación de *TP53* o las mutaciones que activan la β-catenina, están limitados a los carcinomas anaplásicos y también pueden contribuir con su conducta agresiva.

Carcinomas medulares de tiroides. Los carcinomas medulares tiroideos familiares aparecen en la neoplasia endocrina múltiple de tipo 2 (MEN-2; v. más adelante) y se asocian a mutaciones en la línea germinal en el protooncogén *RET* con activación constitutiva del receptor. Las mutaciones *RET* están presentes también en casi la mitad de los cánceres medulares tiroideos no familiares (esporádicos). Los reordenamientos cromosómicos que afectan a *RET,* igual que las translocaciones *RET/PTC* observadas en los cánceres papilares, no están presentes en los carcinomas medulares.

Factores ambientales. El principal factor de riesgo de predisposición al cáncer de tiroides es la exposición a la *radiación ionizante,* sobre todo durante las dos primeras décadas de la vida. Así, se observó un aumento notable de la incidencia de carcinomas papilares en los niños expuestos a la radiación ionizante tras el desastre nuclear de Chernóbil en 1986. La *deficiencia de yodo en la dieta* (y, por extensión, una asociación con el bocio) está ligada a un aumento de la frecuencia de carcinomas foliculares.

Carcinoma papilar

Los carcinomas papilares son los más frecuentes del tiroides, ya que suponen el 85% de todos los cánceres tiroideos primarios en EE. UU. Aparecen a cualquier edad, aunque con más frecuencia entre los 25 y los 50 años. Representan la mayoría de los carcinomas tiroideos relacionados con exposición previa a la radiación ionizante. El diagnóstico de carcinoma papilar ha aumentado mucho en los últimos 30 años debido en parte a la identificación de variantes foliculares (v. más adelante) que antes recibían una clasificación errónea.

MORFOLOGÍA

Los carcinomas papilares son lesiones solitarias o múltiples. Algunos están bien circunscritos e incluso encapsulados y otros infiltran el parénquima adyacente con bordes poco delimitados. Los tumores pueden contener zonas de fibrosis y calcificación y a menudo son quísticas. La superficie de corte muestra a veces focos papilares que facilitan el diagnóstico. Las características histológicas de las neoplasias papilares son (fig. 24-19):

- Los carcinomas papilares pueden tener **papilas** ramificadas con un tallo fibrovascular cubierto por una o varias capas de células epiteliales cúbicas. En la mayoría de los cánceres el epitelio que cubre las papilas está formado por células cúbicas ordenadas, uniformes y bien diferenciadas, aunque en el otro extremo hay cánceres con un epitelio anaplásico con bastante variación en la morfología celular y nuclear. Cuando están presentes, las papilas del carcinoma anaplásico difieren de las observadas en zonas de

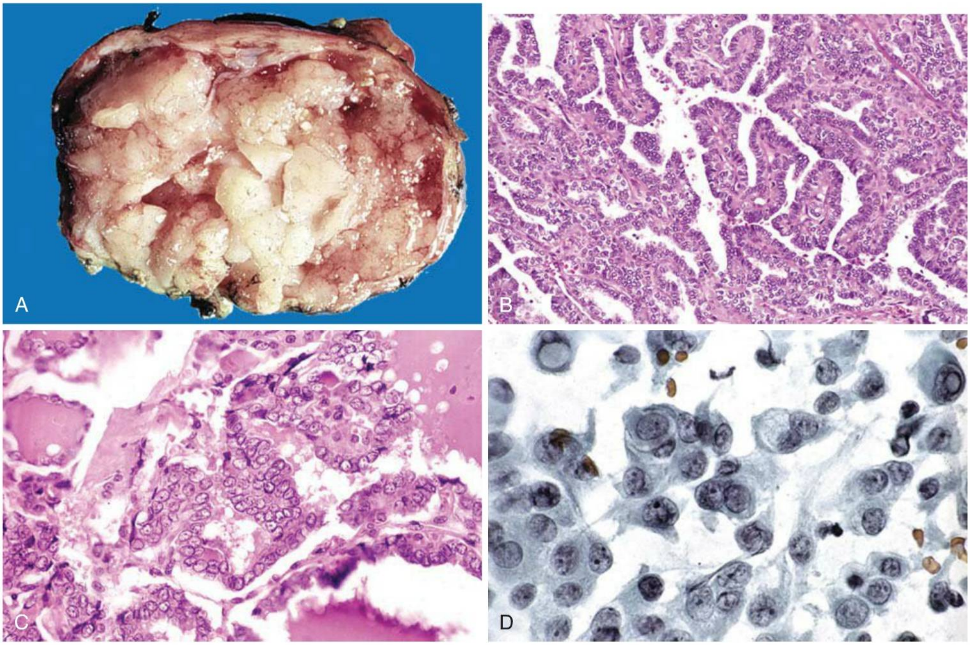


Figura 24-19 Carcinoma papilar de tiroides. **A.** Aspecto macroscópico de un carcinoma papilar con estructuras papilares distinguibles a la vista. **B.** Este ejemplo concreto contiene papilas bien formadas. **C.** Células, a mayor aumento, con núcleos de aspecto vacío característicos denominados en ocasiones núcleos con «ojo de la huérfana Annie». **D.** Células obtenidas mediante punción-aspiración con aguja fina de un carcinoma papilar. En algunas de las células aspiradas se observan inclusiones intranucleares características.

hiperplasia porque son más complejas y tienen un eje fibrovascular más denso.

- Los núcleos de las células del carcinoma papilar tienen cromatina dispersa que produce un aspecto **óptico claro** o **vacío** responsable de la denominación de **vidrio esmerilado** o **núcleos con «ojo de la huérfana Annie».** Además, las invaginaciones del citoplasma pueden aparecer como inclusiones intranucleares («seudoinclusiones») o surcos intranucleares. **El diagnóstico de carcinoma papilar se puede basar en estas características nucleares,** incluso en ausencia de una arquitectura papilar.
- A menudo hay estructuras con calcificación concéntrica denominadas **cuerpos de psamoma,** por lo general en el eje de las papilas. Estas estructuras no están presentes casi nunca en los carcinomas foliculares y medulares, por lo que su presencia en el material de aspiración con aguja fina es un signo fiable de carcinoma papilar.
- Son frecuentes los focos de invasión linfática por el tumor, aunque la invasión de los vasos sanguíneos es relativamente infrecuente, sobre todo en las lesiones pequeñas. Hasta la mitad de los pacientes presentan metástasis en los ganglios linfáticos cervicales adyacentes.

Hay más de una docena de variantes histológicas del carcinoma papilar que pueden simular otras lesiones del tiroides y tienen implicaciones pronósticas específicas, pero su exposición supera el alcance de este libro. La variante más frecuente y la que más errores diagnósticos provoca es la **variante folicular** que presenta los núcleos característicos del carcinoma papilar, pero tiene una arquitectura casi completamente folicular. La variante folicular del carcinoma papilar puede estar encapsulada o estar mal circunscrita y ser infiltrante. La variante folicular encapsulada de dicho carcinoma tiene un pronóstico, en general, favorable, mientras que las lesiones mal circunscritas e infiltrantes deben tratarse más agresivamente. Las alteraciones genéticas en la variante folicular, sobre todo los tumores encapsulados, tienen algunas diferencias con los carcinomas papilares convencionales, como menos frecuencia de reordenamientos *RET/PTC,* menor frecuencia y espectro diferente de mutaciones *BRAF* y una frecuencia significativamente superior de mutaciones *RAS.* Cuando se consideran en conjunto con su mayor propensión a la angioinvasividad y su menor incidencia de metástasis en ganglios linfáticos, se hace patente que al menos parte de la variante folicular encapsulada muestra rasgos biológicos más equiparables a los de los carcinomas foliculares mínimamente invasivos (v. más adelante) que a los de los carcinomas papilares convencionales.

La **variante de células altas** se caracteriza por células cilíndricas altas con citoplasma muy eosinófilo que tapizan las estructuras papilares. Estos tumores tienden a afectar a personas mayores y tienen una frecuencia más alta de invasión vascular, extensión extratiroidea y metástasis cervicales y a distancia que el carcinoma papilar tiroideo convencional. La mayoría (55-100%) de estas variantes son portadoras de mutaciones *BRAF* y a menudo contienen la translocación *RET/PTC*. La presencia simultánea de estas dos aberraciones puede potenciar sinérgicamente la señalización de MAPK, contribuyendo al comportamiento agresivo de esta variante.

Una infrecuente **variante esclerosante difusa** del carcinoma papilar afecta a las personas jóvenes e incluso niños. El tumor tiene un patrón de crecimiento papilar prominente entremezclado con zonas sólidas que contienen nidos de metaplasia escamosa. Como su nombre indica, existe una fibrosis extensa y difusa de la glándula tiroidea asociada a menudo a infiltrado linfocítico prominente que simula una tiroiditis de Hashimoto. Casi todos los pacientes tienen metástasis linfáticas ganglionares. Los carcinomas de la variante esclerosante difusa carecen de mutaciones *BRAF,* pero la mitad tienen translocaciones *RET/PTC*.

Por último, el **microcarcinoma papilar** se define como un carcinoma papilar, por lo demás convencional, inferior a 1 cm de tamaño. Estas lesiones se suelen detectar como hallazgo accidental en pacientes sometidos a cirugía, y pueden ser precursoras de carcinomas papilares típicos.

Evolución clínica. La mayoría de los carcinomas papilares convencionales son nódulos tiroideos asintomáticos, aunque la primera manifestación puede ser una masa en un ganglio linfático cervical. Es interesante reseñar que la presencia de una metástasis aislada en un ganglio linfático cervical no tiene influencia relevante en el pronóstico, en general bueno. La mayoría de los carcinomas son nódulos únicos que se desplazan libremente durante la deglución y son indistinguibles de los nódulos benignos en la exploración. No obstante, la ronquera, disfagia, tos o disnea indican un estadio avanzado. En una minoría de los pacientes hay metástasis hematógenas en el momento del diagnóstico, con más frecuencia en el pulmón.

Se han utilizado diversas pruebas diagnósticas para distinguir los nódulos tiroideos benignos y malignos, como la gammagrafía y la punción-aspiración con aguja fina. Los carcinomas papilares son masas *frías* en la gammagrafía. Los avances en los análisis citológicos han convertido la citología mediante aspiración con aguja fina en una técnica fiable para distinguir entre nódulos benignos y malignos. Las características nucleares pueden apreciarse adecuadamente a menudo en las muestras de aspiración.

Los cánceres papilares tiroideos tienen un pronóstico excelente con una supervivencia a los 10 años superior al 95%. Entre el 5 y el 10% de los pacientes tienen recidivas locales o regionales, y entre el 10 y el 15%, metástasis a distancia. El pronóstico depende de varios factores como edad (en general el pronóstico es menos favorable en mayores de 40 años), presencia de extensión extratiroidea y presencia de metástasis a distancia (estadio).

Carcinoma folicular

Representa el 5-15% de los cánceres tiroideos primarios, aunque son más frecuentes en zonas con deficiencia dietética de yodo, donde suponen entre el 25 y el 40% de los cánceres tiroideos. Son más comunes en mujeres (3:1), y aparecen a menudo a una edad más avanzada que el carcinoma papilar, con incidencia máxima entre los 40 y los 60 años.

MORFOLOGÍA

Los carcinomas foliculares son nódulos únicos que pueden estar bien circunscritos o ser ampliamente infiltrantes (fig. 24-20*A*). Las lesiones bien delimitadas pueden ser muy difíciles de distinguir de los adenomas foliculares por el aspecto macroscópico. Las lesiones grandes pueden atravesar la cápsula e infiltrar las estructuras cervicales adyacentes bastante más allá de la cápsula tiroidea. Al corte son grises, amarillo o sonrosados y, en ocasiones, son translúcidas debido a la presencia de folículos grandes llenos de coloide. Pueden presentar cambios degenerativos, como fibrosis central y focos de calcificación.

A nivel microscópico la mayoría de los carcinomas foliculares contienen células bastante uniformes que forman folículos pequeños con coloide, muy similares al tiroides normal (fig. 24-20*B*). En otros pacientes la diferenciación folicular puede ser menos aparente y puede haber nidos o láminas de células sin coloide. En algunos tumores predominan las células con citoplasma eosinófilo granular abundante **(célula de Hürthle o variante oncocítica de carcinoma folicular).** Sea cual sea el patrón histológico los núcleos carecen de las características típicas del carcinoma papilar y no hay cuerpos de psamoma. Aunque las características nucleares (núcleos ópticamente vacíos, hendiduras nucleares) ayudan a distinguir las neoplasias foliculares y papilares, **no existe una diferencia citológica clara que distinga los adenomas foliculares de los carcinomas foliculares mínimamente invasivos.** Esta distinción precisa muestras histológicas extensas de la interfase tumor-cápsula-tiroides para descartar invasión capsular y/o vascular (fig. 24-21). El criterio de invasión vascular solo es aplicable a los vasos capsulares y a los espacios vasculares

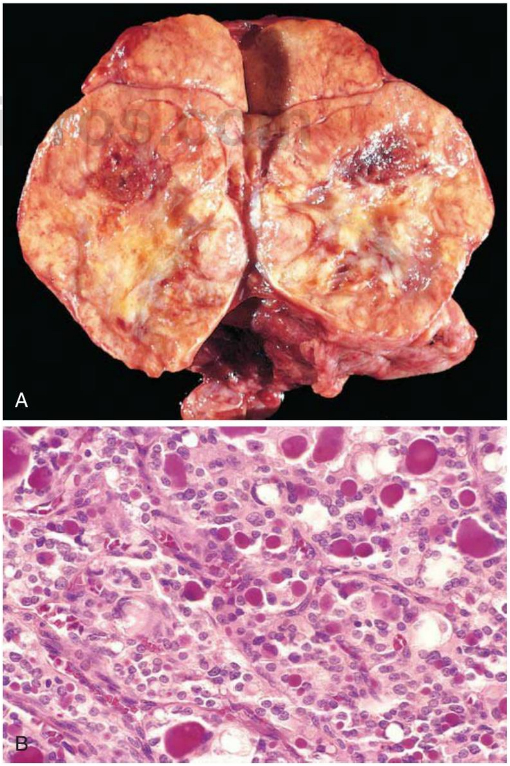


Figura 24-20 Carcinoma folicular. **A.** Superficie de corte de un carcinoma folicular con sustitución notable del lóbulo del tiroides. El tumor tiene aspecto marrón claro y contiene pequeños focos de hemorragia. **B.** Algunos espacios glandulares contienen coloide reconocible.

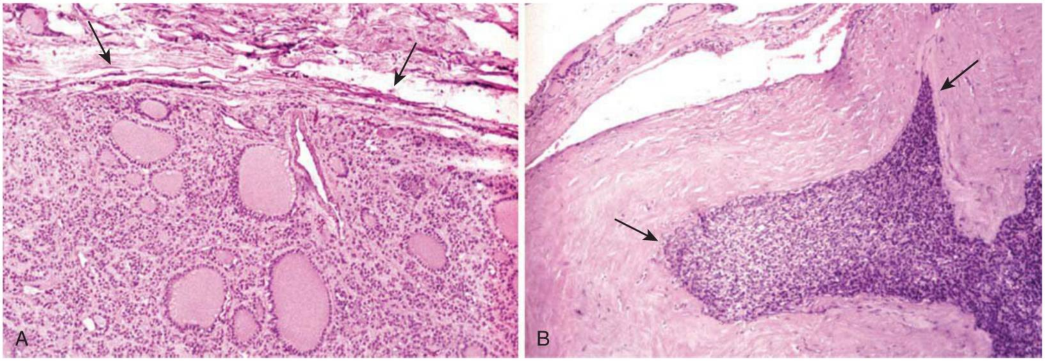


Figura 24-21 Integridad capsular en las neoplasias foliculares. En los adenomas **(A),** se observa una cápsula fibrosa habitualmente delgada pero en ocasiones más prominente que rodea de modo circunferencial los folículos neoplásicos y no hay invasión capsular *(flechas);* suele haber parénquima tiroideo normal comprimido por fuera de la cápsula *(parte superior).* Por el contrario, los carcinomas foliculares provocan invasión capsular (**B,** *flechas*), que puede ser mínima, como en este caso, o generalizada. La presencia de invasión capsular es otro signo de carcinoma folicular.

más allá de la cápsula y la presencia de tapones tumorales en los vasos sanguíneos intratumorales tiene escasa relevancia pronóstica. A diferencia de los cánceres papilares, la diseminación linfática es infrecuente en los cánceres foliculares.

Al contrario que en los cánceres foliculares con invasión mínima, en los **carcinomas foliculares con invasión amplia** el diagnóstico de carcinoma es obvio porque infiltran el parénquima tiroideo y las partes blandas extratiroideas. En el plano histológico estos cánceres tienden a presentar una proporción más alta de patrón de crecimiento sólido o trabecular, menos signos de diferenciación folicular y aumento de la actividad mitótica.

Evolución clínica. Los carcinomas foliculares crecen como nódulos indoloros. Suelen ser *nódulos fríos* en la gammagrafía, aunque algunos pueden ser hiperfuncionantes, captan yodo radiactivo y son *nódulos calientes* en la gammagrafía. Los carcinomas foliculares tienen poca tendencia a la invasión linfática por lo que los ganglios linfáticos no suelen estar afectados, aunque la diseminación vascular (hematógena) es frecuente con metástasis en hueso, pulmón, hígado y en cualquier otro órgano.

El pronóstico es muy dependiente del grado de invasión y del estadio en el momento del diagnóstico. Los carcinomas foliculares con invasión amplia presentan con frecuencia metástasis sistémicas en el momento del diagnóstico, y hasta la mitad de los pacientes mueren en el plazo de 10 años. Es muy distinto al carcinoma folicular con invasión mínima con una supervivencia a los 10 años superior al 90%. La mayoría de los carcinomas foliculares se tratan mediante tiroidectomía total seguida de administración de yodo radiactivo para detectar y extirpar las metástasis. También se administra hormona tiroidea tras la cirugía para suprimir la TSH endógena porque el carcinoma folicular residual puede responder a la estimulación con TSH. Para monitorizar la recidiva tumoral se utiliza la concentración sérica de tiroglobulina porque esta proteína tiroidea apenas es detectable en un paciente sin cáncer.

Carcinoma anaplásico (indiferenciado)

Los carcinomas anaplásicos son tumores indiferenciados del epitelio folicular tiroideo que representan menos del 5% de los tumores tiroideos. Son agresivos, con una mortalidad próxima al 100%. Los pacientes con carcinoma anaplásico son mayores que los que tienen otros tipos de cáncer de tiroideo, con una media de edad de 65 años. Aproximadamente un cuarto de los pacientes con carcinomas tiroideos anaplásicos tienen antecedente de carcinoma tiroideo bien diferenciado, y otro cuarto de ellos tienen un tumor bien diferenciado concurrente en la pieza extirpada.

MORFOLOGÍA

A nivel microscópico estas neoplasias están formadas por células muy anaplásicas con morfología variable como: 1) células **gigantes** pleomorfas grandes con algunas células gigantes multinucleadas similares a osteoclastos; 2) células **fusiformes** con aspecto sarcomatoso, y 3) células fusiformes y gigantes **mixtas.** Algunos tumores tienen focos de diferenciación folicular o papilar que indican el origen en un carcinoma más diferenciado. Las células neoplásicas expresan marcadores epiteliales como citoqueratina, pero no suelen presentar marcadores de diferenciación tiroidea como tiroglobulina.

Evolución clínica. Los carcinomas anaplásicos suelen manifestarse como una masa cervical voluminosa que aumenta de tamaño con rapidez. En la mayoría de los pacientes el cáncer ya está extendido más allá de la cápsula tiroidea en las estructuras cervicales o adyacentes o ha metastatizado al pulmón en el momento del diagnóstico. Son frecuentes los síntomas por compresión e invasión como disnea, disfagia, ronquera y tos. No hay tratamiento efectivo y el cáncer es casi siempre mortal. Aunque las metástasis a distancia son frecuentes, la mayoría de los pacientes mueren en menos de un año por el crecimiento agresivo y el compromiso de estructuras cervicales vitales.

Carcinoma medular

El carcinoma medular de tiroides es una neoplasia neuroendocrina derivada de las células parafoliculares o células C del tiroides y supone alrededor del 5% de las neoplasia tiroideas. Los carcinomas medulares secretan *calcitonina*

igual que las células C sanas. La concentración de calcitonina es útil para el diagnóstico y el seguimiento postoperatorio. En algunos pacientes las células tumorales elaboran otras hormonas polipeptídicas como serotonina, ACTH y péptido intestinal vasoactivo (VIP). Alrededor del 70% de los tumores son esporádicos y el resto aparecen en el seno de un síndrome MEN-2A o MEN-2B o como tumores familiares sin asociación a un síndrome MEN (carcinoma medular de tiroides familiar [CMTF]; v. apartado «Síndromes de neoplasia endocrina múltiple»). Recuerde que *las mutaciones puntuales activadoras en el protooncogén RET* tienen un papel importante en la aparición de carcinomas medulares tanto esporádicos como familiares. Los tumores asociados a MEN de tipo 2A o 2B afectan a personas jóvenes y pueden surgir incluso en la primera década de la vida. Por el contrario, los carcinomas medulares familiares son lesiones de la edad adulta con una incidencia máxima en la quinta y la sexta décadas de la vida.

MORFOLOGÍA

Los carcinomas medulares tiroides esporádicos son nódulos solitarios (fig. 24-22*A*). Por el contrario, **los familiares suelen ser múltiples y bilaterales.** Los más grandes tienen a menudo zonas de necrosis y hemorragia, y pueden extenderse a través de la cápsula tiroidea. El tejido tumoral es firme, gris pálido a marrón e infiltrante. En las lesiones grandes puede haber focos de hemorragia y necrosis.

A nivel microscópico los carcinomas medulares contienen células fusiformes poligonales que pueden formar nidos, trabéculas e incluso folículos. En algunos tumores hay células anaplásicas pequeñas y pueden ser el tipo celular predominante. Los **depósitos amiloides** acelulares, derivados de polipéptidos de calcitonina, están presentes en el estroma en muchos tumores (fig. 24-22*B*). La calcitonina se detecta con facilidad dentro del citoplasma de las células tumorales, así como en el amiloide del estroma con técnicas inmunohistoquímicas. Igual que todos los tumores neuroendocrinos, la microscopia electrónica revela números variables de gránulos electrodensos unidos a la membrana en el interior de las células neoplásicas (fig. 24-23). Una de las características de los cánceres medulares familiares es la presencia de **hiperplasia de células C** multicéntrica en el parénquima tiroideo colindante, un signo que suele estar ausente en las lesiones esporádicas, y se cree que es una lesión precursora en casos familiares. Así pues, la presencia de múltiples agregados prominentes de células C dispersos en el parénquima deben hacer sospechar una susceptibilidad heredada, incluso sin antecedentes familiares.

Evolución clínica. Los casos *esporádicos* de carcinoma medular llegan al médico más a menudo como una masa en el cuello asociada a disfagia o a ronquera. Algunas veces las manifestaciones iniciales son las de un síndrome paraneoplásico causado por la secreción de una hormona peptídica (p. ej., diarrea por secreción de VIP o síndrome de Cushing por ACTH). Es destacable la escasa relevancia de la hipocalcemia, a pesar de una concentración elevada de calcitonina. Además de la calcitonina circulante, la secreción de antígeno carcinoembrionario por las células neoplásicas es un biomarcador útil, sobre todo para la evaluación prequirúrgica de la carga tumoral y en los tumores negativos para calcitonina.

Los pacientes con *síndromes familiares* pueden llegar al médico por síntomas localizados en el tiroides o como consecuencia de neoplasias endocrinas en otros órganos (p. ej., glándulas suprarrenales o paratiroides). Los carcinomas medulares en el contexto de MEN-2B suelen ser más agresivos y metastatizan con más frecuencia que los esporádicos, MEN-2A o CMTF. Como explicaremos más adelante hay que ofrecer la tiroidectomía profiláctica lo antes posible a todos los pacientes MEN-2 asintomáticos con mutaciones en la línea germinal *RET* para protegerles frente a la aparición inevitable de carcinomas medulares, el principal factor de riesgo de un pronóstico desfavorable en estos individuos. En ocasiones el único hallazgo histológico en el tiroides extirpado de portadores asintomáticos es la presencia de hiperplasia de células C o de carcinomas «micromedulares» (< 1 cm). Recientemente se han sintetizado varios inhibidores de molécula pequeña de la tirosina cinasa RET prometedores que están evaluándose en personas con carcinomas medulares.

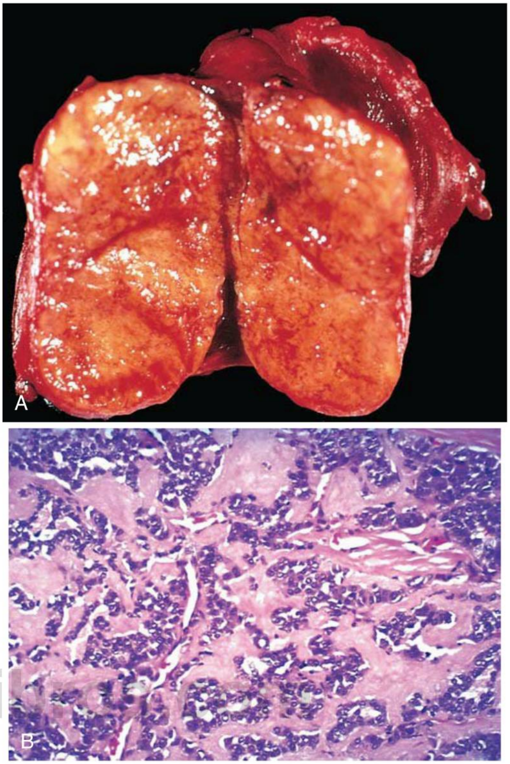


Figura 24-22 Carcinoma medular de tiroides. **A.** Estos tumores tienen habitualmente un patrón sólido de crecimiento y no tienen cápsulas de tejido conjuntivo. **B.** La histología demuestra acumulación abundante de amiloide, visible aquí como material extracelular homogéneo derivado de las moléculas de calcitonina secretadas por las células neoplásicas. (**A,** por cortesía del Dr. Joseph Corson, Brigham and Women's Hospital, Boston, Mass.)

CONCEPTOS CLAVE

Neoplasias tiroideas

- La mayoría de las neoplasias tiroideas se manifiestan como *nódulos tiroideos solitarios*, y solo el 1% del total de nódulos tiroideos son neoplásicos.

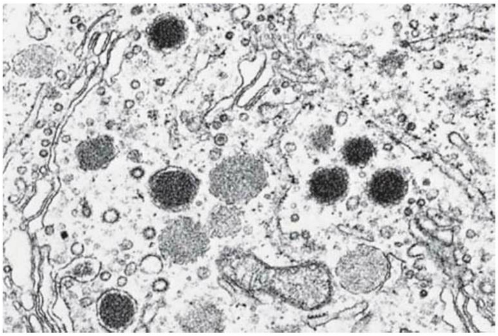


Figura 24-23 Microfotografía electrónica de carcinoma medular de tiroides. Estas células contienen gránulos secretores unidos a la membrana que son los almacenes de calcitonina y otros péptidos.

- Los *adenomas foliculares* son las neoplasias benignas más frecuentes, mientras que el carcinoma papilar es la más común entre las malignas.
- En la *carcinogenia tiroidea* se ven implicadas numerosas vías genéticas. Algunas de las anomalías genéticas específicas de los cánceres de tiroides son los genes con fusión *PAX8/PPARG* o las mutaciones activadoras de RAS o PI-3K (en carcinomas foliculares), reordenamientos cromosómicos que afectan al oncogén *RET* o mutaciones en *BRAF* (en carcinomas papilares) y mutaciones de *RET* (en carcinomas medulares).
- Los *adenomas y carcinomas foliculares* están ambos compuestos por células epiteliales foliculares bien diferenciadas. Los segundos se diferencian por signos de invasión capsular y/o vascular.
- Los *carcinomas papilares* se reconocen en función de sus características nucleares (núcleos en vidrio esmerilado, seudoinclusiones), incluso en ausencia de papilas. En ellos son característicos los cuerpos de psamoma. Estas neoplasias a menudo metastatizan a través de los vasos linfáticos, aunque su pronóstico es excelente.
- Se cree que los *carcinomas anaplásicos* se desarrollan por desdiferenciación de neoplasias más diferenciadas. Se trata de cánceres muy agresivos, uniformemente mortales.
- Los *carcinomas medulares* son neoplasias desarrolladas a partir de células C parafoliculares, y existen formas tanto esporádicas (70%) como familiares (30%). La multicentricidad y la hiperplasia de células C son rasgos propios de los casos familiares. Los depósitos de amiloide son un hallazgo histológico característico.

Malformaciones congénitas

El *quiste del conducto tirogloso* es la anomalía congénita con repercusión clínica más frecuente del tiroides. Puede quedar un trayecto fistuloso persistente como vestigio de la formación tubular de la glándula tiroides. Partes de este tubo se cierran dejando pequeños segmentos que forman quistes. Estos se manifiestan a cualquier edad y pueden permanecer ocultos hasta la vida adulta. Pueden acumularse secreciones mucosas claras dentro de estos quistes con formación de masas esféricas o de tumefacciones fusiformes que no suelen sobrepasar los 2-3 cm de diámetro. Se localizan en la línea media del cuello por delante de la tráquea. Los segmentos del conducto y los quistes en la zona alta del cuello están tapizados por epitelio escamoso estratificado que se parece al de la porción posterior de la lengua en la región del agujero ciego. Las anomalías presentes en la región baja del cuello más próximas a la glándula tiroides están tapizadas por epitelio similar al epitelio acinar tiroideo. De modo característico existe un infiltrado linfocítico intenso por debajo del epitelio. Una infección superpuesta puede convertir estas lesiones en abscesos y, con menos frecuencia, originar un cáncer.

GLÁNDULAS PARATIROIDES

Las cuatro glándulas paratiroides están formadas por dos tipos de células: las principales y las oxífilas. Las células principales, las predominantes, son poligonales, tienen un diámetro de 12 a 20 μm y presentan núcleos uniformes, redondos y centrales, y citoplasma rosado, claro u oscuro. En ocasiones, adoptan un aspecto de *agua clara,* debido a las grandes cantidades de glucógeno citoplásmico. Además, tienen gránulos de secreción con *hormona paratiroidea (PTH).* Existen *células oxífilas* y transicionales en la paratiroides normal, bien aisladas o en pequeños agregados. Son ligeramente más grandes que las células principales, tienen citoplasma acidófilo y están muy juntas a las mitocondrias. Estas células tienen también gránulos de glucógeno, aunque los gránulos de secreción son escasos o ausentes. En la primera y segunda infancia las glándulas paratiroides están formadas casi al completo por láminas sólidas de células principales. La grasa en el estroma aumenta hasta los 25 años de edad y alcanza un máximo de aproximadamente el 30% de la glándula y después se estabiliza.

La función de las glándulas paratiroides es regular la homeostasia del calcio. La actividad de las glándulas paratiroides está controlada por la concentración sanguínea de calcio libre (ionizado). En condiciones normales, un descenso de la concentración de calcio libre estimula la síntesis y secreción de PTH. Las funciones metabólicas de la PTH para regular la concentración sérica de calcio son varias. Específicamente la PTH:

- Aumenta la reabsorción tubular de calcio para mantener el calcio libre.
- Aumenta la conversión de vitamina D en su forma dihidroxi activa en los riñones.
- Aumenta la excreción urinaria de fosfato y disminuye la concentración sérica de fosfato.
- Potencia la absorción digestiva de calcio.

El efecto neto de estas acciones es un aumento de la concentración de calcio libre que a su vez inhibe aún más la secreción de PTH en un bucle de regulación por retroalimentación clásico. De modo similar a otros órganos endocrinos, las anomalías de las glándulas paratiroides pueden causar hipofunción o hiperfunción. Los tumores de las glándulas paratiroides, a diferencia de los tumores tiroideos, suelen hacerse aparentes por una secreción excesiva de PTH más que por un efecto de masa.

Hiperparatiroidismo

El hiperparatiroidismo es causado por niveles elevados de hormona paratiroidea y puede ser primario, secundario o, con menos frecuencia, terciario.

- *Hiperparatiroidismo primario:* sobreproducción autónoma de hormona paratiroidea (PTH), habitualmente debida a adenoma o hiperplasia del tejido paratiroideo.
- *Hiperparatiroidismo secundario:* hipersecreción compensadora de PTH en respuesta a una hipocalcemia prolongada, generalmente por insuficiencia renal crónica.
- *Hiperparatiroidismo terciario:* hipersecreción persistente de PTH incluso después de que se haya corregido la causa de la hipocalcemia prolongada, por ejemplo, tras un trasplante renal.

Hiperparatiroidismo primario

El hiperparatiroidismo primario es uno de los trastornos endocrinos más frecuentes y una causa importante de hipercalcemia. La frecuencia de las distintas lesiones paratiroideas que producen hiperfunción es:

- Adenoma: 85-95%.
- Hiperplasia primaria (difusa o nodular): 55-10%.
- Carcinoma paratiroideo: ~1%.

El hiperparatiroidismo primario es, por lo general, una enfermedad del adulto más frecuente en la mujer que en el hombre con una proporción de casi 4:1. La incidencia anual es de 25 casos por 100.000 habitantes en EE. UU. y en Europa. Hasta el 80% de los pacientes con este trastorno son diagnosticados en el ámbito extrahospitalario cuando se descubre accidentalmente una hipercalcemia en un análisis de los electrólitos séricos. La mayoría de los pacientes son mayores de 50 años.

La causa más frecuente de hiperparatiroidismo primario es un adenoma paratiroideo solitario esporádico (fig. 24-24). La mayoría, si no todos, los adenomas paratiroideos esporádicos son monoclonales, lo que indica que son verdaderas neoplasias. Como en los nódulos de la glándula tiroides con bocio, la «hiperplasia» paratiroidea esporádica también es monoclonal en muchos pacientes, sobre todo cuando se asocia a un estímulo persistente del crecimiento paratiroideo (hiperparatiroidismo secundario o terciario resistente; v. más adelante), lo que indica que estas lesiones se sitúan en la zona intermedia entre las hiperplasias reactivas y la neoplasia. Hay dos defectos moleculares que tienen una función determinada en el desarrollo de los adenomas esporádicos:

- *Inversiones del gen de la ciclina D1 que inducen sobreexpresión de ciclina D1,* un importante regulador del ciclo celular. Una inversión pericentromérica en el cromosoma 11 produce una recolocación del gen *ciclina D1* (normalmente en 11q) de modo que queda adyacente a la región del extremo 5′ del gen *PTH* (en 11p). Como consecuencia de estos cambios, un elemento regulador de la secuencia del gen *PTH* del extremo 5′ dirige la expresión excesiva de la proteína ciclina D1 forzando a la célula a proliferar. Entre el 10 y el 20% de los adenomas tienen este reordenamiento. Además, la ciclina D1 está sobreexpresada en aproximadamente el 40% de los adenomas paratiroideos, lo que indica que otros mecanismos distintos de la inversión del gen *ciclina D1* pueden provocar su sobreexpresión.

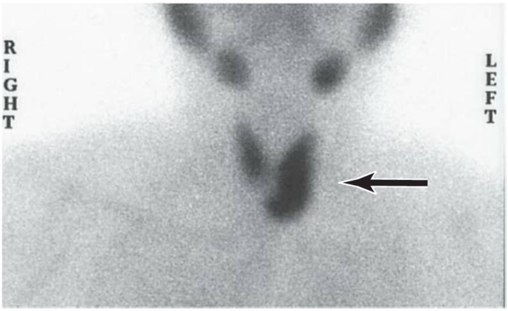


Figura 24-24 Imagen de adenoma paratiroideo. La gammagrafía con tecnecio-^{99}m-sestamibi muestra una zona de aumento de captación que corresponde a la glándula paratiroides inferior izquierda *(flecha)*, que contenía un adenoma paratiroideo. La gammagrafía preoperatoria es útil para localizar y distinguir los adenomas de la hiperplasia paratiroidea con aumento de captación en más de una glándula.

- *Mutaciones MEN-1:* aproximadamente del 20 al 30% de los tumores paratiroideos esporádicos tienen mutaciones en ambas copias del gen *MEN1,* un gen supresor tumoral en el cromosoma 11q13. Las mutaciones de línea germinal de *MEN1* también se encuentran en pacientes con adenomas paratiroideos familiares (v. más adelante). El espectro de mutaciones *MEN1* en los tumores esporádicos es casi idéntico al de los adenomas paratiroideos familiares.

Los síndromes familiares son la segunda causa de hiperparatiroidismo primario, a gran distancia de los adenomas esporádicos. Los síndromes genéticos asociados a *adenomas paratiroideos familiares* son las neoplasias endocrinas múltiples de tipos 1 y 2, causadas, respectivamente, por mutaciones en línea germinal en *MEN1* y *RET,* respectivamente (ambas tratadas con detalle más adelante), y la hipercalcemia hipocalciúrica familiar, un trastorno autosómico dominante infrecuente provocado por mutaciones con pérdida de función en el *gen del receptor sensible al calcio (CASR),* que induce disminución de la sensibilidad al calcio extracelular.

MORFOLOGÍA

Los cambios morfológicos observados en el hiperparatiroidismo primario comprenden los presentes en las glándulas paratiroides y los de otros órganos afectados por una concentración elevada de PTH y calcio. Los **adenomas** paratiroideos son casi siempre solitarios y, al igual que las glándulas paratiroides normales, pueden estar muy próximos a la glándula tiroides o en una zona ectópica (p. ej., mediastino). El adenoma paratiroideo típico pesa entre 0,5 y 5 g, es un nódulo oscuro a rojo-marrón, blando, circunscrito y está cubierto por una cápsula delicada. A diferencia de la hiperplasia primaria, las glándulas no afectadas por el adenoma suelen tener un tamaño normal o son algo más pequeñas por la inhibición retrógrada por la concentración elevada de calcio sérico. A nivel microscópico los adenomas paratiroideos están formados principalmente por células principales poligonales uniformes con núcleos centrales pequeños (fig. 24-25). Existen al menos algunos nidos de células oxífilas más grandes y en pocos casos todo el adenoma está formado por este tipo de célula **(adenomas oxífilos).** Pueden parecerse a los tumores de célula de Hürthle del tiroides. En el borde del adenoma es

visible a menudo un reborde de tejido paratiroideo no neoplásico comprimido, separado habitualmente por una cápsula fibrosa. Las formas mitóticas son infrecuentes, aunque puede haber núcleos anómalos y pleomorfos incluso en los adenomas (la denominada **atipia endocrina**), pero no es un criterio de malignidad. A diferencia de lo que sucede en el parénquima paratiroideo normal, el tejido adiposo es poco visible.

La **hiperplasia primaria** puede ser esporádica o un componente del síndrome MEN. Aunque suelen estar afectadas las cuatro glándulas con frecuencia existe una asimetría con conservación aparente de una o dos glándulas, lo que hace difícil distinguir entre adenoma e hiperplasia. El peso conjunto de las cuatro glándulas no suele sobrepasar 1 g y a menudo es menor. A nivel microscópico el patrón más frecuente es la hiperplasia de células principales difusa o multinodular. Con menos frecuencia hay abundantes células claras («hiperplasia de células claras»). En muchos pacientes hay islotes de células oxífilas y bandas fibrosas tenues que rodean los nódulos. Igual que en los adenomas, la grasa del estroma es escasa en las glándulas hiperplásicas.

Los **carcinomas paratiroideos** pueden ser lesiones circunscritas difíciles de distinguir de los adenomas o pueden ser neoplasias claramente invasivas. Estos tumores aumentan de tamaño una glándula paratiroides y están formados por masas irregulares blanco-grisáceas que en ocasiones superan los 10 g de peso. Las células suelen ser uniformes y se parecen a las células paratiroideas normales. Tiene una disposición nodular o trabecular. La masa suele estar envuelta en una cápsula fibrosa densa. **El diagnóstico de carcinoma basado en los detalles citológicos no es fiable y los únicos criterios fiables son la invasión de tejidos adyacentes y las metástasis.** Un tercio de los pacientes sufren recidiva local y otro tercio diseminación a distancia.

Los cambios morfológicos del hiperparatiroidismo en el sistema esquelético (v. capítulo 26) y en las vías urinarias merecen especial mención. El hiperparatiroidismo primario no tratado se manifiesta con tres anomalías esqueléticas: osteoporosis, tumores pardos y osteítis fibrosa quística. La osteoporosis causa pérdida de masa ósea con afectación preferencial de falanges, vértebras y fémur proximal. Por motivos que se desconocen, la mayor actividad osteoclástica en el hiperparatiroidismo afecta más gravemente al hueso cortical (superficies subperióstica y endóstica) que al medular. En este, los osteoclastos forman túneles a lo largo de las trabéculas y las disecciónan centralmente, dando un aspecto similar a vías de tren y produciendo lo que se denomina osteítis disecante (fig. 24-26). Los espacios medulares que circundan las superficies afectadas son reemplazados por tejido fibrovascular. El hallazgo radiológico que se correlaciona con estos cambios es la reducción de densidad ósea u osteoporosis.

La pérdida de hueso predispone a las microfracturas y hemorragias segundarias, que provocan flujo de entrada de macrófagos y crecimiento hacia el interior de tejido fibroso de reparación, conocido como **tumor pardo** (fig. 26-16; capítulo 26). El color pardo es consecuencia de la vascularización, la hemorragia y el depósito de hemosiderina, y no es infrecuente que las lesiones sufran degeneración quística. La combinación de actividad osteoclástica aumentada, fibrosis peritrabecular y tumores pardos quísticos es el marcador característico del hiperparatiroidismo grave y se conoce como **osteítis fibrosa quística generalizada (enfermedad ósea de Recklinghausen).** La osteítis fibrosa quística es infrecuente en la actualidad, ya que el hiperparatiroidismo se suele diagnosticar en análisis de sangre de rutina, siendo tratado en fases tempranas asintomáticas (v. más adelante).

La hipercalcemia provocada por PTH favorece la formación de **cálculos urinarios** (nefrolitiasis), así como la calcificación del intersticio y de los túbulos renales (nefrocalcinosis). También puede haber calcificación metastásica secundaria a hipercalcemia en otros órganos como el estómago, los pulmones, el miocardio y los vasos sanguíneos.

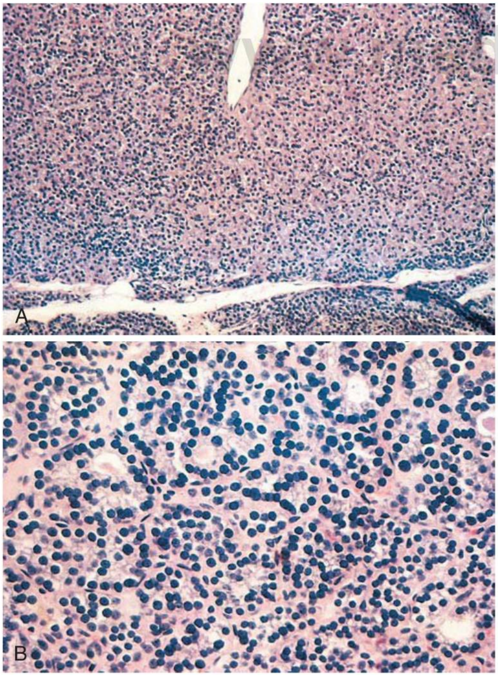


Figura 24-25 Adenoma paratiroideo. **A.** Adenoma paratiroideo de célula principal solitario (microfotografía de bajo aumento) claramente delimitado de la glándula residual. **B.** Detalle con más aumento del adenoma paratiroideo de células principales. Existe una ligera variación del tamaño nuclear, pero sin anaplasia y cierta tendencia a la formación folicular.

Evolución clínica. El hiperparatiroidismo primario puede ser: 1) asintomático e identificado en análisis bioquímicos de la sangre rutinarios, o 2) asociado a las manifestaciones clínicas clásicas del hiperparatiroidismo primario.

Hiperparatiroidismo asintomático. El hiperparatiroidismo asintomático se detecta, a menudo, de manera accidental, porque la concentración de calcio sérico se determina en análisis de sangre rutinarios, tomando como base una hipercalcemia clínicamente inaparente. De hecho, el hiperparatiroidismo primario es la causa más frecuente de hipercalcemia *asintomática.* Así pues, muchas de las manifestaciones clínicas, especialmente las referidas a afectación ósea y renal, en la actualidad no se observan a menudo en la práctica clínica. Entre otras causas de hipercalcemia (tabla 24-5) destaca la *neoplasia maligna* como desencadenante más común de hipercalcemia *sintomática* en el adulto, que debe descartarse mediante pruebas clínicas y de laboratorio apropiadas. Como se indicó en el capítulo 7, la hipercalcemia aparece en tumores sólidos, como los de pulmón, mama, cabeza y cuello, o riñón, o en neoplasias hematológicas, sobre todo en el mieloma múltiple. El mecanismo más habitual (presente en ~80% de los casos) a través del cual los tumores osteolíticos

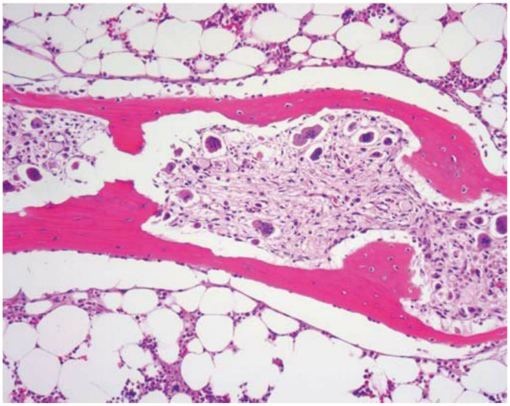


Figura 24-26 Hiperparatiroidismo con osteoclastos que perforan el centro de la trabécula (osteítis disecante). (Microfotografía reproducida a partir de Horvai A: Bone and Soft Tissue Pathology: A Volume in the High Yield Pathology Series, Elsevier, Philadelphia, 2012.)

inducen hipercalcemia es la secreción de péptido relacionado con PTH (PTHrP), cuyas funciones son similares a las de la PTH en cuanto a inducción de resorción ósea e hipercalcemia. El 20% restante de los casos desarrollan una hipercalcemia en relación con las metástasis óseas y la consiguiente resorción ósea inducida por citocinas. En personas con hiperparatiroidismo primario la concentración sérica de PTH es desproporcionadamente alta para la concentración sérica de calcio mientras que en la hipercalcemia por enfermedades no paratiroideas la concentración de PTH es baja o indetectable (v. tabla 24-5). Se dispone de radioinmunoanálisis específicos para PTHrP, útiles para distinguir la hipercalcemia debida a hiperparatiroidismo primario de la originada por neoplasias malignas. Otras alteraciones de laboratorio por el exceso de PTH son hipofosfatemia y aumento de la excreción urinaria de calcio y fósforo. La nefropatía secundaria puede causar retención de fosfato con normalización del fosfato sérico.

Hiperparatiroidismo primario sintomático. Los signos y síntomas del hiperparatiroidismo reflejan los efectos combinados del aumento de secreción de PTH y de la hipercalcemia. El hiperparatiroidismo primario se asocia a «huesos dolorosos, cálculos renales, molestias abdominales y alteraciones psíquicas». La constelación de síntomas comprende:

Tabla 24-5 Causas de hipercalcemia

[PTH] alta	[PTH] baja
Hiperparatiroidismo	Hipercalcemia del cáncer*
Primario (adenoma > hiperplasia)*	Intoxicación por vitamina D
Secundario†	Inmovilización
Terciario†	Diuréticos tiacídicos
Hipercalcemia hipocalciúrica familiar	Enfermedad granulomatosa (sarcoidosis)

[PTH], concentración de hormona paratiroidea.
*El hiperparatiroidismo primario es la causa más frecuente de hipercalcemia global. El cáncer es la causa más frecuente de hipercalcemia *sintomática*. El hiperparatiroidismo primario y el cáncer representan casi el 90% de los casos de hipercalcemia.
†El hiperparatiroidismo secundario y terciario se asocian con más frecuencia a insuficiencia renal progresiva.

- *Enfermedad ósea* y dolor óseo secundarios a fracturas de los huesos debilitados por osteoporosis u osteítis fibrosa quística.
- *Nefrolitiasis* (cálculos renales) en el 20% de los pacientes con diagnóstico nuevo, con dolor y uropatía obstructiva. La insuficiencia renal crónica y las anomalías de la función renal provocan poliuria y polidipsia secundaria.
- Trastornos digestivos como estreñimiento, náuseas, úlcera péptica, pancreatitis y cálculos biliares.
- Alteraciones del sistema nervioso central como depresión, obnubilación e incluso convulsiones.
- Anomalías neuromusculares como debilidad y cansancio.
- Manifestaciones cardíacas como calcificación de las válvulas aórtica o mitral (o de ambas).

Las anomalías relacionadas más directamente con el hiperparatiroidismo son la nefrolitiasis y la enfermedad ósea, mientras que las atribuibles a la hipercalcemia son cansancio, debilidad, pancreatitis, calcificaciones metastásicas y estreñimiento.

Hiperparatiroidismo secundario

El hiperparatiroidismo secundario está causado por cualquier trastorno que produzca hipocalcemia crónica, lo que a su vez provoca una hiperactividad compensadora de las glándulas paratiroides. La insuficiencia renal es con diferencia la primera causa de hiperparatiroidismo secundario aunque hay otras, como el consumo dietético inadecuado de calcio, la esteatorrea y la deficiencia de vitamina D. Los mecanismos por los que la insuficiencia renal crónica produce hiperparatiroidismo secundario son complejos y no bien conocidos. La insuficiencia renal crónica se asocia a una disminución de la excreción de fósforo que causa hiperfosfatemia. La concentración elevada de fosfato reduce de modo directo la concentración sérica de calcio y estimula la actividad de la glándula paratiroides. Además, la pérdida de parénquima renal disminuye la disponibilidad de α-1-hidroxilasa necesaria para la síntesis de la forma activa de la vitamina que a su vez disminuye la absorción intestinal de calcio (v. capítulo 9). Dado que la vitamina D tiene efectos supresores en el crecimiento paratiroideo y en la secreción de PTH, su deficiencia relativa favorece el hiperparatiroidismo en la insuficiencia renal.

MORFOLOGÍA

Las glándulas paratiroides son hiperplásicas en el hiperparatiroidismo secundario. Igual que en el hiperparatiroidismo primario el grado de aumento de tamaño glandular no es necesariamente proporcional. A nivel microscópico las glándulas hiperplásicas contienen más células principales o células con citoplasma claro más abundante (denominadas células claras) con una distribución difusa o multinodular. Hay menos grasa. Puede haber **calcificación metastásica** en muchos tejidos como pulmones, corazón, estómago y vasos sanguíneos.

Evolución clínica. En las manifestaciones clínicas del hiperparatiroidismo secundario predomina la insuficiencia renal crónica causal. El hiperparatiroidismo secundario por sí mismo suele ser menos grave y prolongado que el primario, por lo que las anomalías óseas (a las que se designa como *osteodistrofia renal*) tienden a ser más leves. El control del hiperparatiroidismo hace que los cambios óseos remitan de manera

significativa o desaparezcan por completo. La calcificación vascular asociada al hiperparatiroidismo secundario puede provocar en ocasiones un daño isquémico sustancial en la piel u otros órganos, un proceso denominado *calcifilaxia*. Los pacientes con hiperparatiroidismo secundario a menudo responden bien a los suplementos dietéticos de vitamina D, así como a los quelantes del fósforo para reducir la hiperfosfatemia prevalente.

En una minoría de los pacientes, la actividad paratiroidea puede ser autónoma y excesiva con aparición de hipercalcemia, un proceso que en ocasiones se denomina *hiperparatiroidismo terciario.* Puede ser necesaria la paratiroidectomía para controlar el hiperparatiroidismo en estos pacientes.

CONCEPTOS CLAVE

Hiperparatiroidismo

- El hiperparatiroidismo primario es la causa más común de hipercalcemia sintomática.
- En la mayoría de los casos, el hiperparatiroidismo primario se debe a un adenoma paratiroideo esporádico o, con menos frecuencia, a una hiperplasia paratiroidea.
- Los adenomas paratiroideos son solitarios, mientras que la hiperplasia es, de manera característica, un proceso multiglandular.
- Las manifestaciones esqueléticas del hiperparatiroidismo comprenden resorción ósea, *osteítis fibrosa quística* y *tumores pardos.* Entre los cambios renales se cuentan nefrolitiasis (cálculos) y nefrocalcinosis.
- Las manifestaciones clínicas del hiperparatiroidismo se resumen en la secuencia «dolores óseos, cálculos renales, y alteraciones abdominales y psíquicas».
- El hiperparatiroidismo secundario suele deberse a una insuficiencia renal, que reduce las concentraciones séricas de calcio, condicionando una hiperplasia reactiva de las glándulas paratiroides.
- Las neoplasias malignas son la principal causa de hipercalcemia sintomática, como consecuencia de metástasis osteolíticas o de liberación de proteína relacionada con la PTH a partir de tumores no paratiroideos.

Hipoparatiroidismo

El hipoparatiroidismo es bastante menos frecuente que el hiperparatiroidismo. El hipoparatiroidismo adquirido es casi siempre una consecuencia inadvertida de la cirugía. Además, hay varias causas genéticas de hipoparatiroidismo.

- El *hipoparatiroidismo provocado por cirugía* se desarrolla tras la extirpación inadvertida de todas las glándulas paratiroides durante una tiroidectomía, resección de las glándulas paratiroides por confundirlas con ganglios linfáticos durante una disección cervical radical por cáncer o extracción de una proporción excesiva de tejido paratiroideo en el tratamiento del hiperparatiroidismo terciario.
- El *hipoparatiroidismo autoinmunitario* se asocia a menudo a candidiasis mucocutánea crónica e insuficiencia suprarrenal primaria en un síndrome denominando síndrome poliendocrino autoinmunitario de tipo 1 (APS1) causado por mutaciones en el gen *regulador autoinmunitario (AIRE).* Este síndrome aparece en la infancia habitualmente con el inicio de candidiasis, seguida varios años después de insuficiencia suprarrenal en la adolescencia. El APS1 se explica con más detalle en el apartado «Glándulas suprarrenales».
- El *hipoparatiroidismo autosómico dominante* está causado por mutaciones que potencian la función en el gen del *receptor sensible al calcio (CASR).* Una actividad CASR inapropiada por una sensibilidad aumentada al calcio suprime la PTH y produce *hipocalcemia* e *hipercalciuria.* Conviene recordar que las mutaciones con pérdida de función de CASR son una causa infrecuente de adenomas paratiroideos familiares.
- El *hipoparatiroidismo aislado familiar* es un trastorno infrecuente con herencia autosómica recesiva o dominante. La forma dominante está causada por una mutación en el gen que codifica el péptido precursor de la PTH, lo que altera el procesamiento hacia la hormona madura. La forma recesiva está causada por mutaciones que frenan la función en el gen del factor de transcripción *ausente en las células gliales 2 (GCM2)* esencial para el desarrollo de las paratiroides.
- La *ausencia congénita* de las glándulas paratiroides puede asociarse a otras malformaciones como aplasia del timo y defectos cardiovasculares o puede ser un elemento del síndrome de deleción 22q11. Como explicamos en el capítulo 6, cuando se asocia a defectos tímicos se denomina *síndrome de DiGeorge.*

Características clínicas. Las manifestaciones clínicas principales del hipoparatiroidismo están relacionadas con el grado y la duración de la hipocalcemia.

- El rasgo característico de la hipocalcemia es la *tetania,* caracterizada por *irritabilidad neuromuscular* causada por una disminución de los niveles de calcio sérico. Los síntomas van desde las parestesias peribucales (hormigueo) o de la región distal de las extremidades con espasmo carpopedio, al laringoespasmo potencialmente mortal y las convulsiones generalizadas. Los hallazgos clásicos en la exploración física son el *signo de Chvostek* y el *signo de Trousseau.* El signo de Chvostek se provoca en la enfermedad subclínica golpeando el trayecto del nervio facial, lo que provoca contracciones de los músculos del ojo, boca o nariz. El signo de Trousseau se refiere a los espasmos carpianos producidos por oclusión de la circulación del antebrazo y mano con un manguito de presión arterial durante varios minutos.
- Los *cambios del estado mental* consisten en inestabilidad emocional, ansiedad y depresión, estado confusional, alucinaciones y psicosis manifiesta.
- Las *manifestaciones intracraneales* consisten en calcificaciones de los ganglios basales, trastornos del movimiento de tipo Parkinson e hipertensión intracraneal con papiledema. La asociación paradójica de hipocalcemia y calcificaciones puede estar causada por un aumento de la concentración de fósforo que produce depósitos de calcio presentes en el medio extracelular local.
- La *enfermedad ocular* produce una calcificación del cristalino con formación de cataratas.
- Entre las *manifestaciones cardiovasculares* destaca un defecto de conducción con prolongación característica del intervalo QT en el electrocardiograma.
- Las *anomalías dentales* aparecen en presencia de hipocalcemia durante el desarrollo inicial. Estos hallazgos son muy característicos del hipoparatiroidismo y comprenden hipo-

plasia dental, fallos de erupción, defectos en la formación del esmalte y de la raíz y caries dentales.

Seudohipoparatiroidismo

En este trastorno el hipoparatiroidismo está causado por una resistencia de los órganos diana a las acciones de la PTH. De hecho, la concentración sérica de PTH es normal o alta. En una forma de seudohipoparatiroidismo hay resistencia de los órganos diana a la TSH y a la FSH/LH además de a la PTH. Todas estas hormonas utilizan la vía de señalización de los receptores acoplados a la proteína G, y el trastorno se debe a alteraciones genéticas en los componentes de esta vía, compartidos en los tejidos endocrinos. La resistencia a la PTH es la manifestación clínica más llamativa con hipocalcemia, hiperfosfatemia y elevación de la PTH circulante. La resistencia a la PTH suele ser leve, mientras que la resistencia a la FSH/LH se manifiesta por hipogonadismo hipogonadotrópico en las mujeres.

PÁNCREAS ENDOCRINO

El páncreas endocrino tiene alrededor de un millón de agregados de células, los *islotes de Langerhans,* que contienen cuatro tipos principales y dos secundarios de células. Los cuatro tipos principales son células β, α, δ y PP (polipéptido pancreático). Se distinguen por las características ultraestructurales de sus gránulos y por su contenido hormonal (fig. 24-27). *Las células β producen insulina,* que regula la utilización de la glucosa en los tejidos y que reduce la glucemia, según se puntualiza en el análisis de la diabetes. *Las células α secretan glucagón,* que estimula la glucogenólisis en el hígado, con lo que eleva la glucemia. Por su parte, *las células δ secretan somatostatina,* inhibidora de la liberación tanto de insulina como de glucagón. *Las células PP producen polipéptido pancreático,* que tiene diversos efectos digestivos, como la estimulación de enzimas gástricas e intestinales y la inhibición de la motilidad intestinal. Estas células no solo están presentes en islotes, sino que también están dispersas en el páncreas exocrino. Los dos tipos celulares secundarios son las *células D1* y las *células enterocromafines.* Las células D1 sintetizan polipéptido intestinal vasoactivo *(VIP),* una hormona que produce glucogenólisis e hiperglucemia, aunque también estimula la secreción de fluidos digestivo y produce diarrea secretora. *Las células enterocromafines sintetizan serotonina* y son el origen de los tumores pancreáticos que causan el síndrome carcinoide (v. capítulo 19).

A continuación abordamos los dos trastornos principales de las células de los islotes: diabetes mellitus y tumores endocrinos pancreáticos.

Diabetes mellitus

La diabetes mellitus es un grupo de trastornos metabólicos que comparten la característica común de la hiperglucemia. La hiperglucemia en la diabetes se debe a defectos en la secreción de la insulina, acción de la insulina o ambas. La hiperglucemia crónica y la alteración metabólica asociada pueden asociarse a daño secundario en múltiples sistemas de órganos como riñones, ojos, nervios y vasos sanguíneos. **En EE. UU., la diabetes es la principal causa de nefropatía terminal, ceguera del adulto y amputaciones de extremidades inferiores no traumáticas debidas a la ateroesclerosis de las arterias.**

La diabetes y los trastornos asociados del metabolismo de la glucosa son extremadamente frecuentes. Según la American Diabetes Association, la diabetes afecta a más de 25 millones de niños y adultos estadounidenses, o a más del 8% de la población, de los que casi un tercio no saben que tienen hiperglucemia. Cada año se diagnostican aproximadamente 1,9 millones de casos nuevos en EE. UU. Además, en una estimación alarmante, se cree que 79 millones de adultos de ese país padecen una alteración de la tolerancia a la glucosa o «prediabetes», definida como un aumento de la glucemia que no alcanza el criterio aceptado para un diagnóstico definitivo de diabetes (v. más adelante). Las personas con prediabetes presentan riesgo elevado de desarrollar una diabetes establecida. En comparación con los blancos no hispanos, los indios nativos de Norteamérica, los afroamericanos y los hispanos tienen de 1,5 a 2 veces mayor probabilidad de sufrir diabetes a lo largo de su vida. La Organización Mundial de la Salud estima que unos 346 millones de personas padecen diabetes en todo el mundo, siendo la India y China los países que más contribuyen a la carga de enfermedad diabética. El incremento de los estilos de vida sedentarios y de los malos hábitos alimentarios ha dado lugar a una expansión simultánea de la diabetes y la obesidad, en lo que algunos han llamado *diabesidad epidémica.* Por desgracia, la obesidad y la diabetes actualmente se han expandido a los niños que basan su dieta en la comida «basura» y que no hacen el suficiente ejercicio.

La tasa de mortalidad por diabetes varía según los países, correspondiendo a los de renta media y baja casi el 80% de las muertes relacionadas con diabetes y tasas de mortalidad que casi duplican las de los países desarrollados. Sin embargo, la diabetes continúa siendo una de las 10 enfermedades «asesinas» principales en EE. UU. El coste anual total relacionado con la diabetes en ese país alcanza la ingente cifra de 174.000 millones de dólares, de los que 116.000 millones corresponden a costes médicos directos, en tanto que los 58.000 millones restantes son costes indirectos por discapacidad, pérdida de horas de trabajo y mortalidad prematura.

Diagnóstico

La glucemia se mantiene normalmente en un rango muy estrecho, por lo general entre 70 y 120 mg/dl. Según la ADA y la OMS, **entre los criterios diagnósticos para la diabetes están los siguientes:**

1. Glucemia plasmática en ayunas ≥ 126 mg/dl.
2. Glucemia plasmática al azar ≥ 200 mg/dl (en un paciente con signos hiperglucémicos clásicos, como se describe más adelante).
3. Prueba de tolerancia a la glucosa oral (PTGO) anómala con una glucemia ≥ 200 mg/dl 2 h después de administrar una dosis de carga de 75 g.
4. Una concentración de hemoglobina glucosilada (Hb_{A1C}) ≥ 6,5% (la hemoglobina glucosilada se analiza más a fondo en el apartado dedicado a las complicaciones crónicas de la diabetes).

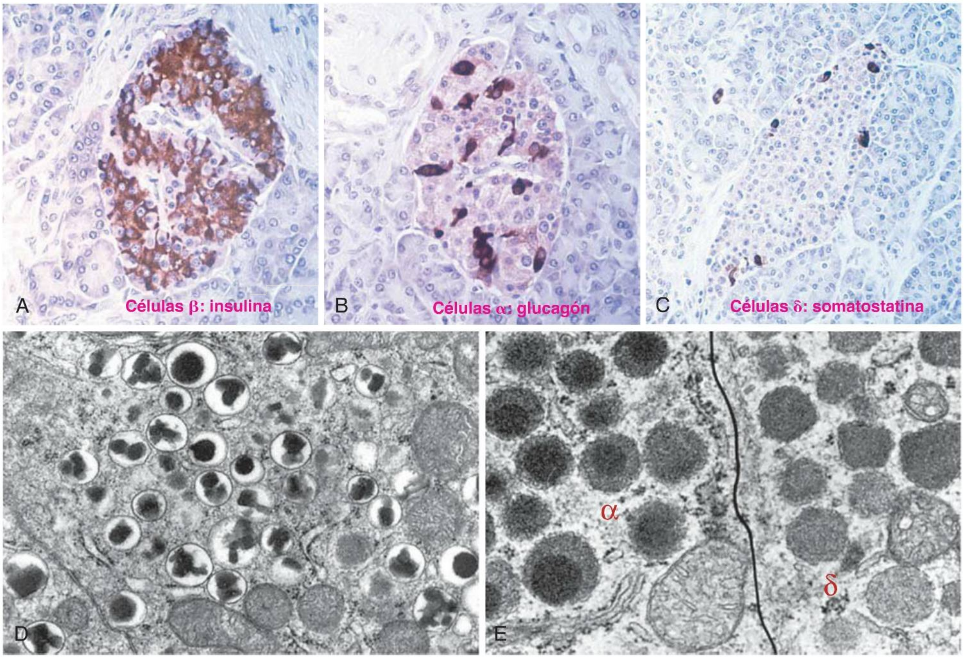


Figura 24-27 Producción de hormonas en las células de los islotes pancreáticos. La tinción con inmunoperoxidasa muestra un producto reactivo oscuro para insulina en las células β **(A),** glucagón en las células α **(B)** y somatostatina en las células δ **(C). D.** Microfotografía electrónica de una célula β con los gránulos rodeados por membrana característicos, cada uno con un núcleo denso a menudo rectangular y un halo definido. **E.** Parte de las células α *(izquierda)* y δ *(derecha)* que también tienen gránulos, pero con membranas dispuestas de forma agregada. El gránulo de la célula α tiene un centro denso redondo. (Microfotografías electrónicas, por cortesía del Dr. Arthur Like, University of Massachusetts Medical School, Worcester, Mass.)

Todas las pruebas, excepto la glucemia al azar en un paciente con signos hiperglucémicos clásicos, deben repetirse y confirmarse otro día. Si hay discordancia entre dos pruebas (p. ej., entre glucosa en ayunas y concentración de Hb_{A1C}), el resultado con mayor grado de anomalía es el que se considera «válido». Conviene reseñar que numerosas agresiones agudas, como infecciones, quemaduras o traumatismos graves, pueden inducir una hiperglucemia transitoria, por secreción de hormonas como las catecolaminas y el cortisol, opuestas a la acción de la insulina. El diagnóstico de diabetes requiere persistencia de la hiperglucemia tras la remisión de la afectación aguda.

La alteración de la tolerancia a la glucosa (prediabetes) se define como:

1. Glucemia plasmática en ayunas entre 100 y 125 mg/dl («tolerancia a la glucosa alterada»).
2. Glucemia 2 h después de una PTGO con 75 g de glucosa de entre 140 y 199 mg/dl.
3. Concentración de hemoglobina glucosilada (Hb_{A1C}) entre el 5,7 y el 6,4%.

Hasta una cuarta parte de las personas con alteración de la tolerancia a la glucosa desarrolla diabetes en un plazo de 5 años, incrementándose el riesgo cuando existen factores adicionales, como obesidad o antecedentes familiares. Por otra parte, los prediabéticos están expuestos a un riesgo significativo de complicaciones cardiovasculares.

Clasificación

Aunque todas las formas de diabetes mellitus comparten la hiperglucemia como característica común, las anomalías implicadas en la aparición de la hiperglucemia son diversas. Los esquemas previos de clasificación de la enfermedad estaban basados en la edad de inicio o en el tipo de tratamiento. Por el contrario, la clasificación etiológica actual refleja los avances en el conocimiento de la patogenia de cada variante (tabla 24-6). La gran mayoría de los casos de diabetes corresponden a dos clases principales:

- **La *diabetes de tipo 1* es una enfermedad autoinmunitaria caracterizada por destrucción de las células β pancreáticas y por una deficiencia absoluta de insulina.** Supone alrededor del 5-10% de todos los casos y es el subtipo más frecuente en los pacientes menores de 20 años.
- **La *diabetes de tipo 2* está causada por una combinación de resistencia periférica a la acción de la insulina y de respuesta secretora inadecuada por las células β pancreáticas («deficiencia relativa de insulina»).** Aproximadamente del 90 al 95% de los pacientes diabéticos sufren una diabetes de tipo 2 y la inmensa mayoría de estas personas tienen sobrepeso. Aunque clásicamente se considera de «inicio en el adulto», la prevalencia de diabetes de tipo 2 en niños y adolescentes está aumentando a un ritmo alarmante debido a las crecientes tasas de obesidad en estos grupos. Un dato esperanzador es que, en EE. UU., la obe-

sidad en niños de entre 2 y 5 años se redujo en un 40% en el período comprendido entre 2004 y 2012, lo que puede ser indicio de inversión de la preocupante tendencia anterior.

Las importantes analogías y diferencias entre las diabetes de tipos 1 y 2 se resumen en la tabla 24-7.

Existen diversas causas monógenas y secundarias para los casos restantes (que se describen más adelante). Conviene destacar que los tipos principales de diabetes tienen mecanismos fisiopatológicos diferentes aunque las complicaciones a largo plazo en riñones, ojos, nervios y vasos sanguíneos son similares igual que las causas principales de morbimortalidad. Exponemos por separado la patogenia de los dos tipos principales, aunque antes revisaremos brevemente la secreción normal de insulina y el mecanismo de acción de la insulina porque son esenciales para comprender la patogenia de la diabetes.

Homeostasia de la glucosa

La homeostasia normal de la glucosa está regulada de modo intensivo por tres procesos interrelacionados: producción hepática de glucosa, captación y utilización de glucosa por los tejidos periféricos sobre todo por el músculo estriado, y acciones de la insulina y de las hormonas antagonistas como glucagón en la captación y el metabolismo de la glucosa.

La insulina y el glucagón tienen efectos reguladores opuestos en la homeostasia de la glucosa. Durante el ayuno una concentración baja de insulina y alta de glucagón facilitan la gluconeogenia y la glucogenólisis (degradación del glucógeno) hepáticas y disminuyen la síntesis de glucógeno evitando así la hipoglucemia. Por tanto, la glucosa plasmática en ayunas está determinada principalmente por la secreción hepática de glucosa. Después de comer, la concentración de insulina sube y la de glucagón baja en respuesta a la carga de glucosa. La insulina promueve la captación y utilización de la glucosa por los tejidos (se describe más adelante). El músculo estriado es el órgano principal sensible a la insulina para el uso posprandial de la glucosa y es esencial para evitar la hiperglucemia y mantener la homeostasia de la glucosa.

Regulación de la liberación de insulina

La insulina es producida en las células β de los islotes pancreáticos (fig. 24-27) en forma de proteína precursora y es dividida proteolíticamente en el complejo de Golgi, dando lugar a la hormona madura y a un subproducto peptídico, el *péptido C*. Tanto la insulina como el péptido C se almacenan en gránulos secretores y son secretados en cantidades equimolares tras un estímulo fisiológico. Por tanto, la concentración de péptido C sirve como marcador indirecto de la función de la célula β, disminuyendo con la pérdida de masa de célula β en la diabetes de tipo 1 o aumentando en la hiperinsulinemia asociada a resistencia a la insulina.

El estímulo principal para la síntesis y liberación de insulina es la propia glucosa. Un incremento de la glucemia provoca la captación de glucosa por las células β pancreáticas facilitada por un transportador de glucosa independiente de insulina, GLUT-2 (fig. 24-28). Las células β expresan en la membrana un canal K^+ sensible al ATP con dos subunidades: un canal K^+ sensible a ATP y el receptor de sulfonilurea, que es el sitio de unión de los antidiabéticos orales (sulfonilureas), uno de los diversos tipos de fármacos empleados en el tratamiento de la diabetes (v. más adelante). El metabolismo de la

Tabla 24-6 Clasificación de la diabetes mellitus

Clasificación
Diabetes de tipo 1 (destrucción de célula β que habitualmente provoca una deficiencia absoluta de insulina)
Mediada por inmunidad
Idiopática
Diabetes de tipo 2 (combinación de resistencia a la insulina y disfunción de célula β)
Defectos genéticos de la función de la célula β
Diabetes juvenil de inicio en la madurez (MODY) causada por mutaciones en:
Factor nuclear del hepatocito 4α *(HFN4A)*, MODY1
Glucocinasa *(GCK)*, MODY2
Factor nuclear del hepatocito 1α *(HFN1A)*, MODY3
Homeosecuencia pancreática y duodenal 1 *(PDX1)*, MODY4
Factor nuclear del hepatocito 1α *(HFN1B)*, MODY5
Factor de diferenciación neurógena 1 *(NEUROD1)*, MODY6
Diabetes neonatal (mutaciones activadoras en *KCNJ11* y *ABCC8* que codifican Kir6.2 y SUR1, respectivamente)
Diabetes y sordera heredadas de la madre (MIDD) por mutaciones del ADN mitocondrial (m.3243A→G)
Defectos en la conversión de proinsulina
Mutaciones del gen de insulina
Defectos genéticos en la acción de la insulina
Resistencia a la insulina de tipo A
Diabetes lipoatrófica
Defectos pancreáticos exocrinos
Pancreatitis crónica
Pancreatectomía/traumatismo
Neoplasia
Fibrosis quística
Hemocromatosis
Pancreatopatía fibrocalculosa
Endocrinopatías
Acromegalia
Síndrome de Cushing
Hipertiroidismo
Feocromocitoma
Glucagonoma
Infecciones
Citomegalovirus
Virus Coxsackie B
Rubéola congénita
Fármacos
Glucocorticoides
Hormona tiroidea
Interferón α
Inhibidores de la proteasa
Agonistas β-adrenérgicos
Tiacidas
Ácido nicotínico
Fenitoína
Vacor
Síndromes genéticos asociados a diabetes
Síndrome de Down
Síndrome de Klinefelter
Síndrome de Turner
Síndrome de Prader-Willi
Diabetes mellitus gestacional

American Diabetes Association: Position statement from the American Diabetes Association on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care 31 (Suppl. 1):S55-S60, 2008.

Tabla 24-7 Diabetes mellitus de tipos 1 y 2

Diabetes mellitus de tipo 1	Diabetes mellitus de tipo 2
Clínica	
Inicio: habitualmente infancia y adolescencia	Inicio: habitualmente adulto; aumento de incidencia en infancia y adolescencia
Peso normal o pérdida de peso previa al diagnóstico	Inmensa mayoría de obesos (80%)
Descenso progresivo de la concentración de insulina	Aumento de insulina en sangre (principio); descenso moderado o insulina normal (tardío)
Autoanticuerpos circulantes contra los islotes (antiinsulina, anti-GAD, anti-ICA512)	Sin autoanticuerpos contra los islotes
Cetoacidosis diabética en ausencia de insulina	Coma hiperosmolar no cetósico más frecuente
Genética	
Asociación principal a genes de clase I y II del CPH; también vinculada a polimorfismos en *CTLA4* y *PTPN22*, y VNTR en gen de insulina	Sin asociación con HLA; vinculado a presuntos genes diabetógenos y relacionados con la obesidad (*TCF7L2, PPARG, FTO*, etc.)
Patogenia	
Disfunción en la selección de linfocitos T y regulación que induce alteración de la tolerancia a los autoantígenos de los islotes	Resistencia a insulina en tejidos periféricos, fallo de compensación por células β
	Múltiples factores asociados a obesidad (ácidos grasos no esterificados, mediadores inflamatorios y adipocinas circulantes) ligados a la patogenia de la resistencia a la insulina
Patología	
Insulitis (infiltrado inflamatorio de linfocitos T y macrófagos)	Sin insulitis; acumulación de amiloide en islotes
Depleción de células β, atrofia de islotes	Depleción ligera de células β

CPH, complejo principal de histocompatibilidad; HLA, antígeno leucocítico humano; VNTR, número variable de tándems repetidos.

glucosa genera ATP, que inhibe la actividad del canal K^+ sensible al ATP con despolarización de la membrana y entrada de Ca^{2+}. El aumento resultante del Ca^{2+} intracelular estimula la secreción de insulina, probablemente de la hormona almacenada en el interior de los gránulos en la célula β. Esta es la fase de *liberación inmediata de insulina.* Si se mantiene el estímulo secretor sigue una respuesta diferida y prolongada con *síntesis activa de insulina.*

La ingesta oral de alimento induce la secreción de múltiples hormonas que desempeñan distintas funciones en la homeostasia de la glucosa y la saciedad. Entre ellas, la clase más importante de hormonas responsables de fomentar la secreción de insulina a partir de células β pancreáticas después de la alimentación son las incretinas. Se han identificado dos de ellas: el *polipéptido insulinótropo dependiente de glucosa (GIP),* secretado por «células K» enteroendocrinas en el intestino delgado proximal, y el *péptido 1 similar a glucagón (GLP-1),* secretado por «células L» en el íleo distal y el colon. La elevación de las concentraciones de GIP y GLP-1 subsiguiente a la ingesta oral de alimento se conoce como «efecto de las incretinas». Además de incrementar la secreción de insulina por las células β, estas hormonas reducen la secreción de glucagón y retrasan el vaciamiento gástrico, lo que favorece la saciedad. Una vez liberados, GIP y GLP-1 son degradados en la circulación por una clase de enzimas conocidas como dipeptidil peptidasas (DPP), sobre todo por la DPP-4. El «efecto de las incretinas» se ve sensiblemente atenuado en pacientes con diabetes de tipo 2, y los intentos de restaurar la función de las incretinas inducen, en ocasiones, mejora del control glucémico y pérdida de peso (por restablecimiento de la saciedad). Estas observaciones han servido de base para el desarrollo de dos nuevas clases de fármacos para pacientes con diabetes de tipo 2: los *agonistas de receptores de GLP-1,* análogos sintéticos de GLP-1 que se unen al receptor de GLP-1, activándolo, en los islotes y en localizaciones extrapancreáticas, y los inhibidores de DPP-4, que aumentan las concentraciones de incretinas endógenas retrasando su degradación.

Acción de la insulina y vías de señalización de la insulina

La insulina es la hormona anabólica más potente conocida, con múltiples efectos sintéticos y promotores del crecimiento (fig. 24-29). La principal función metabólica de la insulina es aumentar la velocidad de transporte de la glucosa a ciertas células del cuerpo, proporcionando una mayor fuente de energía, así como intermedios metabólicos utilizados en la síntesis de elementos constituyentes de las células, como lípidos, nucleótidos y aminoácidos. Estas células son las *células del músculo estriado* (incluso las células miocárdicas) y en menor medida los *adipocitos* que en conjunto representan dos tercios del peso corporal total. La captación de glucosa en otros tejidos periféricos depende de la insulina, sobre todo en el encéfalo. En las células musculares se almacena la glucosa como glucógeno o se oxida para obtener ATP. En el tejido adiposo la glucosa se almacena principalmente como lípidos. Además de promover la

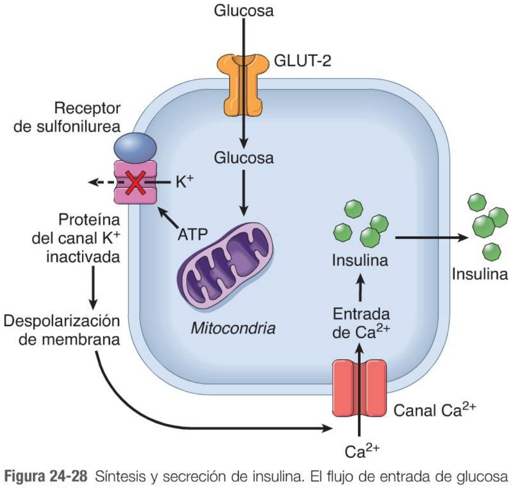


Figura 24-28 Síntesis y secreción de insulina. El flujo de entrada de glucosa en las células β mediante receptores GLUT-2 inicia una cascada de episodios de señalización que culmina con la liberación de reservas de insulina inducida por Ca^{2+} (v. texto para más detalles).

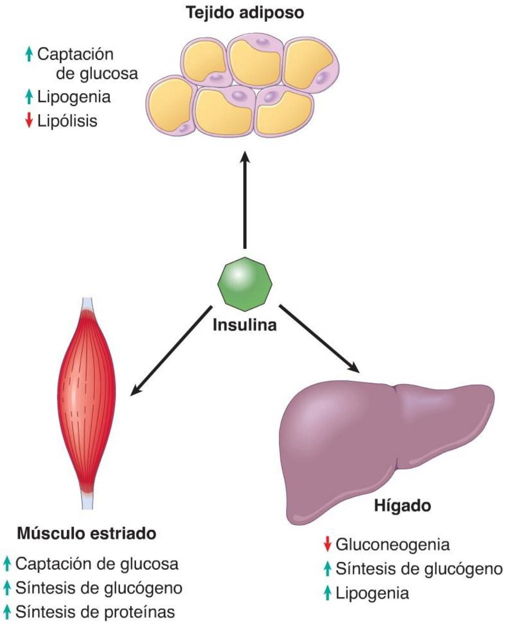


Figura 24-29 Acciones metabólicas de la insulina en el músculo estriado, tejido adiposo e hígado.

síntesis de lípidos, la insulina inhibe su degradación en los adipocitos. De modo similar, la insulina promueve la captación de aminoácidos y la síntesis de proteínas además de inhibir la degradación de estas últimas. De este modo, los efectos anabólicos de la insulina son atribuibles al aumento de la síntesis y la reducción de la degradación de glucógeno, lípidos y proteínas. Además, la insulina tiene diversas funciones *mitógenas,* como el inicio de la síntesis de ADN en ciertas células y la estimulación de su crecimiento y diferenciación.

La base molecular de la señalización de la insulina es compleja; los principales mediadores de la misma se resumen en la figura 24-30. El *receptor de la insulina* es una proteína tetramérica con dos subunidades α y dos β. El dominio citosólico de la subunidad β posee actividad tirosina cinasa. La unión de la insulina al dominio extracelular de la subunidad α activa la subunidad β de la tirosina cinasa con autofosforilación del receptor y fosforilación (activación) de varias proteínas de sustrato intracelular, como la familia de substratos del receptor de insulina (IRS) que comprende IRS1-IRS4 y GAB1. Las proteínas sustrato de hecho activan múltiples cascadas de señalización anterógrada, como las vías MAP cinasa y PI3K, que intervienen en las actividades metabólicas y mitógenas de la insulina en la célula. La señalización de insulina facilita la traficación y el almacenamiento de las vesículas que contienen la proteína transportadora de glucosa GLUT-4 a la membrana plasmática, que promueve la captación de glucosa. Este proceso está mediado por AKT, el efector principal de la vía PI3K, aunque también de modo independiente por la proteína citoplásmica CBL que es una diana de fosforilación directa del receptor de insulina.

Patogenia de la diabetes mellitus de tipo 1

La diabetes mellitus de tipo 1 es una enfermedad autoinmunitaria en la que la destrucción de los islotes está causada principalmente por células efectoras inmunitarias que reaccionan contra antígenos de las células β endógenas. La diabetes de tipo 1 comienza con más frecuencia en la infancia, se manifiesta en la pubertad y avanza con la edad. Dado que la enfermedad puede desarrollarse a cualquier edad, incluida la edad adulta avanzada, la antigua denominación de «diabetes juvenil» se considera imprecisa. De modo similar, el término antiguo «diabetes mellitus insulinodependiente» ha quedado fuera de la clasificación actual de la diabetes, ya que todas las formas de la enfermedad pueden tratarse con insulina. No obstante, la mayoría de los pacientes con diabetes de tipo 1 dependen de la insulina para sobrevivir, ya que sin ella padecen complicaciones metabólicas graves, como cetoacidosis y coma.

Del mismo modo que la mayoría de las enfermedades autoinmunitarias, la patogenia de la diabetes de tipo 1 es una interacción entre factores genéticos y ambientales.

Predisposición genética

Los estudios epidemiológicos, como los que muestran una tasa de concordancia más alta en gemelos monocigóticos que en los dicigóticos, han confirmado de modo convincen-

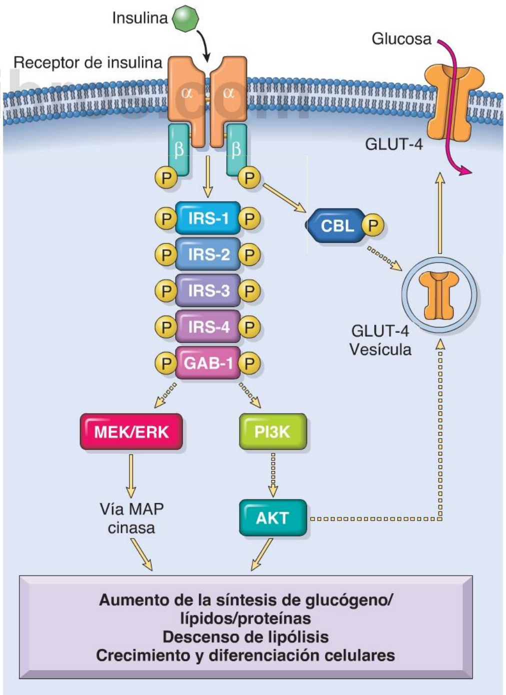


Figura 24-30 Acción de la insulina en una célula diana. Las acciones metabólicas de la insulina son promover la síntesis de glucógeno al activar la glucógeno sintasa y aumentar la síntesis de proteínas y la lipogenia al tiempo que inhibe la lipólisis (v. texto). Las flechas discontinuas representan proteínas intermedias y elementos de unión no mostrados en este diagrama general.

te un fundamento genético para la diabetes de tipo 1. Más recientemente, estudios de asociación pangenómicos han identificado múltiples locus de predisposición genética para la diabetes de tipo 1 así como para la diabetes de tipo 2 (v. más adelante). **Actualmente se conocen más de 30 *loci* de predisposición para la diabetes de tipo 1. El más importante de estos es el grupo de genes *HLA* en el cromosoma 6p21, que según algunos cálculos contribuye hasta en un 50% de la predisposición genética a la diabetes de tipo 1.** El 90-95% de las personas de raza blanca con esta enfermedad tienen un haplotipo HLA-DR3 o HLA-DR4 frente al 40% de las personas sanas. Además, el 40-50% de las personas con diabetes de tipo 1 son heterocigóticos combinados DR3/DR4 frente al 5% de las personas sanas. Las personas sanas con DR3 o DR4 combinado con haplotipo DQ8 (que corresponde a los alelos *DQA1*0301-DQB1*0302*) tienen uno de los riesgos hereditarios más altos de diabetes de tipo 1 en los estudios familiares. De modo previsible, los polimorfismos en las moléculas HLA están en o adyacentes a los puntos de unión a péptido en consonancia con el concepto de que los alelos asociados a enfermedad codifican moléculas con características particulares de representación de antígeno. Sin embargo, como explicamos en el capítulo 6, no se sabe aún si estas asociaciones HLA-enfermedad reflejan la capacidad de moléculas HLA específicas para presentar los autoantígenos de los islotes o si están relacionadas con la función de las moléculas de HLA en la selección y tolerancia de los linfocitos T.

También varios *genes no HLA* confieren predisposición a la diabetes de tipo 1. El primer gen no CPH asociado a enfermedad identificado era la *insulina* con un número variable de repeticiones en tándem (VNTR) en la región promotora asociada a predisposición a la enfermedad. Se desconoce el mecanismo inherente a esta asociación. Es probable que estos polimorfismos influyan en el grado de expresión de insulina en el timo, alterando así la selección negativa de los linfocitos T sensibles a insulina (v. capítulo 6). Ya se ha mencionado la asociación entre los polimorfismos en *CTLA4* y *PTPN22* y la tiroiditis autoinmunitaria. No sorprende que estos genes estén vinculados también a propensión a la diabetes de tipo 1. La relación entre diabetes de tipo 1 y la selección y regulación alteradas de linfocitos T se ve avalada por la llamativa prevalencia de la enfermedad en personas con defectos infrecuentes de línea germinal en genes que codifican reguladores inmunitarios, como el *AIRE,* las mutaciones de los cuales son causantes del síndrome de poliendocrinopatía autoinmunitaria de tipo 1 (APS, tipo 1) (v. apartado «Glándulas suprarrenales» más adelante).

Factores ambientales

Como en otras enfermedades autoinmunitarias, la sensibilidad genética contribuye solo en parte al riesgo de diabetes, desempeñando también una función sustancial los factores ambientales. La naturaleza de estas influencias ambientales continúa, no obstante, siendo un enigma. Aunque los antecedentes de *infecciones víricas* se han propuesto como desencadenantes de la enfermedad, no se ha establecido ni el tipo de virus ni el modo en el que se ve favorecida la autoinmunidad específica frente a los islotes. Algunos estudios indican que los virus pueden compartir epítopos con los antígenos de los islotes, y que la respuesta inmunitaria al virus da lugar a reactividad cruzada y destrucción del tejido de los islotes, fenómeno conocido como *similitud molecular*. Por otro lado, también se sabe que ciertas infecciones protegen contra la diabetes de tipo 1.

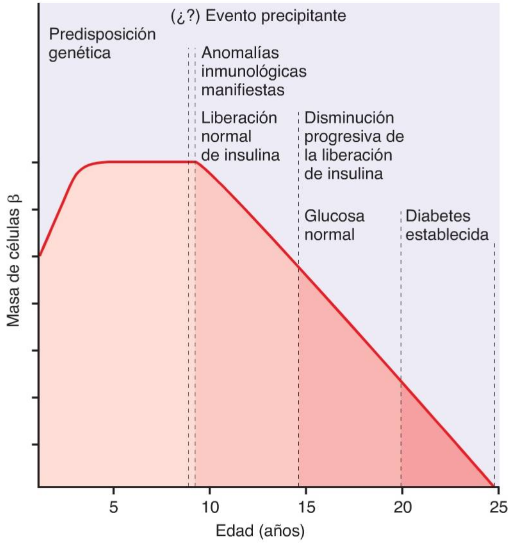


Figura 24-31 Etapas en la evolución de la diabetes mellitus de tipo 1. Las etapas se presentan de izquierda a derecha y se muestra la masa hipotética de células β respecto a la edad. (Tomado de Eisenbarth GE: Type 1 diabetes: a chronic autoimmune disease. N Engl J Med 314:1360, 1986. Copyright © 1986, Massachusetts Medical Society. Todos los derechos reservados.)

Mecanismos de destrucción de las células β

Aunque el inicio clínico de la diabetes de tipo 1 suele ser brusco, puede haber un prolongado período de intervalo entre el proceso autoinmunitario y la aparición de la enfermedad, durante el cual hay una progresiva pérdida de las reservas de insulina (fig. 24-31). Las manifestaciones clásicas de la enfermedad (hiperglucemia y cetosis) aparecen tarde en la evolución después de la destrucción de más del 90% de las células β.

La anomalía inmunitaria fundamental en la diabetes de tipo 1 es un defecto de autotolerancia en los linfocitos T específicos frente a los antígenos de los islotes. Este defecto de tolerancia puede ser consecuencia de una combinación de deleción clonal defectuosa de los linfocitos T autorreactivos en el timo así como defectos en las funciones de los linfocitos T reguladores o resistencia de los linfocitos T efectores a la supresión por células reguladoras. Por tanto, los linfocitos T autorreactivos no solo sobreviven, sino que están listos para responder a los autoantígenos. Se cree que la activación inicial de estas células tiene lugar en los ganglios linfáticos peripancreáticos quizá en respuesta a los antígenos liberados por los islotes dañados. Los linfocitos T activados circulan después hacia el páncreas donde lesionan las células β. En este efecto lesivo pueden participar múltiples tipos de linfocitos T, como los T_H1 (que pueden secretar citocinas, como IFN-γ y TNF, que lesionan las células β) y los CTL CD8+ (que destruyen las células β de modo directo). Los autoantígenos de los islotes que son objetivos del ataque inmunitario pueden ser la insulina y la enzima descarboxilasa del ácido glutámico (GAD) de la célula β y el autoantígeno 512 de la célula del islote (ICA512).

Se sospecha la participación de los anticuerpos en la diabetes de tipo 1 por la presencia de autoanticuerpos contra los antígenos del islote en la inmensa mayoría de los pacientes

con diabetes de tipo 1, así como en familiares asintomáticos con riesgo de progresión a enfermedad establecida. De hecho, la presencia de anticuerpos contra la célula del islote es un marcador de predicción de la enfermedad. Sin embargo, no está claro si los autoanticuerpos producen la lesión o son un producto de la lesión del islote.

Patogenia de la diabetes mellitus de tipo 2

La diabetes de tipo 2 es una enfermedad compleja que implica interacción de factores genéticos y ambientales y la presencia de un estado proinflamatorio. A diferencia de la de tipo 1, en ella no hay evidencia de base autoinmunitaria.

Factores genéticos

La sensibilidad genética contribuye a la patogenia, según pone de manifiesto la tasa de concordancia de enfermedad en gemelos monocigóticos, de más del 90%. Además, los parientes de primer grado tienen un riesgo de 5 a 10 veces superior de desarrollar diabetes de tipo 2 que quienes no tienen antecedentes familiares, en grupos comparados de edad y peso. Los estudios de asociación pangenómica (GWAS, del inglés *genome-wide association studies*), desarrollados a lo largo de la última década, han identificado al menos 30 *loci* que, individualmente, confieren un riesgo escaso o moderado de desarrollar diabetes de tipo 2 a lo largo de la vida. La descripción detallada de estos *loci* trasciende el ámbito de cobertura de este capítulo, aunque muchos de los polimorfismos identificados se encuentran en genes asociados a la *secreción de insulina.* En la actualidad se trabaja para determinar los mecanismos bioquímicos a través de los cuales estos y otros genes afines contribuyen a la patogenia de la diabetes.

Factores ambientales

El factor de riesgo ambiental más importante en la diabetes de tipo 2 es la obesidad, en especial central o visceral. Más del 80% de los diabéticos de tipo 2 son obesos, y la incidencia a escala mundial de la diabetes ha aumentado en proporción a la extensión de la obesidad. Esta contribuye al desarrollo de las anomalías metabólicas cardinales de la enfermedad (v. más adelante) y de resistencia a la insulina en fases tempranas de la misma. De hecho, incluso una ligera pérdida de peso mediante modificaciones de la dieta puede reducir la resistencia a la insulina y mejorar la tolerancia a la glucosa. Un estilo de vida sedentario (caracterizado por falta de ejercicio) es otro de los factores de riesgo de diabetes, independiente de la obesidad. La pérdida de peso y el ejercicio suelen tener efectos aditivos sobre la mejora de la sensibilidad a la insulina y son las medidas no farmacológicas instauradas en primer lugar en pacientes con diabetes de tipo 2 leve.

Defectos metabólicos en la diabetes

Los dos defectos metabólicos cardinales que caracterizan la diabetes de tipo 2 son:

- Respuesta alterada de los tejidos periféricos a la insulina, en especial los de músculo esquelético, tejido adiposo e hígado **(resistencia a la insulina).**
- Secreción inadecuada de insulina en presencia de resistencia a la insulina e hiperglucemia **(disfunción de células β).**

La resistencia a la insulina precede a la hiperglucemia y suele estar asociada a una hiperfunción compensadora de las células β e hiperinsulinemia en las fases iniciales de la evolución de la diabetes (fig. 24-32). Con el tiempo, la incapacidad de las células β para adaptarse al aumento de las necesidades de secreción para mantener un estado euglucémico da paso a hiperglucemia crónica y a las consiguientes complicaciones a largo plazo de la diabetes.

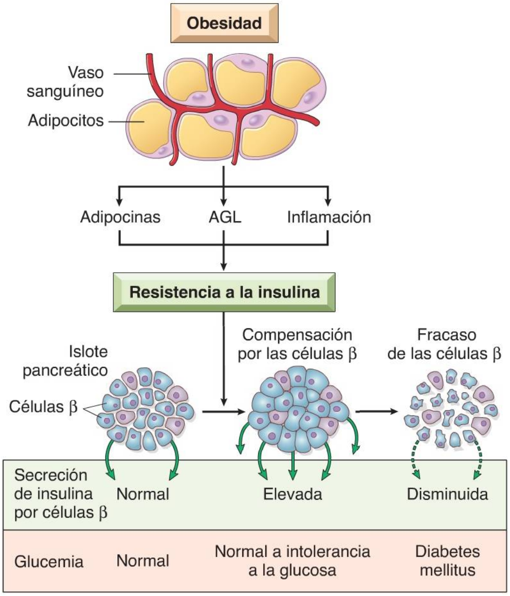


Figura 24-32 Desarrollo de la diabetes de tipo 2. La resistencia a la insulina asociada a obesidad está causada por adipocinas, ácidos grasos libres e inflamación crónica del tejido adiposo. Las células β pancreáticas compensan la resistencia a la insulina mediante hipersecreción de insulina. No obstante, en algún momento la compensación de las células β se convierte en insuficiencia de las células β y aparece la diabetes. AGL, ácidos grasos libres. (Reproducido con autorización a partir de Kasuga M: Insulin resistance and pancreatic β-cell failure. J Clin Invest 116:1756, 2006.)

Resistencia a la insulina

La resistencia a la insulina se define como un defecto en la respuesta normal de los tejidos diana a la insulina. El hígado, el músculo esquelético y el tejido adiposo son las principales localizaciones en las que la resistencia a la insulina se manifiesta como una tolerancia anómala a la glucosa. La resistencia a la insulina da lugar a:

- Incapacidad para inhibir la producción de glucosa endógena (gluconeogenia) en el hígado, que contribuye al desarrollo de glucemia en ayunas elevada.
- Incapacidad de captación de glucosa y síntesis de glucógeno en el músculo esquelético después de una comida, lo que eleva la glucemia posprandial.
- Incapacidad para inhibir la lipoproteína lipasa en el tejido adiposo, que determina un exceso de ácidos grasos libres (AGL) circulantes y, a su vez, amplificación del estado de resistencia a la insulina.

Se han identificado diversos defectos funcionales en la vía de señalización de la insulina en estados de resistencia a la misma. Por ejemplo, en los tejidos periféricos se observan disminución de la fosforilación de tirosina y del receptor de insulina y las proteínas IRS, lo que afecta a la señalización de la insulina y reduce la concentración del transportador de glu-

cosa GLUT-4 en la superficie celular (v. fig. 24-30). De hecho, uno de los mecanismos mediante los cuales el ejercicio mejora la sensibilidad a la insulina es el incremento de la translocación de GLUT-4 a la superficie de las células de músculo esquelético.

Obesidad y resistencia a la insulina. Son muchos los factores implicados en la resistencia a la insulina y, probablemente, la obesidad es el más importante de ellos. El riesgo de diabetes aumenta al hacerlo el índice de masa corporal (un indicador del contenido de grasa corporal). No solo influye en la sensibilidad a la insulina la cantidad absoluta, sino también la distribución de la grasa: es más probable que la resistencia a la insulina se relacione con obesidad central (grasa abdominal) que con depósitos periféricos de grasa (glúteos/subcutáneos).

La obesidad puede deteriorar la sensibilidad a la insulina por distintas vías (v. fig. 24-32):

- *Ácidos grasos libres (AGL).* Estudios transversales han demostrado una correlación inversa entre los AGL plasmáticos en ayunas y la sensibilidad a la insulina. El tejido adiposo central es más «lipolítico» que el periférico, lo que explica las consecuencias especialmente perjudiciales de este tipo de distribución de la grasa. Los AGL en exceso saturan las vías de oxidación de ácidos grasos intracelulares, provocando acumulación de intermediarios citoplásmicos, como el diacilglicerol (DAG). Estos intermediarios «tóxicos» pueden atenuar la señalización a través de la vía del receptor de insulina. En los hepatocitos, la insulina inhibe normalmente la gluconeogenia mediante el bloqueo de la actividad de la fosfoenolpiruvato carboxicinasa, el primer paso enzimático de este proceso. La señalización de insulina atenuada permite a la fosfoenolpiruvato carboxicinasa «potenciar» la gluconeogenia. El exceso de AGL compite también con la glucosa por la oxidación del sustrato y provoca una inhibición retrógrada de las enzimas glucolíticas que acentúa el desequilibrio ya existente de glucosa.
- *Adipocinas.* Cabe recordar que el tejido adiposo no es simplemente un depósito pasivo de grasa, sino un órgano endocrino funcional que secreta hormonas en respuesta a cambios en el estado metabólico (v. capítulo 9). Se han identificado diversas proteínas secretadas a la circulación sistémica por el tejido adiposo denominadas, en conjunto, *adipocinas* (o citocinas adiposas). Algunas de ellas promueven la hiperglucemia, y otras (como la leptina y la adiponectina) reducen la glucemia, en parte incrementando la sensibilidad a la insulina en tejidos periféricos. Las concentraciones de adiponectina disminuyen en la obesidad, lo que contribuye a la resistencia a la insulina.
- *Inflamación.* En los últimos años, la inflamación se ha manifestado como importante factor en la patogenia de la diabetes de tipo 2. En la actualidad se sabe que un medio inflamatorio –no mediado por un proceso autoinmunitario, como sucede en la diabetes de tipo 1, sino por citocinas proinflamatorias secretadas en respuesta a un exceso de nutrientes, como los ácidos grasos libres (AGL) o la glucosa– determina resistencia a la insulina y disfunción de células β. El exceso de AGL en macrófagos y células β puede activar el inflamasoma, un complejo citoplásmico multiproteico que provoca la secreción de la citocina interleucina IL-1β (v. capítulo 3). A su vez, la IL-1β media la secreción de citocinas inflamatorias adicionales por parte de macrófagos, células de los islotes y otras células. La IL-1 y otras citocinas son liberadas a la circulación y actúan sobre los principales sitios de acción de la insulina para promover la resistencia a ella. Así pues, el exceso de AGL puede obstaculizar la señalización de la insulina directamente hacia los tejidos periféricos, así como, indirectamente, liberando citocinas proinflamatorias.

Disfunción de células β

Mientras que la resistencia a la insulina por sí misma puede deteriorar la tolerancia a la glucosa, **la disfunción de células β es un requisito virtualmente imprescindible para el desarrollo de una diabetes establecida.** A diferencia de las graves anomalías genéticas en la función de las células β que se registran en las formas monogénicas de diabetes (v. más adelante), realmente dicha función aumenta en el curso temprano de la enfermedad en la mayoría de los afectados por diabetes de tipo 2 «esporádica», sobre todo como compensación para contrarrestar la resistencia a la insulina y mantener la euglucemia. No obstante, en última instancia, las células β aparentemente agotan su capacidad de adaptación a las demandas a largo plazo derivadas de la resistencia a la insulina, y el estado hiperinsulinémico da paso a un estado de relativa deficiencia de insulina.

Diversos mecanismos se han visto implicados en el favorecimiento de la disfunción de células β en la diabetes de tipo 2; cabe mencionar los siguientes:

- Exceso de ácidos grasos libres que afecta a la función de las células β y atenúa la liberación de insulina *(«lipotoxicidad»).*
- Efecto de la hiperglucemia crónica *(«glucotoxicidad»).*
- *«Efecto de las incretinas»* anómalo, que determina reducción de la secreción de GIP y GLP-1, hormonas promotoras de la secreción de insulina (v. anteriormente).
- Depósito de amiloide en los islotes. Se trata de un hallazgo característico de personas con diabetes de tipo 2 de larga duración, presente en más del 90% de los islotes diabéticos examinados, aunque no está claro si se trata de la causa o el efecto del «agotamiento» de las células β.
- Por último, el efecto de la genética no puede ser ignorado, ya que muchos de los polimorfismos asociados a riesgo de desarrollo de diabetes 2 a lo largo de la vida se registran en genes que controlan la secreción de insulina (v. anteriormente).

Formas monogénicas de diabetes

Aunque las causas genéticas de diabetes son infrecuentes, su estudio ha ido en aumento con la esperanza de obtener nuevos descubrimientos sobre la enfermedad. Como muestra la tabla 24-6, las formas monogénicas de diabetes se clasifican por separado de los tipos 1 y 2. Estas formas de diabetes se deben a un defecto primario en la función de la célula β o a un defecto en la señalización del receptor insulina-insulina (se describe más adelante).

Defectos genéticos en la función de la célula β. Aproximadamente el 1-2% de los diabéticos son portadores de un defecto primario en la función de la célula β que no produce pérdida de células β, aunque afecta a la masa de células β y/o a la producción de insulina. Esta forma de diabetes monogénica está causada por un grupo heterogéneo de defectos genéticos. El mayor subgrupo de pacientes de esta categoría se encuadraba tradicionalmente en la «diabetes juvenil de inicio en la madurez » o MODY (del inglés *maturity onset diabetes of the young*) por su similitud superficial con la diabetes de tipo 2 y su aparición en personas jóvenes. Puede ser causada por mutaciones con pérdida de función en la línea germinal en uno de seis genes (v. tabla 24-6), de las que las mutaciones del

gen *glucocinasa (GCK)* son las más frecuentes. La glucocinasa es una fase limitante de la velocidad en el metabolismo oxidativo de la glucosa, que, a su vez, está acoplado a la secreción de insulina en las células β de los islotes (fig. 24-28). Otras causas genéticas infrecuentes de defectos primarios en la función de las células β son las mutaciones de los genes que codifican las dos subunidades del canal de K^+ sensible a ATP, las alteraciones del ADN mitocondrial (que pueden impedir la síntesis de ATP) y las mutaciones del propio gen de la insulina.

Defectos genéticos que alteran la respuesta tisular a la insulina. Algunas mutaciones infrecuentes del *receptor de insulina* que afectan a la síntesis del receptor, unión a insulina o actividad tirosina cinasa del receptor pueden causar una resistencia intensa a la insulina acompañada de hiperinsulinemia y diabetes (resistencia a la insulina de tipo A). Dichos pacientes tienen a menudo una hiperpigmentación aterciopelada de la piel denominada *acantosis* nigricans. Las mujeres con resistencia a la insulina de tipo A presentan a menudo ovarios poliquísticos y aumento de la concentración de andrógenos. La *diabetes lipoatrófica,* como su nombre indica, consiste en hiperglucemia acompañada de pérdida de tejido adiposo, sobre todo de la grasa subcutánea. Este infrecuente grupo de trastornos genéticos comparte la resistencia a la insulina, diabetes, hipertrigliceridemia, acantosis *nigricans* y acumulación anómala de grasa en el hígado (esteatosis hepática). Se han descrito muchos subtipos de diabetes lipoatrófica cada uno relacionado con una mutación causal diferente.

Diabetes y embarazo

El embarazo puede verse complicado por la diabetes en uno de los dos contextos siguientes: cuando las mujeres con diabetes preexistente quedan embarazadas (diabetes «pregestacional», establecida o manifiesta) o cuando las mujeres previamente euglucémicas desarrollan alteración de la tolerancia a la glucosa y diabetes por primera vez durante el embarazo (diabetes «gestacional»). Alrededor del 5% de los embarazos que se producen en EE. UU. se complican con una hiperglucemia, y la incidencia de la diabetes tanto pregestacional como gestacional está incrementándose en paralelo al aumento de la obesidad y la diabetes en la población general. El embarazo es un estado «diabetógeno», en el que el medio hormonal predominante favorece la resistencia a la insulina. En una mujer previamente euglucémica, por lo demás propensa por factores genéticos y ambientales, la consecuencia puede ser la diabetes gestacional. Las mujeres con diabetes pregestacional (en la que la hiperglucemia ya está presente en el período periconcepcional) están expuestas a mayor riesgo de *muerte fetal* o *malformaciones congénitas* o del feto. La diabetes mal controlada que se desarrolla en una fase tardía del embarazo, con independencia de los antecedentes, puede producir peso excesivo del recién nacido *(macrosomía),* así como secuelas a largo plazo en el niño expuesto a un entorno intrauterino diabético, como obesidad y diabetes en fases posteriores de la vida. La diabetes gestacional suele remitir después del parto. Sin embargo, la mayoría de las mujeres que la padecen desarrollan una diabetes establecida en un plazo de 10 a 20 años.

Características clínicas de la diabetes

Es difícil sintetizar las diversas formas clínicas de la diabetes mellitus. A continuación se expondrán las presentaciones iniciales y pautas de diagnóstico más frecuentes para cada uno de los dos subtipos principales, continuando con un análisis de las complicaciones agudas y crónicas (a largo plazo) de la diabetes.

Antes se pensaba que la **diabetes de tipo 1** afectaba principalmente a menores de 18 años, aunque ahora se sabe que se produce a cualquier edad. En los primeros 1-2 años de una diabetes de tipo 1 establecida, las necesidades de insulina exógena pueden ser mínimas, debido a la secreción de insulina endógena (el denominado *período de luna de miel*). Después, la reserva residual de células β se agota y la necesidad de insulina endógena aumenta notablemente. Aunque la destrucción de las células β es un proceso prolongado, la transición de la intolerancia a la glucosa a la diabetes establecida puede ser brusca y, a menudo, coincide con algún desencadenante, como una infección, que aumenta la necesidad de insulina.

A diferencia de quienes padecen diabetes de tipo 1, los pacientes con **diabetes de tipo 2** suelen ser mayores de 40 años y a menudo obesos. Sin embargo, el aumento de la obesidad y del estilo de vida sedentario en nuestra sociedad ha incrementado la frecuencia de diabetes de tipo 2 en niños y adolescentes. Algunos pacientes acuden al médico por padecer cansancio injustificado, mareos o visión borrosa. **No obstante, es más habitual que el diagnóstico se establezca tras un análisis de sangre u orina rutinario en personas asintomáticas.** De hecho, en EE. UU., ante el gran número de personas asintomáticas con hiperglucemia no diagnosticada, las pruebas de glucosa de rutina están recomendadas para todos los mayores de 45 años.

Tríada clásica de la diabetes

El inicio de la diabetes de tipo 1 está marcado por poliuria, polidipsia, polifagia y, cuando es grave, cetoacidosis diabética, debidas todas ellas a los trastornos metabólicos. Dado que la insulina es una de las principales hormonas anabólicas del organismo, su deficiencia produce un estado *catabólico* que afecta no solo al metabolismo de la glucosa, sino también al de grasas y proteínas. La secreción no contrarrestada de hormonas antagonistas (glucagón, hormona de crecimiento, adrenalina) influye también en dichas alteraciones metabólicas. La asimilación de la glucosa en el músculo y en el tejido adiposo disminuye mucho o desaparece. No solo cesa el almacenamiento de glucógeno en el hígado y en el músculo, sino que las reservas se agotan por efecto de la glucogenólisis. La hiperglucemia consiguiente sobrepasa el umbral de reabsorción renal y se produce glucosuria. La glucosuria induce diuresis osmótica, y la *poliuria* provoca pérdida intensa de agua y electrólitos (fig. 24-33). La obligada pérdida renal de agua, combinada con la hiperosmolaridad debida al aumento de la glucemia, tiende a reducir el agua intracelular y activa los osmorreceptores de los centros encefálicos de la sed. Ello provoca una sed intensa *(polidipsia).* La deficiencia de insulina induce un desplazamiento del anabolismo por insulina al catabolismo de las proteínas y las grasas. Aumenta la proteólisis, liberándose aminoácidos originados por gluconeogenia, captados por el hígado para formar glucosa. El catabolismo de las proteínas y grasas provoca un balance energético negativo, que, a su vez, aumenta el apetito *(polifagia)* y completa la tríada clásica de poliuria, polidipsia y polifagia. A pesar del aumento del apetito, prevalecen los efectos catabólicos y se produce pérdida de peso y debilidad muscular. La combinación de polifagia y pérdida de peso es paradójica, y siempre debe hacer sospechar de una posible diabetes.

Complicaciones metabólicas agudas de la diabetes

La *cetoacidosis diabética* es una complicación grave de la diabetes de tipo 1, aunque también es posible en la de tipo 2, si

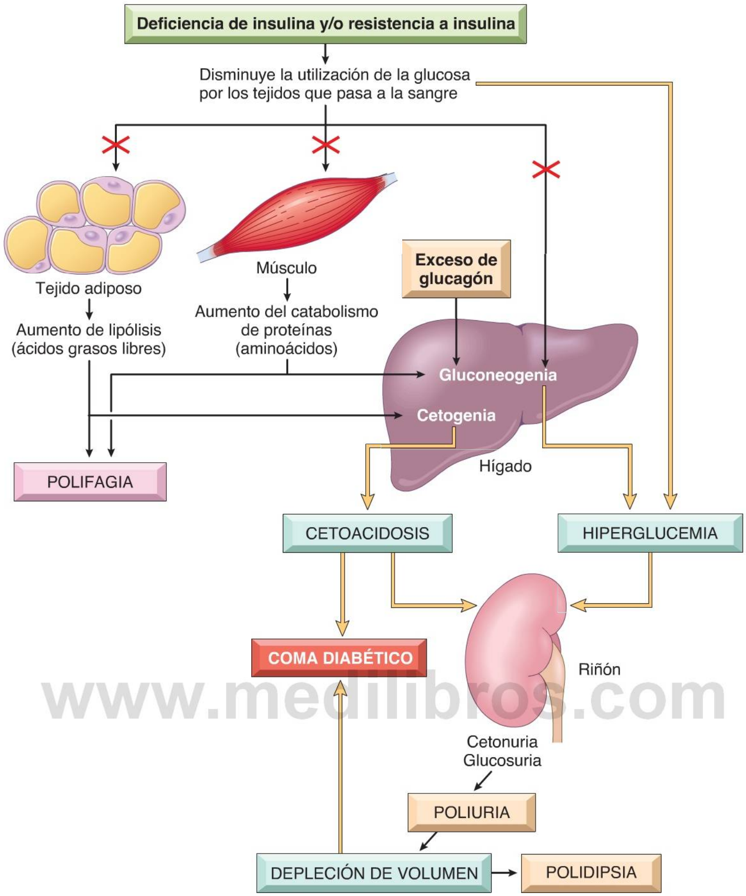


Figura 24-33 Secuencia de alteraciones metabólicas subyacentes a las manifestaciones clínicas de la diabetes. Una deficiencia absoluta de insulina provoca un estado catabólico que culmina en cetoacidosis e intensa depleción de volumen. Esto causa un compromiso del sistema nervioso central suficiente para llevar al coma y finalmente a la muerte si no se aplica tratamiento.

bien con frecuencia e intensidad menores. El factor desencadenante más común es la incapacidad para captar insulina, aunque otros condicionantes, como infecciones u otras enfermedades concomitantes, traumatismos o ciertos fármacos, a veces son la causa de esta complicación. Muchos de dichos factores se asocian a liberación de la catecolamina *adrenalina,* que bloquea la acción de la insulina residual y estimula la secreción de glucagón. La deficiencia de insulina, combinada con el exceso de glucagón, disminuye la utilización periférica de la glucosa y aumenta la gluconeogenia, agravando sensiblemente la hiperglucemia (la glucemia suele ser de 250 a 600 mg/dl). La hiperglucemia provoca diuresis osmótica y deshidratación, características del estado cetoacidótico.

El segundo efecto relevante de la deficiencia de insulina es la activación de la maquinaria cetógena. La deficiencia de insulina estimula la lipoproteína lipasa, con la consiguiente degradación de los depósitos grasos y aumento de la concentración de ácidos grasos libres. Cuando estos alcanzan el hígado son esterificados para formar acil-coenzima A grasa. La oxidación de las moléculas de acil-coenzima A grasa en el interior de las mitocondrias hepáticas produce *cuerpos cetónicos* (ácido acetoacético y ácido β-hidroxibutírico). La velocidad de formación de cuerpos cetónicos puede sobrepasar la velocidad de utilización de estos por los tejidos periféricos, como consecuencia de lo cual se producen *cetonemia* y *cetonuria.* Si la excreción urinaria de cetonas disminuye por deshidratación, se produce una *cetoacidosis metabólica* sistémica. La liberación de aminoácidos cetógenos por el catabolismo de las proteínas agrava el estado cetósico.

Las manifestaciones clínicas de la cetoacidosis diabética comprenden fatiga, náuseas y vómitos, dolor abdominal intenso, un característico olor a fruta, y respiración profunda y dificultosa (conocida como *respiración de Kussmaul*). La persistencia del estado cetósico da lugar, en último término, a la depresión del nivel de consciencia y el coma. La inversión de la cetoacidosis requiere administración de insulina, correc-

ción de la acidosis metabólica y tratamiento de los factores precipitantes subyacentes, como la infección.

A diferencia de lo que sucede en la diabetes de tipo 1, la frecuencia de la cetoacidosis en la de tipo 2 es significativamente escasa, presumiblemente debido a que las concentraciones de insulina en la vena porta en estos pacientes son elevadas, lo que evita la oxidación de ácidos grasos ilimitada en el hígado y mantiene bajo control la formación de cuerpos cetónicos. No obstante, **los diabéticos de tipo 2 pueden desarrollar un trastorno conocido como síndrome hiperosmótico hiperosmolar** (SHH), inducido por la intensa deshidratación derivada de la diuresis osmótica sostenida (sobre todo en pacientes que no beben el agua suficiente para compensar las pérdidas urinarias por hiperglucemia crónica). Es característico que la persona afectada sea un diabético de edad avanzada, incapacitado por un accidente cerebrovascular o una infección, y que no es capaz de mantener una ingesta de agua adecuada. Por otro lado, la ausencia de cetoacidosis y de sus síntomas (náuseas, vómitos, respiración de Kussmaul) retrasa la solicitud de atención médica hasta que la deshidratación y el deterioro del estado mental son graves. La hiperglucemia suele ser mayor que en la cetoacidosis diabética, con niveles de entre 600 y 1.200 mg/dl.

Paradójicamente, la complicación metabólica aguda más frecuente en ambos tipos de diabetes es la *hipoglucemia*, generalmente producida por omitir una comida, hacer demasiado ejercicio, administrarse insulina en exceso o en el curso de la fase de determinación de la dosis adecuada de fármacos antidiabéticos. Entre los signos y síntomas de la hipoglucemia se cuentan mareo, confusión, sudoración, palpitaciones y taquicardia. Si persiste, es posible que el paciente llegue a perder el conocimiento. La inversión de la hipoglucemia mediante ingesta oral o intravenosa de glucosa evita la lesión neurológica permanente.

Complicaciones crónicas de la diabetes

La morbilidad asociada a diabetes de larga duración de cualquier tipo se debe a lesión de arterias musculares de tamaño grande o medio *(enfermedad macrovascular diabética)* o de tamaño pequeño *(enfermedad microvascular diabética)* por hiperglucemia crónica. La enfermedad macrovascular induce ateroesclerosis acelerada en los diabéticos, dando lugar a mayor riesgo de infarto de miocardio, accidente cerebrovascular e isquemia en las extremidades inferiores. Los efectos de la enfermedad microvascular son más acentuados en la retina, los riñones y los nervios periféricos, produciéndose *retinopatía, nefropatía y neuropatía diabéticas,* respectivamente (v. más adelante).

Patogenia de las complicaciones crónicas. **La hiperglucemia persistente («glucotoxicidad») parece responsable de las complicaciones a largo plazo de la diabetes.** Gran parte de la evidencia sobre la influencia del control glucémico en la mejora de las complicaciones a largo plazo de la diabetes procede de extensos estudios aleatorizados. La evaluación del control glucémico en dichos estudios está basada en el porcentaje de *hemoglobina glucosilada,* también conocida como Hb_{A1C}, formada por la adición no covalente de moléculas de glucosa a la hemoglobina en los eritrocitos. A diferencia de la glucemia, la Hb_{A1C} es un indicador del control glucémico a lo largo de la vida media de un eritrocito (120 días) y resulta poco afectada por las variaciones diarias. *En pacientes diabéticos, se recomienda que la Hb_{A1C} se mantenga por debajo del 7%*. Es importante subrayar que la hiperglucemia no es el único factor responsable de las complicaciones diabéticas a largo plazo, y que otras anomalías subyacentes, como la resistencia a la insulina y enfermedades concomitantes como la obesidad, desempeñan también un papel importante.

Al menos cuatro mecanismos distintos se han relacionado con los efectos nocivos para los tejidos periféricos de la hiperglucemia persistente, aunque no está clara la prioridad de unas sobre otras. **Para cada uno de los mecanismos propuestos, se cree que el flujo aumentado de glucosa a través de varias vías metabólicas intracelulares genera precursores perjudiciales que contribuyen al desarrollo de lesión orgánica terminal.**

Formación de productos terminales de glucación avanzada. Los *productos finales de la glucación avanzada* (AGE) se forman como consecuencia de reacciones no enzimáticas entre precursores dicarbonilo derivados de glucosa intracelulares (glioxal, metilglioxal y 3-desoxiglucosona) con grupos amino de proteínas intra- y extracelulares. La velocidad natural de formación de AGE aumenta en presencia de hiperglucemia. Los AGE se unen a un receptor específico (RAGE) expresado en las células inflamatorias (macrófagos y linfocitos T), endotelio y músculo liso vascular. Los efectos perjudiciales del eje de señalización AGE-RAGE en el interior del compartimento intravascular son:

- Liberación de *citocinas y factores de crecimiento,* incluidos el *factor de crecimiento transformante β* (TGF-β), que induce depósito del exceso de material de membrana basal, y el *factor de crecimiento endotelial vascular* (VEGF), implicado en la retinopatía diabética (v. más adelante).
- Generación de *especies reactivas del oxígeno* (ERO) en las células endoteliales.
- Aumento de la *actividad procoagulante* en células endoteliales y macrófagos.
- Aumento de la *proliferación de las células musculares lisas vasculares* y de la *síntesis de matriz extracelular.*

De modo poco sorprendente la sobreexpresión específica endotelial de RAGE en ratones diabéticos acelera la lesión de vasos grandes y la microangiopatía, mientras que los ratones sin RAGE muestran atenuación de estos efectos. Se han sintetizado antagonistas del RAGE como estrategia terapéutica en la diabetes y están analizándose en ensayos clínicos.

Además de los efectos mediados por receptor, los AGE pueden establecer de modo directo enlaces cruzados con las proteínas de la matriz extracelular. La formación de enlaces cruzados en las moléculas de colágeno de tipo I de los grandes vasos disminuye su elasticidad y puede predisponer a estos vasos al cizallamiento y la lesión endotelial (v. capítulo 11). De modo similar, los enlaces cruzados inducidos por AGE en el colágeno de tipo IV de la membrana basal disminuyen la adhesión de la célula endotelial y aumentan la extravasación de líquido. Las proteínas que establecen enlaces cruzados por los AGE son resistentes a la digestión proteolítica. Así, la formación de enlaces cruzados disminuye la eliminación de proteínas y favorece su acumulación. Los componentes de la matriz modificados por los AGE retienen también proteínas no glucosiladas plasmáticas o intersticiales. En los vasos grandes la retención de LDL, por ejemplo, retrasa su salida de la pared y aumenta la acumulación de colesterol en la íntima, acelerando así la aterogenia (v. capítulo 11). En los capilares, incluso en los de los glomérulos renales, las proteínas plasmáticas como la albúmina se unen a la membrana basal glucosilada y son responsables en parte del engrosamiento de la misma característico de la microangiopatía diabética.

Activación de la proteína cinasa C. La activación dependiente del calcio de la proteína cinasa C (PKC) intracelular y del segundo mensajero diacilglicerol (DAG) es una importante vía de transducción de señales. La hiperglucemia intracelular estimula la síntesis *de novo* de DAG a partir de intermediarios glucolíticos e induce un exceso de activación de PKC. Los efectos distales de la activación PKC son diversos, y entre ellos se cuentan producción a cargo del endotelio vascular de VEGF, TGF-β y proteína inhibidora del activador del plasminógeno-1 (PAI-1) procoagulante (v. capítulo 4).

Es evidente que algunos efectos de los AGE y de la PKC activada se solapan, y ambos contribuyen a las complicaciones a largo plazo de la microangiopatía diabética.

Estrés oxidativo y trastornos en las vías de los polioles. En algunos tejidos que no precisan insulina para transportar la glucosa (p. ej., nervios, cristalino, riñones, vasos sanguíneos), la hiperglucemia persistente en el medio extracelular aumenta la glucosa intracelular. Este exceso de glucosa es metabolizado por la enzima *aldosa reductasa* a sorbitol, un poliol, y finalmente a fructosa, en una reacción que emplea NADPH (forma reducida de nicotinamida dinucleótido fosfato) como cofactor. El NADPH es empleado también por la enzima glutatión reductasa en una reacción que regenera el glutatión reducido (GSH). Recuerde que el GSH es uno de los mecanismos antioxidantes importante en la célula (v. capítulo 2) y cualquier descenso de GSH aumenta la sensibilidad celular a las ERO («estrés oxidativo»). En presencia de una hiperglucemia prolongada, la depleción progresiva de NADPH intracelular por aldol reductasa compromete la regeneración de GSH y aumenta la sensibilidad celular al estrés oxidativo. La acumulación de sorbitol en el cristalino contribuye a la formación de cataratas.

Vías de la hexosamina y generación de fructosa-6-fosfato. Por último, se ha postulado que el flujo inducido por la hiperglucemia a través de la vía de la hexosamina aumenta las concentraciones intracelulares de *fructosa-6-fosfato,* que es un sustrato para la glucosilación de proteínas, provocando un exceso de proteoglucanos. Estos cambios de la glucosilación van acompañados de expresión anómala de TGF-β o PAI-1, que agrava la lesión de órganos terminales.

Morfología y características clínicas de las complicaciones crónicas de la diabetes

Los importantes cambios morfológicos se relacionan con las múltiples complicaciones sistémicas tardías de la diabetes. Como se ha expuesto anteriormente, estos cambios se observan tanto en la diabetes de tipo 1 como en la de tipo 2 (fig. 24-34). En primer lugar se analizan los cambios morfológicos y, a continuación, se describen las manifestaciones clínicas derivadas de la morfología alterada.

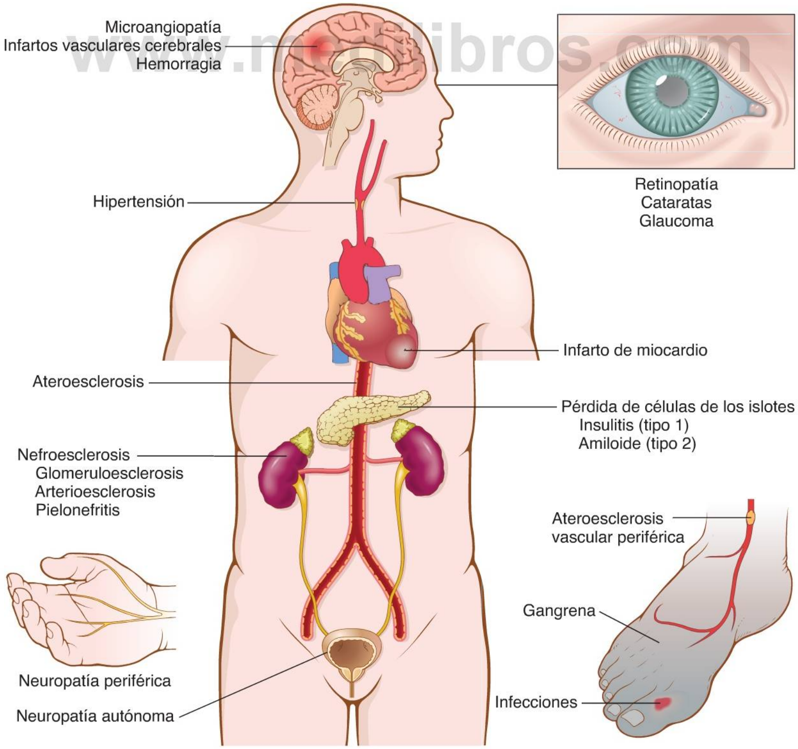


Figura 24-34 Complicaciones a largo plazo de la diabetes.

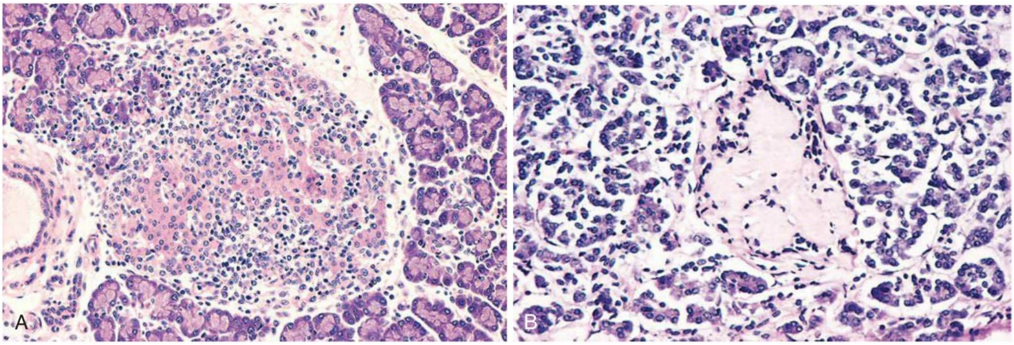


Figura 24-35 **A.** Insulitis en un modelo de rata (BB) de diabetes autoinmunitaria, también presente en la diabetes de tipo 1 humana. **B.** Amiloidosis de un islote pancreático en la diabetes de tipo 2. (**A,** por cortesía del Dr. Arthur Like, University of Massachusetts, Worchester, Mass.)

MORFOLOGÍA

Páncreas

Las lesiones en el páncreas son inconstantes y pocas veces tienen utilidad diagnóstica. Los cambios distintivos son más frecuentes en la diabetes de tipo 1 que en la de tipo 2. Pueden estar presentes una o más de las alteraciones siguientes:

- **Reducción del número y del tamaño de los islotes.** Es más frecuente en la diabetes de tipo 1, sobre todo cuando la evolución es rápida. La mayoría de los islotes son pequeños y poco visibles.
- **Infiltrados leucocíticos en los islotes** (insulitis) formados principalmente por linfocitos T, también presentes en modelos animales de diabetes autoinmunitaria (fig. 24-35*A*). Los infiltrados linfocíticos pueden estar presentes en los diabéticos de tipo 1 en el momento de la presentación clínica. La distribución de la insulitis puede ser muy irregular en neonatos diabéticos que no sobreviven más allá del período neonatal.
- **En la diabetes de tipo 2 puede haber una reducción ligera de la masa de células de los islotes,** identificable solo con técnicas morfométricas especiales.
- El **depósito de amiloide en los islotes en la diabetes de tipo 2** comienza en y alrededor de los capilares y entre las células. En las fases avanzadas los islotes pueden estar virtualmente obliterados (fig. 24-35*B*). Puede haber fibrosis. Puede haber lesiones similares en las personas ancianas no diabéticas aparentemente como parte del envejecimiento fisiológico.
- El **aumento del número y tamaño de los islotes** es muy característico de los recién nacidos no diabéticos de madre diabética. Probablemente los islotes fetales sufren hiperplasia en respuesta a la hiperglucemia materna.

Enfermedad macrovascular diabética

La diabetes provoca un daño considerable en el sistema vascular. La **disfunción endotelial** (v. capítulo 11), que predispone a la ateroesclerosis y a otras comorbilidades cardiovasculares, es generalizada en la diabetes como consecuencia de los efectos dañinos en el compartimento vascular de la hiperglucemia y de la resistencia a la insulina persistentes. **El infarto de miocardio por ateroesclerosis de las arterias coronarias es la causa más frecuente de muerte en los diabéticos.** La **gangrena de las extremidades inferiores** como consecuencia de una vasculopatía avanzada es unas 100 veces más frecuente en los diabéticos que en la población general. Las arterias renales grandes sufren también ateroesclerosis intensa, aunque el efecto más dañino de la diabetes en los riñones se localiza en los glomérulos y en la microcirculación, como se comenta más adelante.

La **arterioloesclerosis hialina,** la lesión vascular asociada a la hipertensión (v. capítulos 11 y 20), es más prevalente y más pronunciada en los diabéticos que en los no diabéticos, aunque no es específica de la diabetes y puede afectar a personas ancianas no diabéticas sin hipertensión. Cursa con un engrosamiento hialino amorfo de la pared de las arteriolas con estrechamiento de la luz (fig. 24-36). De modo previsible, en los diabéticos está relacionada no solo con la duración de la enfermedad sino también con la presión arterial.

Microangiopatía diabética

Uno de los rasgos morfológicos más constantes de la diabetes es el **engrosamiento difuso de las membranas basales.** El engrosamiento es más evidente en los capilares de la piel, músculo estriado, retina, glomérulos renales y médula renal. No obstante, también puede estar presente en estructuras no vasculares, como los túbulos renales, la cápsula de Bowman, los nervios periféricos y la placenta. Conviene recordar que a pesar del aumento de grosor de la membrana basal, **los capilares diabéticos son más permeables que los normales a las proteínas plasmáticas. La microangiopatía es responsable de la nefropatía, retinopatía y algunas formas de**

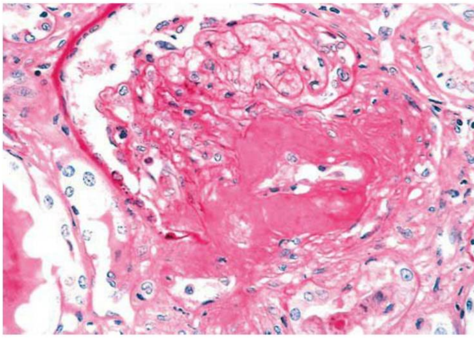


Figura 24-36 Arterioloesclerosis hialina renal avanzada. Obsérvese la arteriola aferente tortuosa y muy engrosada. Es evidente la naturaleza amorfa de la pared vascular engrosada. (Tinción de PAS.) (Por cortesía de M. A. Venkatachalam, MD, Department of Pathology, University of Texas Health Science Center at San Antonio, Tex.)

neuropatía diabéticas. En personas ancianas no diabéticas puede hallarse una microangiopatía similar a la de los pacientes con diabetes de larga evolución, aunque pocas veces tan extensa.

Nefropatía diabética

Los riñones son las dianas principales de la diabetes. La insuficiencia renal solo está superada por el infarto de miocardio como causa de muerte en diabéticos. **Hay tres lesiones: 1) lesiones glomerulares; 2) lesiones vasculares renales, principalmente ateroesclerosis, y 3) pielonefritis, incluso papilitis necrosante.**

Las lesiones glomerulares más importantes son el engrosamiento de la membrana basal capilar, la esclerosis mesangial difusa y la glomeruloesclerosis nodular.

Engrosamiento de la membrana basal capilar. El engrosamiento generalizado de la membrana basal capilar glomerular afecta a casi todos los pacientes con nefropatía diabética y forma parte de la microangiopatía diabética. El engrosamiento puro de la membrana basal capilar puede detectarse solo mediante microscopia electrónica (fig. 24-37). Los estudios morfométricos minuciosos demuestran que este engrosamiento comienza a los 2 años del inicio de la diabetes de tipo 1 y a los 5 años ha aumentado un 30% aproximadamente. El engrosamiento continúa de modo progresivo y habitualmente asociado a ensanchamiento mesangial. Al mismo tiempo se produce un engrosamiento de las membranas basales tubulares (fig. 24-38).

Esclerosis mesangial difusa. Esta lesión consiste en un **aumento difuso de la matriz mesangial.** Puede haber una ligera proliferación de las células mesangiales al principio, aunque la proliferación celular no es un elemento prominente de esta lesión. El aumento mesangial se asocia habitualmente a un engrosamiento global de la membrana basal capilar glomerular. Los depósitos en la matriz son PAS positivos (fig. 24-39). Al avanzar la enfermedad, la expansión de las áreas mesangiales puede extenderse con configuraciones nodulares. La expansión progresiva del mesangio muestra una correlación firme con los indicadores de deterioro de la función renal, como el aumento de la proteinuria.

Glomeruloesclerosis nodular. También denominada **glomeruloesclerosis intercapilar o enfermedad de Kimmelstiel-Wilson.** Las lesiones glomerulares son nódulos de matriz ovoides o esféricos, a menudo laminados en la periferia del glomérulo. Los nódulos son PAS positivos. Están en el eje mesangial de los lóbulos glomerulares y pueden estar rodeados por asas capilares periféricas permeables (v. fig. 24-39) o por asas muy dilatadas. Los nódulos tienen a menudo signos de mesangiólisis con desgaste de la interfase mesangial/luz capilar, rotura en las zonas en las que los capilares se anclan a los ejes mesangiales. Esta última puede producir microaneurismas capilares, ya que los capilares libres se distienden hacia el exterior, debido a la fuerza ejercida por la presión arterial y el flujo intracapilares. Habitualmente no hay lesiones nodulares en todos los lóbulos del glomérulo individual, pero incluso los lóbulos y glomérulos no afectados tienen una esclerosis mesangial difusa llamativa. Conforme avanza el proceso los nódulos individuales crecen y pueden llegar a comprimir y englobar los capilares obliterando el penacho glomerular. Estas lesiones nodulares se acompañan a menudo de acumulaciones prominentes de material hialino en asas capilares **(«cubiertas de fibrina»)** o en las cápsulas de Bowman adherentes **(«gotas capsulares»).** Tanto la arteriola hiliar glomerular aferente como eferente tienen hialinosis. El riñón sufre isquemia como consecuencia de las lesiones glomerulares y arteriolares, presenta atrofia tubular y fibrosis intersticial y habitualmente presenta una reducción global de tamaño (fig. 24-40). Aproximadamente del 15 al 30%

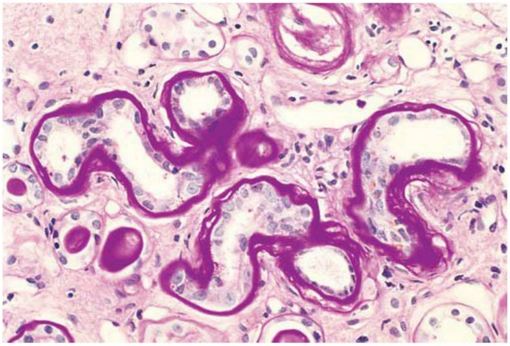


Figura 24-38 Corteza renal con engrosamiento de la membrana basal tubular en un paciente diabético (tinción de PAS).

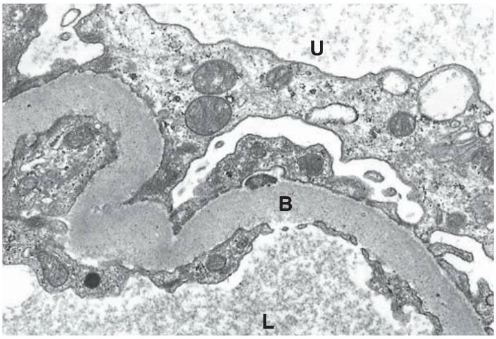


Figura 24-37 Microfotografía electrónica de un glomérulo renal con engrosamiento pronunciado de la membrana basal (B) en un diabético. L, luz del capilar glomerular; U, espacio urinario. (Por cortesía del Dr. Michael Kashgarian, Department of Pathology, Yale University School of Medicine, New Haven, Conn.)

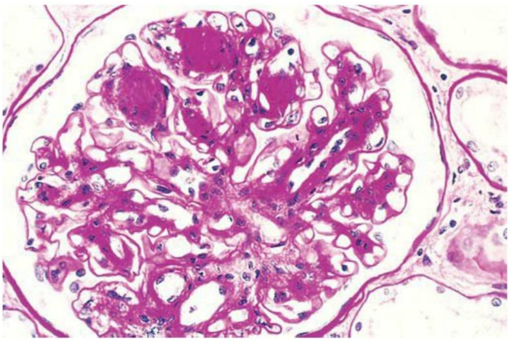


Figura 24-39 Glomeruloesclerosis diabética nodular y difusa (tinción de PAS). Obsérvense el aumento difuso de la matriz mesangial y los nódulos acelulares PAS-positivos característicos.

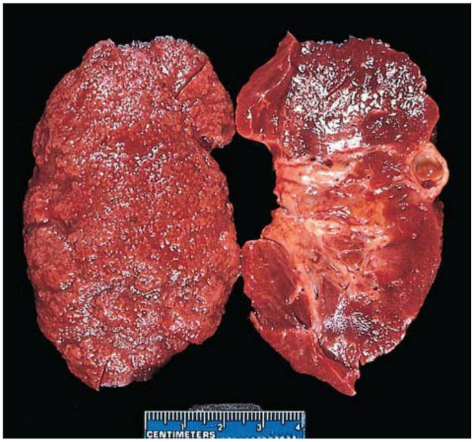


Figura 24-40 Nefroesclerosis en un paciente con diabetes de larga evolución. Se ha seccionado el riñón por la mitad para mostrar la transformación granular difusa de la superficie *(izquierda)*, así como el adelgazamiento pronunciado del tejido cortical *(derecha)*. Otros signos adicionales son algunas depresiones irregulares como consecuencia de pielonefritis y un quiste cortical casual *(derecha)*.

de las personas con diabetes de larga evolución presentan glomeruloesclerosis nodular y en la mayoría de los casos se asocia a insuficiencia renal.

La **ateroesclerosis y arterioloesclerosis renal** forman parte de la enfermedad macrovascular en diabéticos. El riñón es uno de los órganos afectados con más frecuencia e intensidad aunque los cambios en las arterias y arteriolas son similares a los de otros tejidos. La arterioloesclerosis hialina afecta no solo a la arteriola aferente sino también a la eferente. Dicha arterioloesclerosis eferente es infrecuente, o inexistente, en personas sin diabetes.

La **pielonefritis** es una inflamación aguda o crónica de los riñones que suele comenzar en el tejido intersticial y después se extiende para afectar a los túbulos. Tanto la forma aguda como la crónica son más frecuentes en diabéticos que en la población general y, cuando están afectados, los diabéticos suelen tener una afectación más grave. Un tipo específico de pielonefritis aguda, la **papilitis necrosante** (o necrosis papilar) es mucho más prevalente en los diabéticos.

Complicaciones oculares de la diabetes

El ojo se ve profundamente afectado por la diabetes mellitus. La arquitectura y la microanatomía oculares se tratan en el capítulo 29.

La hiperglucemia inducida por diabetes da lugar a opacificación adquirida del cristalino, patología conocida como *cataratas*. La diabetes de larga duración también se asocia a un aumento de la presión intraocular **(glaucoma)** (v. más adelante) y al consiguiente daño del nervio óptico.

Los cambios histopatológicos más profundos de la diabetes se registran en la retina. La vasculopatía retiniana propia de la diabetes mellitus puede clasificarse en *retinopatía diabética de base (preproliferativa)* y *retinopatía diabética proliferativa* (v. capítulo 29).

Neuropatía diabética

La prevalencia de la neuropatía diabética en afectados de diabetes depende de la duración de la enfermedad. Hasta el 50% del total de diabéticos presentan neuropatía diabética clínica, y el porcentaje asciende al 80% en quienes padecen la enfermedad durante más de 15 años. Ello se describe con más amplitud en el capítulo 27.

Manifestaciones clínicas de la diabetes crónica

La tabla 24-7 resume algunas de las características clínicas, genéticas e histopatológicas que distinguen la diabetes de tipo 1 y 2. **En ambos tipos los responsables de la inmensa mayoría de la morbimortalidad son los efectos de la diabetes a largo plazo más que las complicaciones metabólicas agudas.** En la mayoría de los pacientes estas complicaciones aparecen entre 15 y 20 años después del inicio de la hiperglucemia. La gravedad de las complicaciones crónicas se relaciona con el grado y duración de la hiperglucemia, según demuestra la atenuación de la lesión orgánica terminal con un control eficaz de la glucemia, registrada en estudios prospectivos.

- **Las complicaciones macrovasculares, como el infarto de miocardio, la insuficiencia vascular renal y los accidentes cerebrovasculares, son las causas más frecuentes de mortalidad en la diabetes de larga evolución.** Los diabéticos tienen dos a cuatro veces más incidencia de cardiopatía coronaria y cuatro veces más riesgo de morir de complicaciones cardiovasculares que los no diabéticos. El riesgo elevado de enfermedad cardiovascular se aprecia también en prediabéticos. Es significativo el hecho de que el infarto de miocardio sea casi tan frecuente en mujeres como en hombres diabéticos, lo que contrasta con la escasa frecuencia de este trastorno en mujeres no diabéticas en edad fértil. La diabetes se acompaña a menudo de trastornos subyacentes que favorecen los episodios cardiovasculares adversos. Por ejemplo, la *hipertensión* afecta al 75% aproximadamente de las personas con diabetes de tipo 2 y potencia los efectos de la hiperglucemia y de la resistencia a la insulina en la disfunción endotelial y ateroesclerosis. Otro riesgo cardiovascular frecuente en la diabetes es la *dislipidemia* que comprende tanto elevación de la concentración de triglicéridos como de LDL y disminución de la lipoproteína de alta densidad «protectora» (v. capítulo 11). Se cree que la resistencia a la insulina contribuye a la «dislipidemia diabética» al favorecer la producción hepática de lipoproteínas aterógenas y suprimir la captación por los tejidos periféricos de lípidos circulantes. Por último, los diabéticos tienen una concentración elevada de PAI-1, un inhibidor de la fibrinólisis que actúa como procoagulante en la formación de placas ateroescleróticas.
- **La *nefropatía diabética* es la causa principal de insuficiencia renal terminal en EE. UU.** Aproximadamente el 30-40% de todos los diabéticos tienen signos clínicos de nefropatía aunque una proporción bastante menor de los pacientes con diabetes de tipo 2 sufren una nefropatía terminal. No obstante, debido a la prevalencia mucho más alta de diabetes de tipo 2, estos pacientes representan algo más de la mitad de los pacientes diabéticos que empiezan tratamiento con diálisis cada año.

  La frecuencia de nefropatía diabética está muy influida por la dotación genética de la población. Por ejemplos, los americanos nativos, hispanos y afroamericanos tienen más riesgo de nefropatía terminal que los blancos no hispanos con diabetes de tipo 2. La primera manifestación de la nefropatía diabética es la aparición de pequeñas cantidades de albúmina en la orina ($>$ 30 mg/día pero $<$ 300 mg/día),

es decir, *microalbuminuria*. Es destacable que la microalbuminuria es también un marcador de un aumento considerable de la morbimortalidad cardiovascular en personas con diabetes de tipo 1 o 2. Por tanto, en todos los pacientes con microalbuminuria es aconsejable una detección selectiva de la macroangiopatía y deben aplicarse medidas agresivas para reducir los factores de riesgo cardiovascular. Sin medidas específicas, alrededor del 80% de los diabéticos de tipo 1 y el 20-40% de los diabéticos de tipo 2 presentan una *nefropatía establecida con macroalbuminuria* (> 300 mg/dl) en 10 a 15 años, acompañada habitualmente de hipertensión. La progresión de nefropatía establecida a nefropatía terminal es muy variable. A los 20 años más del 75% de los diabéticos del tipo 1 y aproximadamente el 20% del tipo 2 con nefropatía establecida presentan nefropatía terminal con necesidad de diálisis o trasplante renal.

- **El *deterioro visual*, en ocasiones con ceguera completa, es una de las consecuencias más temidas de la diabetes de larga evolución.** Aproximadamente el 60-80% de los pacientes tienen algún tipo de *retinopatía diabética* 15 a 20 años después del diagnóstico. La lesión fundamental de la retinopatía –neovascularización– es atribuible a la sobreexpresión causada por hipoxia del VEGF en la retina. El tratamiento actual de esta alteración comprende la administración de antiangiógenos. Como se ha indicado, los diabéticos son más propensos al *glaucoma* y a la *formación de cataratas* que contribuyen al deterioro visual en la diabetes.
- La *neuropatía diabética* puede provocar distintos síndromes clínicos que afectan al sistema nervioso central, periférico, autónomo y nervios sensitivomotores. **El trastorno más frecuente es la *polineuropatía simétrica distal* en las extremidades inferiores que afecta a la función motora y sensitiva.** Con el tiempo puede afectar también a las extremidades superiores con una polineuropatía en «guante y calcetín». Otros tipos son la *neuropatía autónoma* que produce trastornos en la función vesical e intestinal y en ocasiones disfunción eréctil, y la *mononeuropatía diabética* que puede provocar una parálisis para la extensión del pie o de la muñeca, o parálisis aislada de un nervio craneal.
- **Los diabéticos son más propensos a las infecciones cutáneas y a la tuberculosis, la neumonía y la pielonefritis.** Estas infecciones causan la muerte de aproximadamente el 5% de los diabéticos. En una persona con neuropatía diabética una infección banal en un dedo del pie puede ser el desencadenante de una larga sucesión de complicaciones (gangrena, bacteriemia, neumonía) que pueden acabar en la muerte. La causa de esta mayor propensión es multifactorial y comprende un deterioro de la función de los neutrófilos (quimiotaxia, adherencia al endotelio y actividad microbicida) y una alteración de la producción de citocinas por los macrófagos. El compromiso vascular reduce también la liberación de células y moléculas circulantes necesarias para la defensa del anfitrión.

El ingente número de casos y las repercusiones sociales y económicas de la diabetes ya se han comentado. En general, la diabetes es un trastorno para toda la vida, aunque el trasplante de células de los islotes pancreáticos puede mejorar la diabetes de tipo 1 en muchos pacientes. En algunas personas con diabetes de tipo 2, los regímenes de modificación de la dieta, ejercicio y pérdida de peso reducen la resistencia a la insulina y la hiperglucemia, al menos en fases tempranas de la enfermedad. Sin embargo, todos los pacientes requieren, en última instancia, algún tipo de intervención terapéutica a fin de mantener el control glucémico.

CONCEPTOS CLAVE

Diabetes mellitus: patogenia y complicaciones a largo plazo

- La diabetes de tipo 1 es una *enfermedad autoinmunitaria* caracterizada por una destrucción progresiva de las células β de los islotes, que provoca deficiencia absoluta de insulina. En ella, la anomalía inmunitaria fundamental es la falta de autotolerancia en los linfocitos T y, en los pacientes afectados, a menudo se detectan autoanticuerpos circulantes contra los antígenos de las células de los islotes (incluida la insulina).
- La diabetes de tipo 2 no tiene base autoinmunitaria, sino que el fundamento de su patogenia lo constituyen la *resistencia a la insulina* y la *disfunción de las células β*, con la consiguiente deficiencia relativa de insulina.
- La *obesidad* guarda una importante relación con la resistencia a la insulina (y, por tanto, con la diabetes de tipo 2), mediada por múltiples factores, como el exceso de ácidos grasos libres, las citocinas liberadas por el tejido adiposo (adipocinas) y la inflamación.
- Las formas monógenas de diabetes son inhabituales y se deben a defectos en un único gen, inductores de disfunción de células β (p. ej., por mutación de la *glucocinasa*) o que provocan anomalías en la señalización del receptor insulina-insulina (p. ej., por mutaciones del gen receptor de la insulina).
- Las complicaciones a largo plazo de la diabetes son similares en ambos tipos e implican cuatro potenciales mecanismos inducidos por una hiperglucemia sostenida: formación de productos finales de glucación avanzada (AGE), activación de proteína cinasa C (PKC), trastornos en las vías de los polioles causantes de estrés oxidativo y sobrecarga de la vía de la hexosamina.
- Entre las complicaciones a largo plazo de la diabetes se cuentan la enfermedad de grandes vasos *(macroangiopatía)*, con procesos como ateroesclerosis, cardiopatía isquémica e isquemia de las extremidades inferiores, y la de pequeños vasos *(microangiopatía)*, cuyas manifestaciones principales son retinopatía, nefropatía y neuropatía.

Neoplasias endocrinas pancreáticas

El término preferido para los tumores de las células de los islotes pancreáticos («tumores de las células de los islotes») es *neoplasias endocrinas pancreáticas*. Son infrecuentes en comparación con los tumores del páncreas exocrino y suponen tan solo el 2% de todas las neoplasias pancreáticas. Pueden localizarse en cualquier parte del páncreas, inmersas en el propio páncreas o en los tejidos peripancreáticos adyacentes. Tienen un aspecto similar a los tumores carcinoides que pueden asentar en cualquier lugar del tubo digestivo (v. capítulo 17). Estos tumores pueden ser únicos o múltiples y benignos o malignos. Las neoplasias endocrinas pancreáticas elaboran a menudo hormonas pancreáticas, aunque algunas no son funcionantes.

Al igual que en otras neoplasias endocrinas, es difícil predecir la conducta de una neoplasia endocrina pancreática basándose solo en su aspecto al microscopio óptico. Los cri-

terios inequívocos de malignidad son las metástasis, la invasión vascular y la infiltración local. El estado funcional del tumor influye algo en el pronóstico porque el 90% aproximadamente de los tumores productores de insulina son benignos, mientras que del 60 al 90% de otras neoplasias endocrinas pancreáticas funcionantes y no funcionantes son malignas. Por suerte, los insulinomas son el tipo más frecuente de neoplasia endocrina pancreática.

El genoma de las neoplasias endocrinas pancreáticas esporádicas se ha secuenciado recientemente, con identificación de alteraciones somáticas recurrentes en tres genes o vías principales:

- El gen *MEN1*, causante del síndrome MEN familiar de tipo 1, también está mutado en numerosas neoplasias neuroendocrinas esporádicas.
- Mutaciones con pérdida de función en genes supresores tumorales, como *PTEN* y *TSC2* (v. capítulo 7), que inducen activación de la vía oncógena de transducción de señales TOR para los mamíferos (mTOR).
- Mutaciones de inactivación en dos genes: el del *síndrome de β-talasemia/retraso mental ligado al cromosoma X (ATRX)*, y el de la proteína asociada al dominio de muerte *(DAXX)*, que tienen múltiples funciones, entre ellas en el mantenimiento de los telómeros. Casi la mitad de las neoplasias endocrinas pancreáticas presentan una mutación somática en *ATRX* o *DAXX*, aunque no en ambos, lo que indica que las proteínas codificadas funcionan según una vía crítica común.

Los tres síndromes clínicos más frecuentes y distintivos asociados a neoplasias endocrinas pancreáticas son: 1) *hiperinsulinismo;* 2) *hipergastrinemia y síndrome de Zollinger-Ellison*, y 3) *síndrome de neoplasia endocrina múltiple (MEN)* (descrito con detalle más adelante).

Hiperinsulinismo (insulinoma)

Los tumores de células β son las neoplasias endocrinas pancreáticas más frecuentes y producen suficiente insulina para provocar una hipoglucemia con repercusión clínica. El cuadro clínico característico está dominado por episodios hipoglucémicos que se producen con una glucemia inferior a 50 mg/dl. Las manifestaciones clínicas comprenden confusión, estupor y pérdida de conocimiento. Los episodios son precipitados por el ayuno o el ejercicio, y mejoran de inmediato con alimentación o administración parenteral de glucosa.

MORFOLOGÍA

Los insulinomas se localizan con más frecuencia en el interior del páncreas y suelen ser benignos. La mayoría son solitarios, aunque pueden ser múltiples. Los *carcinomas verdaderos*, que representan solo el 10% de los casos aproximadamente, se diagnostican por invasión local y metástasis a distancia. En muy pocos casos el insulinoma puede asentar en tejido pancreático ectópico. En estos casos la microscopia electrónica revela los gránulos distintivos de células β (v. fig. 24-27).

Los **tumores solitarios** suelen ser nódulos pequeños (a menudo < 2 cm de diámetro) y encapsulados, pálidos a rojo-marrón localizados en cualquier lugar del páncreas. En el plano histológico estos tumores benignos se parecen mucho a islotes gigantes con conservación de los cordones regulares de células monótonas y de su orientación respecto a la vasculatura. Sin embargo, las lesiones malignas no siempre tienen una anaplasia llamativa y pueden estar encapsuladas. La **acumulación de amiloide** es un rasgo característico de muchos insulinomas (fig. 24-41).

El hiperinsulinismo también puede estar causado por una **hiperplasia localizada o difusa de los islotes.** Esto se observa ocasionalmente en los adultos, pero es mucho más frecuente en el hiperinsulinismo congénito con hipoglucemia en neonatos y lactantes. Distintos trastornos clínicos pueden causar hiperplasia de los islotes (antes denominada *nesidioblastosis*) como diabetes materna, síndrome de Beckwith-Wiedemann (v. capítulo 10) y mutaciones infrecuentes en la proteína del canal K^+ de la célula β o en el receptor de sulfonilurea. En la diabetes materna los islotes fetales responden a la hiperglucemia aumentando su tamaño y número. En el período posnatal estos islotes hiperactivos pueden causar episodios de hipoglucemia profunda. Habitualmente este fenómeno es transitorio.

Características clínicas. Aunque hasta el 80% de los tumores de las células de los islotes secretan demasiada insulina, la hipoglucemia es leve en el 80% y en muchos casos nunca produce síntomas clínicos. Los hallazgos de laboratorio esenciales en los insulinomas son una concentración elevada de insulina circulante y un índice insulina/glucosa alto. La extirpación quirúrgica del tumor suele conseguir una corrección inmediata de la hipoglucemia.

Es importante destacar que hay muchas otras causas de hipoglucemia además de los insulinomas. El diagnóstico diferencial de esta anomalía metabólica comprende trastornos como una sensibilidad anormal a la insulina, hepatopatía difusa, glucogenosis hereditarias y producción ectópica de insulina por ciertos fibromas y fibrosarcomas retroperitoneales. Dependiendo de las circunstancias clínicas también hay que descartar una hipoglucemia causada por autoinyección de insulina.

Síndrome de Zollinger-Ellison (gastrinomas)

Una hipersecreción exagerada de gastrina suele estar causada por tumores productores de gastrina *(gastrinomas)* que se localizan con la misma frecuencia en el duodeno y partes blandas peripancreáticas y en el páncreas (denominado triángulo del gastrinoma). No existe acuerdo sobre la célula de origen de estos tumores, aunque es probable que puedan ser células endocrinas del intestino o del páncreas. Zollinger y Ellison fueron los primeros en llamar la atención sobre la **asociación entre lesiones en las células de los islotes del páncreas, hipersecreción ácida gástrica y ulceración péptica grave,** presentes en el 90-95% de los pacientes.

MORFOLOGÍA

Más de la mitad de los tumores productores de gastrina son localmente invasivos o ya han metastatizado en el momento del diagnóstico. Aproximadamente en el 25% de los pacientes los gastrinomas están asociados a otros tumores endocrinos, formando parte del síndrome MEN-1 (v. más adelante). Los gastrinomas asociados a MEN-1 suelen ser múltiples, mientras que los gastrinomas esporádicos suelen ser únicos. Igual que los tumores pancreáticos secretores de insulina, los tumores productores de gastrina son histológicamente benignos y pocas veces tienen una anaplasia pronunciada.

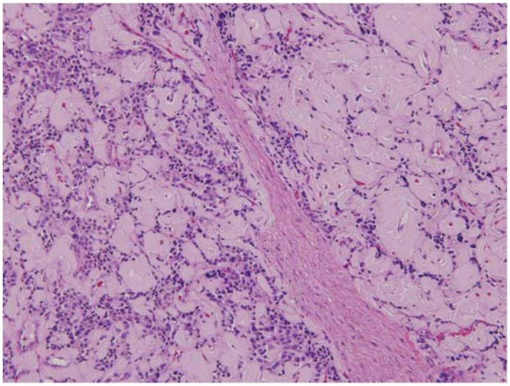


Figura 24-41 Neoplasia endocrina pancreática («tumor de células de los islotes»). Las células neoplásicas son monótonas y tienen mínimo pleomorfismo o actividad mitótica. Hay abundante acumulación de amiloide, característica de un insulinoma. A nivel clínico el paciente presentaba una hipoglucemia episódica.

En el síndrome de Zollinger-Ellison la hipergastrinemia provoca una secreción ácida gástrica extrema que a su vez produce **ulceración péptica** (v. capítulo 17). Las úlceras gástricas y duodenales suelen ser múltiples, aunque son idénticas a las observadas en la población general pero a menudo son resistentes al tratamiento. Además, pueden localizarse en zonas inusuales como el yeyuno; **en presencia de úlceras yeyunales resistentes al tratamiento hay que sospechar un síndrome de Zollinger-Ellison.**

Características clínicas. Más del 50% de los pacientes tienen diarrea y en el 30% este es el síntoma inicial. El tratamiento del síndrome de Zollinger-Ellison consiste en controlar la secreción ácida gástrica con inhibidores de la H^+K^+-ATPasa y resección de la neoplasia. La resección total de la neoplasia, cuando es posible, elimina el síndrome. Los pacientes con metástasis hepáticas tienen un acortamiento de la esperanza de vida y el crecimiento progresivo del tumor provoca insuficiencia hepática habitualmente en 10 años.

Otras neoplasias endocrinas pancreáticas infrecuentes

Los *tumores de células α (glucagonomas)* se asocian a aumento de la concentración sérica de glucagón y a un síndrome que incluye diabetes mellitus leve, una erupción cutánea característica (eritema migratorio necrolítico) y anemia. Son más frecuentes en las mujeres pre- y posmenopáusicas y se caracterizan por una concentración plasmática de glucagón extremadamente alta.

Los *tumores de células δ (somatostatinomas)* se asocian a diabetes mellitus, colelitiasis, esteatorrea e hipoclorhidria. Son muy difíciles de localizar antes de la cirugía. Para el diagnóstico es necesaria una concentración plasmática alta de somatostatina.

El *VIPoma* (*diarrea acuosa, hipopotasemia y aclorhidria, o síndrome WDHA,* por sus siglas en inglés) provoca un síndrome característico causado por la liberación de péptido intestinal vasoactivo (VIP) por el tumor. Algunos de estos tumores son localmente invasivos y metastásicos. Debe realizarse un análisis del VIP en todos los pacientes con diarrea secretora intensa. Los tumores de la cresta neural como neuroblastomas, ganglioneuroblastomas y ganglioneuromas (v. capítulo 10) y los feocromocitomas (v. más adelante) también pueden estar asociados al síndrome VIPoma.

Los *tumores carcinoides pancreáticos* productores de serotonina y de un síndrome carcinoide atípico son excepcionales. Los *tumores endocrinos secretores de polipéptido pancreático* se presentan como lesiones de tipo masa, aunque las concentraciones plasmáticas elevadas de esta hormona no inducen síntomas.

Algunos tumores endocrinos pancreáticos y extrapancreáticos producen una o más hormonas. Además de insulina, glucagón y gastrina, los tumores endocrinos pancreáticos pueden producir ACTH, MSH, ADH, serotonina y noradrenalina. Estos *tumores multihormonales* deben distinguirse de los síndromes MEN (se explican más adelante) en los que la multiplicidad de hormonas es producida por tumores en varias glándulas diferentes.

GLÁNDULAS SUPRARRENALES

Corteza suprarrenal

Las *glándulas suprarrenales* son órganos endocrinos pares con corteza y médula que difieren en su desarrollo, estructura y función. En realidad, la corteza y la médula son dos glándulas integradas en una sola estructura. La corteza suprarrenal tiene tres zonas. Bajo la cápsula está la capa estrecha de la zona glomerular. La zona reticular también estrecha está en contacto con la médula. Entre ambas se encuentra la zona fascicular ancha, que representa alrededor del 75% de toda la corteza. La *corteza suprarrenal* sintetiza tres tipos de esteroides diferentes: 1) *glucocorticoides* (principalmente cortisol), sintetizados principalmente en la zona fascicular y en menor grado en la zona reticular; 2) *mineralocorticoides,* de los que el más importante es la aldosterona producida en la zona glomerular, y 3) *esteroides sexuales* (estrógenos y andrógenos) producidos principalmente en la zona reticular. La *médula suprarrenal* está formada por células cromafines que sintetizan y secretan *catecolaminas,* principalmente adrenalina. Las catecolaminas tienen muchos efectos que permiten adaptaciones rápidas a cambios en el entorno.

Las enfermedades de la corteza suprarrenal pueden dividirse en asociadas a hiperfunción y asociadas a hipofunción.

Hiperfunción corticosuprarrenal (hipersuprarrenalismo)

Los síndromes de hiperfunción suprarrenal son causados por una producción excesiva de las tres principales hormonas de la corteza suprarrenal: 1) *síndrome de Cushing,* caracterizado por un exceso de cortisol; 2) *hiperaldosteronismo* como consecuencia del exceso de aldosterona, y 3) *síndromes adrenogenitales o virilizantes* causados por un exceso de

andrógenos. Las características clínicas de estos síndromes se solapan por las funciones superpuestas de algunos esteroides suprarrenales.

Hipercortisolismo (síndrome de Cushing)

Patogenia. **Este trastorno está causado por alteraciones que aumentan la concentración de glucocorticoides.** El origen del síndrome de Cushing puede dividirse en causas *exógenas* y *endógenas.* La amplia mayoría de los casos de síndrome de Cushing se deben a la administración de glucocorticoides exógenos (síndrome de Cushing «yatrógeno»). Las causas endógenas pueden, de hecho, dividirse en *ACTH dependientes* y *ACTH independientes* (tabla 24-8).

Los adenomas hipofisarios secretores de ACTH suponen alrededor del 70% de los casos de hipercortisolismo endógeno. En reconocimiento de Harvey Cushing, el neurocirujano que publicó por primera vez la descripción completa de este síndrome, esta forma hipofisaria se denomina *enfermedad de Cushing*. El trastorno afecta a las mujeres alrededor de cuatro veces más que a los hombres y con más frecuencia a adultas jóvenes. En la inmensa mayoría de los casos está causado por un *microadenoma hipofisario productor de ACTH*. En algunos casos hay un macroadenoma subyacente y, en ocasiones infrecuentes, se encuentra una *hiperplasia de células corticótropas* sin un adenoma definido. La hiperplasia de células corticótropas puede ser primaria o secundaria a una estimulación excesiva de la liberación de ACTH por un tumor productor de hormona liberadora de corticotropina (CRH). Las glándulas suprarrenales en los pacientes con una enfermedad de Cushing se caracterizan por un grado variable de hiperplasia cortical nodular (v. más adelante) causada por una concentración elevada de ACTH. La hiperplasia cortical es responsable del hipercortisolismo.

Tabla 24-8 Causas endógenas de síndrome de Cushing

Causa	Frecuencia relativa (%)	Proporción hombre:mujer
Dependiente de ACTH		
Enfermedad de Cushing (adenoma hipofisario; infrecuente CRH)	70	3,5:1
Síndrome de corticotropina ectópica (ACTH)	10	1:1
Independiente de ACTH		
Adenoma suprarrenal	10	4:1
Carcinoma suprarrenal	5	1:1
Hiperplasia macronodular (expresión ectópica de receptores hormonales como GIPR, LHR, vasopresina y serotonina)	<2	1:1
Enfermedad suprarrenal nodular pigmentada primaria (mutaciones *PRKAR1A* y *PDE11*)	<2	1:1
Síndrome McCune-Albright (mutaciones *GNAS*)	<2	1:1

ACTH, corticotropina; GIPR, receptor polipéptido inhibidor gástrico; LHR, receptor hormona luteinizante; *PDE11*, fosfodiesterasa 11A; *PRKAR1A*, receptor de subunidad 1α reguladora de la proteína cinasa A.
Nota: Estas etiologías son responsables del síndrome de Cushing endógeno. Las causa global más frecuente de síndrome de Cushing es la administración exógena de glucocorticoide (síndrome de Cushing yatrógeno).
Adaptado con autorización de Newell-Price J, et al: Cushing syndrome. Lancet 367:1605-1616, 2006.

La *secreción ectópica de ACTH* por tumores no hipofisarios representa alrededor del 10% del síndrome de Cushing dependiente de ACTH. En muchos pacientes, el tumor responsable es un *carcinoma microcítico pulmonar,* aunque otras neoplasias, como los carcinoides, carcinomas medulares del tiroides y tumores de células de los islotes, están asociadas a este síndrome. Además de los tumores que producen ACTH ectópica, una neoplasia endocrina ocasional produce hormona liberadora de corticotropina (CRH) ectópica, que a su vez produce secreción de ACTH e hipercortisolismo. Igual que en la variante hipofisaria, las glándulas suprarrenales presentan hiperplasia cortical bilateral pero el rápido deterioro de los pacientes con este tipo de cánceres impide a menudo el aumento de tamaño suprarrenal. Esta variante del síndrome de Cushing es más frecuente en los hombres y habitualmente aparece en la quinta y sexta décadas de la vida.

Las neoplasias suprarrenales primarias como el adenoma suprarrenal (~10%) y el carcinoma suprarrenal (~5%) son las causas subyacentes más frecuentes de síndrome de Cushing independiente de ACTH. La condición bioquímica imprescindible del síndrome de Cushing independiente de ACTH es una concentración sérica de cortisol elevada con una concentración baja de ACTH. Los carcinomas corticales tienden a producir un hipercortisolismo más intenso que los adenomas o la hiperplasia. En la neoplasia unilateral la corteza suprarrenal no afectada y la corteza de la glándula opuesta se atrofian por la supresión de la secreción de ACTH.

La inmensa mayoría de las suprarrenales hiperplásicas son dependientes de ACTH y la *hiperplasia suprarrenal primaria* (es decir, hiperplasia independiente de ACTH) es infrecuente. En la *hiperplasia macronodular* los nódulos suelen medir > 3 mm de diámetro. La hiperplasia macronodular es por lo general un trastorno esporádico (no sindrómico) observado en adultos. Se sabe que a pesar de ser independiente de ACTH, no es totalmente «autónomo». En concreto, la producción de cortisol está regulada por hormonas circulantes distintas de ACTH como consecuencia de la sobreexpresión ectópica de sus receptores correspondientes en las células corticosuprarrenales. Entre estas hormonas distintas de ACTH se cuentan el péptido inhibidor gástrico, LH y ADH. Sus receptores están sobreexpresados en las células corticales suprarrenales hiperplásicas. Se desconoce el mecanismo de la sobreexpresión de estos receptores para hormonas diferentes de ACTH en los tejidos corticosuprarrenales. Un tipo específico de hiperplasia macronodular corresponde al síndrome de McCune-Albright (v. capítulo 26), caracterizado por mutaciones somáticas activadoras de *GNAS,* que codifica una $G_s\alpha$ estimulante. Esta mutación de $G_s\alpha$ causa hiperplasia al aumentar la concentración intracelular de AMPc, que, como se recordará, es un importante segundo mensajero en varios tipos de células endocrinas. Así pues, no sorprende que también estén asociadas a la hiperplasia cortical primaria otras muchas proteínas implicadas en la señalización de AMPc, como la subunidad reguladora de la proteína cinasa dependiente de AMPc (codificada por el gen *PRKR1A*) y la fosfodiesterasa (enzima que descompone el AMPc, codificada por el gen *PDE11A*).

MORFOLOGÍA

Las lesiones principales del síndrome de Cushing se encuentran en la hipófisis y en las glándulas suprarrenales. La **hipófisis** tiene alteraciones con independencia de la causa. La alteración más frecuente,

por aumento de la concentración de glucocorticoides endógenos o exógenos, se denomina **cambio hialino de Crooke.** En esta enfermedad el citoplasma granular basófilo normal de las células productoras de ACTH en la hipófisis anterior es más homogéneo y pálido. Esta alteración se debe a la acumulación de filamentos intermedios de queratina en el citoplasma.

Según la causa del hipercortisolismo, las **suprarrenales** tienen una de las siguientes anomalías: 1) atrofia cortical; 2) hiperplasia difusa; 3) hiperplasia macronodular o micronodular, y 4) adenoma o carcinoma. Cuando el síndrome está causado por glucocorticoides exógenos, la supresión de la ACTH endógena produce **atrofia cortical** bilateral por la falta de estimulación de la zona fascicular y reticular por la ACTH. La zona glomerular tiene un espesor normal en estos pacientes porque es independiente de ACTH. Por el contrario, en el hipercortisolismo endógeno las suprarrenales son hiperplásicas o contienen una neoplasia cortical. En pacientes con síndrome de Cushing dependiente de ACTH hay una **hiperplasia difusa** (fig. 24-42). Ambas glándulas aumentan de tamaño, poco o mucho, y llegan a pesar 30 g. La corteza suprarrenal presenta un engrosamiento difuso y variablemente nodular, aunque los nódulos no son tan pronunciados como en la hiperplasia nodular independiente de ACTH. A nivel microscópico la corteza hiperplásica tiene una zona reticular «pobre en lípidos» ampliada con células eosinófilas compactas rodeadas por una zona exterior de células vacuoladas «ricas en lípidos» similar a la observada en la zona fascicular. Cualquier nódulo presente tiene células vacuoladas «ricas en lípidos» responsables del color amarillo de las glándulas con hiperplasia difusa. Por el contrario, en la **hiperplasia macronodular** las suprarrenales son sustituidas casi por completo por nódulos prominentes de diversos tamaños (≤ 3 cm) que contienen una mezcla de células ricas en lípidos y pobres en lípidos. A diferencia de la hiperplasia difusa, las zonas entre los nódulos macroscópicos tienen también signos de modularidad microscópica. La **hiperplasia micronodular** está formada por micronódulos oscuros (marrón a negro) de 1 a 3 mm y zonas interpuestas atróficas (fig. 24-43). Se cree que el pigmento es lipofuscina, un pigmento que indica desgaste celular (v. capítulo 2).

Las **neoplasias corticosuprarrenales primarias** que producen síndrome de Cushing pueden ser malignas o benignas. Los adenomas o carcinomas funcionantes de la corteza suprarrenal no tienen diferencias morfológicas con las neoplasias suprarrenales no funcionantes (descritas más adelante). Tanto las lesiones benignas como las malignas son más frecuentes en las mujeres en la cuarta y quinta década. Los **adenomas** corticosuprarrenales son tumores amarillos rodeados por una cápsula delgada o bien formada y la mayoría pesa < 30 g. A nivel microscópicoestán formados por células similares a las de la zona fascicular normal. Por el contrario, los **carcinomas** asociados a síndrome de Cushing suelen ser más grandes que los adenomas. Estos tumores (v. más adelante) son masas no encapsuladas que a menudo superan los 200-300 g de peso y con las características anaplásicas del cáncer. En los tumores funcionantes, benignos o malignos, la corteza suprarrenal adyacente y la de la glándula suprarrenal contraria son atróficas por la supresión de la ACTH endógena por la elevada concentración de cortisol.

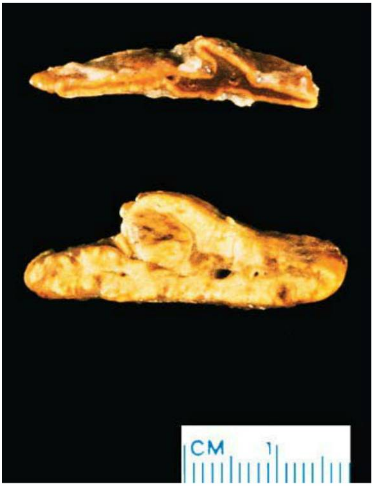


Figura 24-42 Hiperplasia suprarrenal difusa comparada con una glándula suprarrenal normal. En el corte transversal la corteza suprarrenal es amarilla y gruesa y se aprecia ligera nodularidad (compárese con la figura 24-46). Ambas glándulas suprarrenales presentan hiperplasia difusa en este paciente con síndrome de Cushing dependiente de ACTH.

Evolución clínica. El síndrome de Cushing se desarrolla lentamente y sus manifestaciones iniciales pueden ser casi imperceptibles. En las fases iniciales puede haber hipertensión y aumento de peso (tabla 24-9). Con el tiempo se hace aparente el patrón más característico de acumulación central de tejido adiposo en forma de obesidad del tronco, cara de luna llena y acumulación de grasas en la región posterior del cuello y espalda *(joroba de búfalo).* El hipercortisolismo produce atrofia selectiva de las fibras musculares de activación

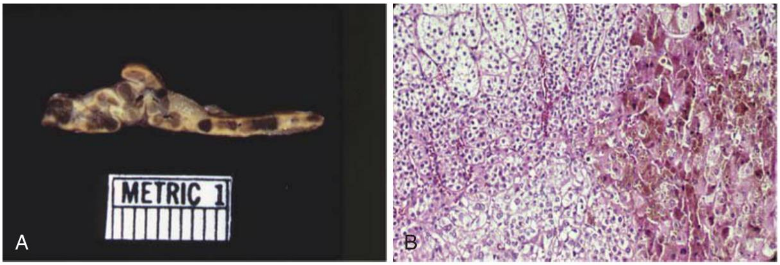


Figura 24-43 **A.** Hiperplasia corticosuprarrenal micronodular con nódulos pigmentados prominentes en la glándula suprarrenal. **B.** En la imagen histológica los nódulos están formados por células que contienen pigmento de lipofuscina, como se aprecia en la parte derecha del campo. (Fotografías, por cortesía del Dr. Aidan Carney, Department of Medicine, Mayo Clinic, Rochester, Minn.)

Tabla 24-9 Características clínicas del síndrome de Cushing

Característica	Porcentaje
Obesidad o aumento de peso	95%*
Plétora facial	90%
Cara redondeada	90%
Libido disminuida	90%
Piel fina	85%
Reducción del crecimiento lineal en niños	70-80%
Irregularidad menstrual	80%
Hipertensión	75%
Hirsutismo	75%
Depresión/labilidad emocional	70%
Equimosis con facilidad	65%
Intolerancia a la glucosa	60%
Debilidad	60%
Osteopenia o fractura	50%
Nefrolitiasis	50%

*100% en niños.
Adaptado de Newell-Price J, et al: Cushing syndrome. Lancet 367:1605-1616, 2006.

rápida (tipo 2) con disminución de la masa muscular y debilidad proximal en las extremidades. Los glucocorticoides inducen gluconeogenia e inhiben la captación celular de glucosa con *hiperglucemia, glucosuria* y *polidipsia (diabetes secundaria).* Los efectos catabólicos producen pérdida de colágeno y resorción ósea. Por consiguiente, *la piel es fina y frágil, y presenta equimosis con facilidad;* la cicatrización de las heridas es inadecuada y las estrías cutáneas son más frecuentes en la región abdominal (fig. 24-44). La resorción ósea produce *osteoporosis* con dolor de espalda y mayor propensión a las fracturas. Las personas con síndrome de Cushing tienen más riesgo de diversas infecciones porque los glucocorticoides suprimen la respuesta inmunitaria. Las manifestaciones adicionales son varios *trastornos mentales* como cambios de ánimo, depresión y psicosis franca, así como *hirsutismo* y *trastornos menstruales.*

El diagnóstico de laboratorio del síndrome de Cushing se basa en: 1) el aumento de la concentración de cortisol libre en orina de 24 h, y 2) la pérdida del patrón diurno normal de secreción de cortisol. Determinar la causa del síndrome de Cushing depende de la concentración sérica de ACTH y de la excreción urinaria de esteroides tras la administración de dexametasona (prueba de supresión con dexametasona). Los resultados de estas pruebas son de tres tipos generales:

- En el síndrome de Cushing hipofisario, el más frecuente, la concentración de ACTH es alta y se suprime con la administración de una dosis baja de dexametasona. Por tanto, no disminuye la excreción urinaria de 17-hidroxicorticoesteroides. No obstante, tras la inyección de una dosis alta de dexametasona disminuye la secreción hipofisaria de ACTH con supresión de la excreción urinaria de esteroides.
- La secreción ectópica de ACTH aumenta la concentración de ACTH aunque su secreción es completamente insensible a una dosis alta o baja de dexametasona exógena.
- Cuando el síndrome de Cushing está causado por un tumor suprarrenal, la concentración de ACTH es bastante baja debido a la inhibición retrógrada de la hipófisis.

Igual que en la secreción ectópica de ACTH, una dosis baja o alta de dexametasona no suprime la excreción de cortisol.

CONCEPTOS CLAVE

Hipercortisolismo (síndrome de Cushing)

- La principal causa de hipercortisolismo es la administración exógena de corticoesteroides.
- El hipercortisolismo endógeno a menudo es secundario a microadenoma hipofisario productor de ACTH *(enfermedad de Cushing)* o, como siguientes causas, es provocado por neoplasias suprarrenales primarias *(hipercortisolismo independiente de ACTH)* y por producción de ACTH paraneoplásica en diversos tumores (p, ej., carcinoma de células pequeñas pulmonar).
- Los rasgos morfológicos en las suprarrenales varían desde una atrofia cortical bilateral (en la enfermedad inducida por esteroides exógenos) a la hiperplasia difusa o nodular bilateral (el hallazgo más frecuente del síndrome de Cushing endógeno), o una neoplasia corticosuprarrenal.

Hiperaldosteronismo primario

Hiperaldosteronismo es un término genérico para un grupo de trastornos relacionados caracterizados por una secreción excesiva crónica de aldosterona. El hiperaldosteronismo puede ser primario o secundario a una causa no suprarrenal. El *hiperaldosteronismo primario* se debe a una producción autónoma excesiva de aldosterona que suprime el sistema renina-angiotensina y *disminuye la actividad de la renina plasmática.* **La**



Figura 24-44 Paciente con síndrome de Cushing que presenta obesidad central, «cara de luna llena» y estrías abdominales. (Reproducido con autorización a partir de Lloyd RV, et al (eds.): Atlas of Nontumor Pathology: Endocrine Diseases. Washington, DC, American Registry of Pathology, 2002.)

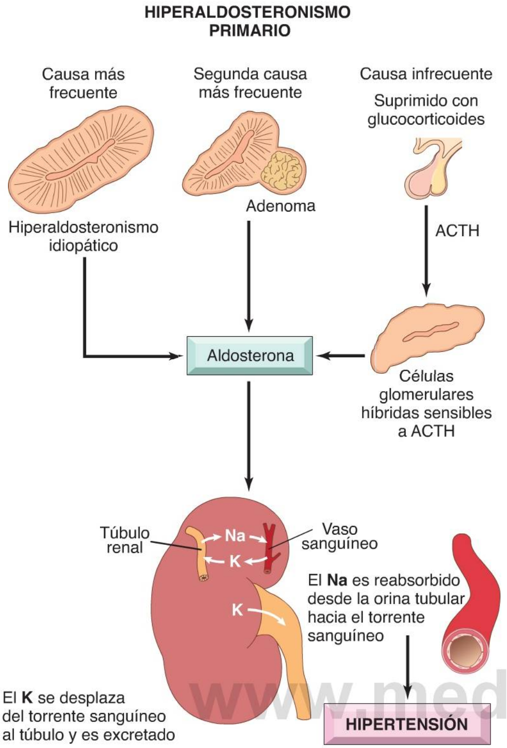


Figura 24-45 Causas principales de hiperaldosteronismo primario y efectos principales en el riñón.

elevación de la presión arterial es la manifestación más frecuente del hiperaldosteronismo primario causado por uno de estos tres mecanismos (fig. 24-45):

- *Hiperaldosteronismo idiopático* (HAI) *bilateral,* caracterizado por hiperplasia nodular bilateral de las glándulas suprarrenales, es la causa más frecuente de hiperaldosteronismo primario y supone el 60% de los casos. Las personas con hiperaldosteronismo idiopático suelen ser mayores y con una hipertensión más ligera que las que presentan neoplasias suprarrenales. La patogenia del hiperaldosteronismo idiopático no está clara, aunque estudios recientes indican que un subgrupo de pacientes con hiperaldosteronismo idiopático familiar presentan mutaciones en línea germinal de *KCNJ5*, que codifica un canal del potasio.
- *Neoplasia corticosuprarrenal,* que puede corresponder a un adenoma productor de aldosterona (la causa más frecuente) o, con menos frecuencia, a un carcinoma corticosuprarrenal. Aproximadamente en el 35% de los casos el hiperaldosteronismo primario está causado por un adenoma solitario secretor de aldosterona, un trastorno denominado *síndrome de Conn.* Este síndrome es más frecuente en adultos de mediana edad y en las mujeres que en los hombres (2:1). Algunos pacientes tienen adenomas múltiples. Las mutaciones somáticas de *KCNJ5* también se describen en un subgrupo de adenomas secretores de aldosterona.
- *Hiperaldosteronismo corregible con glucocorticoides, que* es una causa poco frecuente de hiperaldosteronismo familiar primario. En algunas familias, tiene su origen en un reordenamiento del cromosoma 8 que sitúa el *CYP11B2* (el gen que codifica la *aldosterona sintasa*) bajo control del promotor del gen *CYP11B1* sensible a ACTH. Así pues, la ACTH estimula la producción de aldosterona sintasa, enzima responsable del último paso en la síntesis de aldosterona. Dado que en esta inhabitual circunstancia la producción de aldosterona está bajo control de la ACTH, es suprimible mediante dexametasona.

Por el contrario, en el *hiperaldosteronismo secundario* la liberación de aldosterona está regulada por la activación del sistema renina-angiotensina (v. capítulo 11). Se caracteriza por un *aumento de la concentración de renina plasmática* y está presente en las siguientes circunstancias:

- Descenso de la perfusión renal (nefroesclerosis arteriolar, estenosis arteria renal).
- Hipovolemia arterial y edema (insuficiencia cardíaca congestiva, cirrosis, síndrome nefrótico).
- Embarazo (por aumento del sustrato de la renina plasmática inducido por estrógeno).

MORFOLOGÍA

Los **adenomas productores de aldosterona** son casi siempre lesiones bien delimitadas, pequeñas (< 2 cm de diámetro) y solitarias, más frecuentes en el lado izquierdo que en el derecho. Suelen aparecer en la cuarta y quinta década, con más frecuencia en la mujer que en el hombre. Estas lesiones a menudo están escondidas dentro de la glándula y no producen un aumento de tamaño visible, algo que debe recordarse al interpretar las imágenes ecográficas o topográficas. Al corte tienen un color amarillo brillante y, de modo sorprendente, contienen células corticales cargadas de lípidos más parecidas a las células fasciculares que a las glomerulares (el origen normal de la aldosterona). En general, las células tienden a ser uniformes en tamaño y forma; en ocasiones existe ligero pleomorfismo nuclear y celular (v. fig. 24-51). Un rasgo característico de los adenomas productores de aldosterona es la presencia de inclusiones citoplásmicas eosinófilas laminadas denominadas **cuerpos de espironolactona,** presentes tras el tratamiento con este fármaco antihipertensivo. A diferencia de los adenomas corticales asociados a síndrome de Cushing, los asociados a hiperaldosteronismo no suelen suprimir la secreción de ACTH. Por tanto, la corteza suprarrenal adyacente y la de la glándula contraria no están atrofiadas.

La **hiperplasia idiopática bilateral** se caracteriza por hiperplasia difusa y localizada de células similares a las de la zona glomerular normal. La hiperplasia suele tener forma de cuña y se extiende desde la periferia hacia el centro de la glándula. En la hiperplasia idiopática el aumento de tamaño puede ser escaso y como norma hay que descartar un adenoma corticosuprarrenal como causa del hiperaldosteronismo.

Evolución clínica. **La consecuencia clínica más importante del hiperaldosteronismo es la hipertensión.** Con una prevalencia estimada del 5-10% en pacientes hipertensos no seleccionados, el hiperaldosteronismo primario puede ser la causa más frecuente de hipertensión secundaria (es decir, hipertensión secundaria a una causa identificable). La prevalencia de hiperaldosteronismo aumenta con el grado de hipertensión y alcanza casi el 20% en pacientes con hipertensión resistente al tratamiento. Mediante efectos en el receptor mineralocorticoi-

de renal la aldosterona favorece la reabsorción de sodio, con aumento secundario de la reabsorción de agua, expansión del volumen extracelular y aumento del gasto cardíaco.

Los efectos a largo plazo de la hipertensión causada por hiperaldosteronismo son el compromiso cardiovascular (p. ej., hipertrofia ventricular izquierda y disminución de los volúmenes diastólicos) y aumento de prevalencia de episodios adversos como ictus e infarto de miocardio. La *hipopotasemia* se consideraba un signo imprescindible del hiperaldosteronismo primario aunque ahora se diagnostican más pacientes con una concentración normal de potasio. La hipopotasemia se debe a pérdida renal de potasio y, cuando está presente, puede causar diversas manifestaciones neuromusculares, como debilidad, parestesia, trastornos visuales y en ocasiones tetania franca.

El diagnóstico de hiperaldosteronismo se confirma por un cociente entre la concentración plasmática de aldosterona/actividad renina plasmática elevado; si esta prueba de detección selectiva es positiva, debe realizarse una *prueba de supresión de aldosterona* para confirmación porque muchas causas no relacionadas pueden alterar el cociente aldosterona/renina plasmáticas.

El tratamiento del hiperaldosteronismo primario depende de la causa. En los adenomas consiste en extirpación quirúrgica. Por el contrario, la cirugía no es muy útil en los pacientes con hiperaldosteronismo primario por hiperplasia bilateral que a menudo afecta a los niños y adultos jóvenes. En estos casos es mejor el tratamiento no quirúrgico con un antagonista de la aldosterona, como la espironolactona. El tratamiento del hiperaldosteronismo secundario depende de la causa subyacente que estimula el sistema renina-angiotensina.

Síndromes adrenogenitales

Las anomalías de la diferenciación sexual como la *virilización* o la *feminización* pueden estar causadas por trastornos gonadales primarios (v. capítulo 22) y por diversos trastornos suprarrenales primarios. La corteza suprarrenal secreta dos sustancias –deshidroepiandrosterona y androstenodiona– que pueden convertirse en testosterona en los tejidos periféricos. A diferencia de los andrógenos gonadales, la ACTH regula la formación suprarrenal de andrógenos (fig. 24-46). Por tanto, el exceso de secreción puede deberse a un síndrome «puro» o a un componente de la enfermedad

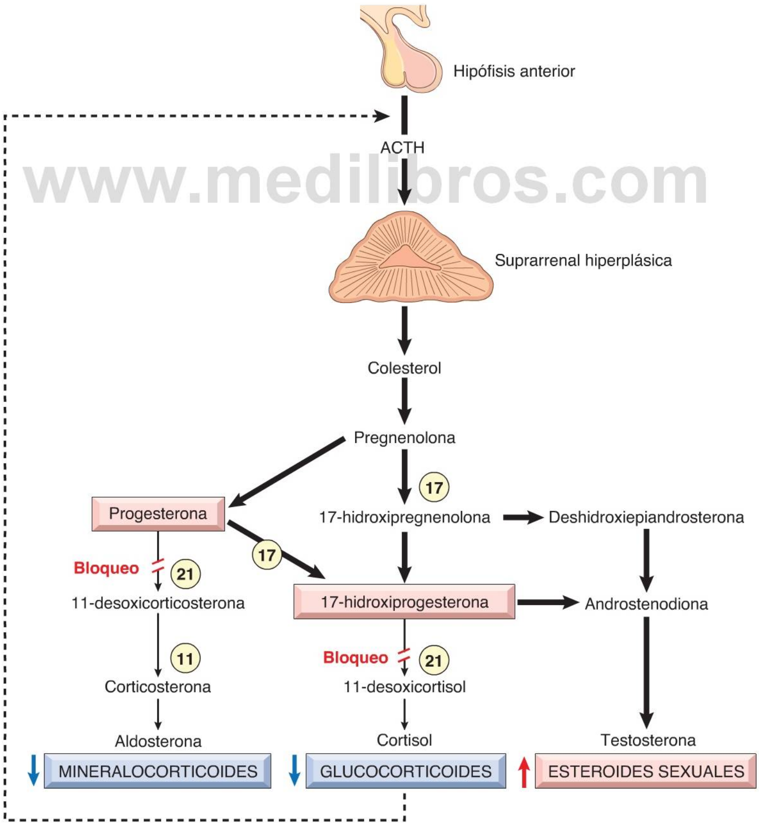


Figura 24-46 Consecuencias de la deficiencia de C-21 hidroxilasa. La deficiencia de 21-hidroxilasa deteriora la síntesis de cortisol y de aldosterona en diferentes pasos (señalados como «bloqueo» en la vía biosintética). El descenso resultante de la inhibición retrógrada *(línea discontinua)* aumenta la secreción de ACTH, que en última instancia produce hiperplasia suprarrenal y aumento de síntesis de testosterona. El lugar de acción de la 11, 17 y 21-hidroxilasa se muestra con números en círculos.

de Cushing. Las causas suprarrenales de exceso de andrógenos son las *neoplasias corticosuprarrenales* y un grupo de trastornos denominados *hiperplasia suprarrenal congénita (HSC)*.

Las *neoplasias corticosuprarrenales* asociadas a virilización son *carcinomas suprarrenales secretores de andrógenos* con más frecuencia que adenomas. Dichos tumores se asocian a menudo a hipercortisolismo («síndrome mixto»). Son morfológicamente idénticos a otras neoplasias corticales y se exponen más adelante.

La *hiperplasia suprarrenal congénita* se debe a diversas metabolopatías hereditarias autosómicas recesivas, caracterizadas por la deficiencia o la ausencia total de una enzima concreta implicada en la biosíntesis de esteroides corticales, sobre todo cortisol (fig. 24-26). Los precursores de esteroides asociados a la fase defectuosa de la vía son encauzados hacia otras vías, dando lugar a aumento de la producción de andrógenos, lo que provoca virilización. Al mismo tiempo la deficiencia de cortisol aumenta la secreción de ACTH que provoca hiperplasia suprarrenal. Ciertos defectos enzimáticos pueden alterar también la secreción de aldosterona y añaden la *pérdida de sal* al síndrome de virilización. Otros defectos pueden ser incompatibles con la vida, o en casos excepcionales solo afectan a la vía de la aldosterona sin alterar la síntesis de cortisol.

La *deficiencia de 21 hidroxilasa* (debida a mutaciones en *CYP21A2*) es, con mucho, la más frecuente, responsable de más del 90% de los casos. La figura 24-46 ilustra la esteroidogenia suprarrenal normal y las consecuencias de la deficiencia de 21-hidroxilasa que puede variar entre una deficiencia ligera y una ausencia completa según la naturaleza de la mutación *CYP21A2*. Pueden describirse tres síndromes diferenciados: 1) adrenogenitalismo con pérdida de sal («clásico»); 2) adrenogenitalismo virilizante simple, y 3) adrenogenitalismo «no clásico».

- El *síndrome con pérdida de sal* se debe a la incapacidad para convertir la progesterona en desoxicorticosterona por ausencia total de la hidroxilasa. Así, prácticamente no se sintetizan mineralocorticoides y al mismo tiempo está bloqueada la conversión de hidroxiprogesterona en desoxicortisol con deficiencia de la síntesis de cortisol. Este síndrome se manifiesta habitualmente poco después de nacer porque en la vida intrauterina los electrólitos y los líquidos son regulados por los riñones de la madre. Existe *pérdida de sal, hiponatremia* e *hiperpotasemia* que provocan acidosis, *hipotensión,* shock cardiovascular y posiblemente la muerte. El bloqueo concomitante de la síntesis de cortisol y la producción excesiva de andrógenos producen virilización que se detecta con facilidad en el sexo femenino al nacer o intraútero. Los recién nacidos masculinos con este trastorno pasan desapercibidos al nacer, aunque son diagnosticados 5 a 15 días después por una crisis con pérdida de sal.
- El *síndrome adrenogenital virilizante simple sin pérdida de sal* (que produce ambigüedad sexual) afecta a un tercio aproximadamente de los pacientes con deficiencia de 21-hidroxilasa. Estos pacientes generan suficiente mineralocorticoides para evitar una «crisis» por pérdida de sal. No obstante, la baja concentración de glucocorticoides no provoca inhibición retrógrada de la secreción de ACTH. La concentración de testosterona aumenta y provoca una virilización progresiva.
- La *virilización suprarrenal tardía o no clásica* es bastante más frecuente que las formas clásicas recién descritas. Existe una deficiencia parcial de función de 21-hidroxilasa, responsable del inicio tardío. Las personas que tienen este síndrome pueden estar casi completamente asintomáticas o presentar algunas manifestaciones leves como hirsutismo, acné e irregularidades menstruales. Dado que la HSC no clásica no puede diagnosticarse mediante la detección selectiva neonatal convencional, suele ser necesario demostrar los defectos biosintéticos en la biosíntesis de esteroides (esteroidogenia).

MORFOLOGÍA

En todos los pacientes con HSC existe una hiperplasia suprarrenal bilateral con aumento de tamaño que en ocasiones llega a alcanzar 10 a 15 veces el peso normal por la elevación prolongada de la ACTH. La corteza suprarrenal es gruesa y nodular, y al corte es marrón por la depleción total de los lípidos. La mayoría de las células proliferantes son compactas, eosinófilas, sin lípidos y están mezcladas con células claras cargadas de lípidos. La mayoría de los pacientes con HSC tienen hiperplasia de las células corticótropas (productoras de ACTH) hipofisarias.

Evolución clínica. Las características clínicas de estos trastornos dependen de la deficiencia enzimática específica y consisten en anomalías relacionadas con el *exceso de andrógenos,* con o sin *deficiencia de aldosterona* y de *glucocorticoides.* La HSC afecta no solo a las enzimas corticales suprarrenales sino también a los productos sintetizados en la médula. Es necesaria una concentración elevada de glucocorticoides intrasuprarrenales para facilitar la síntesis medular de catecolaminas (adrenalina y noradrenalina). En pacientes con deficiencia intensa de 21-hidroxilasa con pérdida de sal la combinación de concentración baja de colesterol y defectos congénitos medulares *(displasia suprarrenomedular)* afecta profundamente a la secreción de catecolaminas, por lo que aumenta la predisposición de estas personas a la hipotensión y al shock circulatorio.

Según la naturaleza y la magnitud del defecto enzimático, los síntomas clínicos pueden aparecer en el período neonatal, al final de la infancia o, con menos frecuencia, en la etapa adulta. Por ejemplo, en la deficiencia de 21-hidroxilasa la actividad excesiva de los andrógenos produce masculinización en las mujeres desde una hipertrofia del clítoris y seudohermafroditismo en los lactantes hasta oligomenorrea, hirsutismo y acné en las mujeres pospuberales. En el sexo masculino el exceso de andrógenos se asocia a aumento de tamaño de los genitales externos y a otros signos de pubertad precoz en la etapa prepuberal, así como a oligospermia en hombres mayores.

Hay que sospechar HSC en el neonato con genitales ambiguos. Una deficiencia enzimática grave en el lactante puede ser potencialmente mortal con vómitos, deshidratación y pérdida de sal. Las personas con HSC reciben tratamiento con glucocorticoides exógenos que, además de normalizar la concentración de glucocorticoides, suprimen la concentración de ACTH y reducen, por tanto, la síntesis excesiva de las hormonas esteroides responsables de muchas de las anomalías clínicas. En las variantes de HSC con pérdida de sal es necesario el aporte complementario de mineralocorticoides.

El pronóstico de las distintas variantes, incluso las más graves, ha mejorado de modo considerable gracias al cribado metabólico neonatal sistemático de la HSC y a los análisis moleculares para detección prenatal de mutaciones 21-hidroxilasa.

CONCEPTOS CLAVE

Síndromes adrenogenitales

- La corteza suprarrenal puede excretar un exceso de andrógenos en dos contextos: neoplasias corticosuprarrenales (habitualmente carcinomas *virilizantes*) o hiperplasia suprarrenal congénita (HSC).
- La HSC incluye una serie de trastornos autosómicos recesivos caracterizados por defectos en la síntesis de esteroides, generalmente de cortisol. El subtipo más frecuente se debe a deficiencia de la enzima 21-hidroxilasa.
- La reducción de la producción de cortisol induce un aumento compensador de la secreción de ACTH, que, a su vez, estimula la producción de andrógenos. Los andrógenos tienen efectos virilizantes, como masculinización en mujeres (genitales ambiguos, oligomenorrea, hirsutismo), pubertad precoz en hombres y, en ciertos casos, pérdida de sal (sodio) e hipotensión.
- La hiperplasia bilateral de la corteza suprarrenal es característica y, en un subgrupo de pacientes con deficiencia de 21-hidroxilasa, también se produce una *displasia suprarrenomedular.*



Figura 24-47 Exantema purpúrico difuso en un paciente con síndrome de Waterhouse-Friderichsen. (Reproducido con autorización a partir de C. Vincentelli et al, Am J Emerg Med, 27:751, 2009.)

Insuficiencia corticosuprarrenal

La insuficiencia corticosuprarrenal, o hipofunción, puede estar causada por enfermedad suprarrenal primaria (hipósuprarrenalismo primario) o por un descenso de la estimulación de las suprarrenales por deficiencia de ACTH (hiposuprarrenalismo secundario) (tabla 24-10). Los tipos de insuficiencia corticosuprarrenal son los siguientes: 1) insuficiencia corticosuprarrenal *aguda* primaria (crisis suprarrenal); 2) insuficiencia corticosuprarrenal *crónica* primaria *(enfermedad de Addison),* y 3) insuficiencia corticosuprarrenal secundaria.

Tabla 24-10 Insuficiencia corticosuprarrenal

Insuficiencia primaria
Pérdida de corteza
*Hipo*plasia suprarrenal congénita
Hipoplasia suprarrenal ligada al cromosoma X (gen *DAX1* en Xp21)
Hipoplasia suprarrenal de tipo «miniatura» (causa desconocida)
Adrenoleucodistrofia (gen *ALD* en Xq28)
Insuficiencia suprarrenal autoinmunitaria
Síndrome de poliendocrinopatía múltiple de tipo 1 (gen *AIRE1* en 21q22)
Síndrome de poliendocrinopatía múltiple de tipo 2 (poligénico)
Suprarrenalitis autoinmunitaria aislada (poligénica)
Infección
Síndrome de inmunodeficiencia adquirida
Tuberculosis
Hongos
Necrosis hemorrágica aguda *(síndrome de Waterhouse-Friderichsen)*
Amiloidosis, sarcoidosis, hemocromatosis
Carcinoma metastásico
Fallo metabólico de producción hormonal
*Hiper*plasia suprarrenal congénita (deficiencia de aldosterona y cortisol con virilización)
Inhibición de ACTH o de función celular cortical por fármacos o esteroides
Insuficiencia secundaria
Enfermedades del hipotálamo o la hipófisis
Neoplasia, inflamación (sarcoidosis, tuberculosis, bacterias piógenas, hongos)
Supresión hipotálamo-hipofisaria
Administración de esteroides a largo plazo
Neoplasias productoras de esteroides

ACTH, corticotropina.

Insuficiencia corticosuprarrenal aguda primaria

Puede aparecer en distintas circunstancias clínicas.

- Como una *crisis* en personas con insuficiencia corticosuprarrenal precipitada por cualquier tipo de estrés que precisa un aumento inmediato de la secreción de esteroide por unas glándulas sin capacidad de respuesta.
- En pacientes en tratamiento con glucocorticoides exógenos en los que una *retirada rápida de los esteroides* o la falta de incremento de la dosis de esteroides en respuesta a un estrés agudo puede precipitar una crisis suprarrenal como consecuencia de la incapacidad de las suprarrenales atróficas para producir hormonas glucocorticoideas.
- Como consecuencia de una *hemorragia suprarrenal masiva* que daña la corteza suprarrenal lo suficiente para causar una insuficiencia corticosuprarrenal aguda –como sucede en neonatos tras un parto prolongado y difícil con traumatismo e hipoxia considerables–. También aparece en algunos pacientes con tratamiento anticoagulante, en el postoperatorio de pacientes con coagulación intravascular diseminada con el consiguiente infarto hemorrágico de las suprarrenales y como complicación de una infección bacteriana diseminada que se denomina *síndrome de Waterhouse-Friderichsen*.

Síndrome de Waterhouse-Friderichsen

Este síndrome infrecuente, pero catastrófico, se caracteriza por:

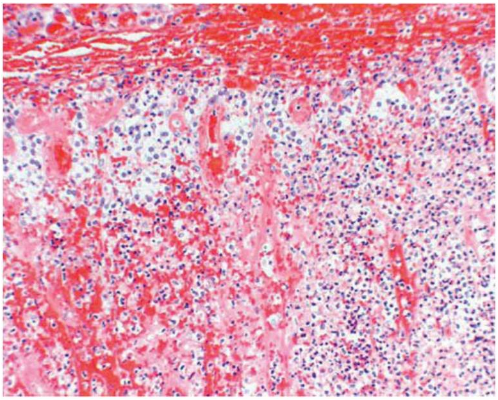


Figura 24-48 Síndrome de Waterhouse-Friderichsen. En la autopsia, las suprarrenales eran hemorrágicas y estaban muy contraídas. A nivel microscópico se aprecia escasa arquitectura cortical residual.

- Infección bacteriana grave, clásicamente septicemia por *Neisseria meningitidis* pero en ocasiones por otras bacterias virulentas como especies de *Pseudomonas,* neumococos, *Haemophilus influenzae* o incluso estafilococos.
- Hipotensión rápidamente progresiva que conduce a shock circulatorio.
- Coagulación intravascular diseminada asociada a púrpura generalizada sobre todo en la piel (fig. 24-47).
- Insuficiencia suprarrenal de aparición brusca asociada a hemorragia suprarrenal bilateral masiva.

El síndrome de Waterhouse-Friderichsen puede aparecer a cualquier edad, aunque es más frecuente en la infancia. Se desconoce la causa de la hemorragia suprarrenal, pero podría ser la siembra bacteriana directa en los pequeños vasos suprarrenales, la coagulación intravascular diseminada, o disfunción endotelial causada por productos microbianos y mediadores inflamatorios. Sea cual sea la base, las suprarrenales se convierten en sacos de sangre coagulada que ocultan cualquier detalle subyacente. El análisis histológico revela que la hemorragia comienza en la médula cerca de los sinusoides venosos de pared delgada y se propaga periféricamente a la corteza dejando a menudo islas con células corticales reconocibles (fig. 24-48). El diagnóstico y el tratamiento deben ser inmediatos; en caso contrario, el paciente puede morir en horas o en pocos días.

Insuficiencia corticosuprarrenal crónica primaria (enfermedad de Addison)

En un artículo publicado en 1855, Thomas Addison describió a un grupo de pacientes con un conjunto de síntomas como «languidez y debilidad general, notable debilidad de la acción del corazón y un cambio peculiar de color de la piel» asociados a una enfermedad de las «cápsulas suprarrenales» o, en terminología actual, de las glándulas suprarrenales. La enfermedad de Addison, o insuficiencia corticosuprarrenal crónica, es un trastorno infrecuente causado por una destrucción progresiva de la corteza suprarrenal. En general, las manifestaciones clínicas de la insuficiencia corticosuprarrenal no aparecen hasta que está comprometido al menos el 90% de la corteza suprarrenal. Las causas de la insuficiencia corticosuprarrenal crónica se recogen en la tabla 24-10. Aunque puede afectar a cualquier raza y sexo, ciertas causas de enfermedad de Addison (p. ej., suprarrenalitis autoinmunitaria) son mucho más frecuentes en la raza blanca y en las mujeres.

Patogenia. Varias enfermedades pueden afectar a la corteza suprarrenal, incluidos linfomas, amiloidosis, sarcoidosis, hemocromatosis, infecciones fúngicas y hemorragia suprarrenal aunque más del 90% se deben a una de estas cuatro: suprarrenalitis autoinmunitaria, tuberculosis, sida o metástasis.

- La *suprarrenalitis autoinmunitaria* supone del 60 al 70% de los casos y es con diferencia la causa más frecuente de insuficiencia suprarrenal primaria en los países industrializados. Como su nombre indica, se produce una destrucción autoinmunitaria de las células encargadas de la esteroidogenia. Se han detectado autoanticuerpos contra varias enzimas claves de la esteroidogenia (21-hidroxilasa, 17-hidroxilasa) en estos pacientes. La suprarrenalitis autoinmunitaria puede suceder en uno de dos contextos clínicos:
  - *Síndrome poliendocrino autoinmunitario de tipo 1* (APS1) también denominado poliendocrinopatía autoinmunitaria, candidiasis y distrofia ectodérmica (APECED, por sus siglas en inglés). Se caracteriza por candidiasis mucocutánea crónica y anomalías de la piel, esmalte dental y uñas (distrofia ectodérmica) asociadas a trastornos autoinmunitarios de órganos específicos (suprarrenalitis autoinmunitaria, hipoparatiroidismo autoinmunitario, hipogonadismo idiopático, anemia perniciosa) que producen una destrucción inmunitaria de los órganos diana. El APS1 está causado por mutaciones en el gen regulador autoinmunitario *(AIRE)* en el cromosoma 21q22. AIRE se expresa principalmente en el timo, donde actúa como factor de transcripción que promueve la expresión de numerosos antígenos tisulares periféricos. Los linfocitos T autorreactivos que reconocen estos antígenos son eliminados (v. capítulo 6). En ausencia de función de AIRE, se altera la tolerancia de los linfocitos T centrales a los antígenos tisulares periféricos y se facilita la autoinmunidad. Las personas con APS1 desarrollan autoanticuerpos contra IL-17 e IL-22, que son las principales citocinas efectoras secretadas por los linfocitos T T_H17 (v. capítulo 6). Dado que estas dos citocinas derivadas de T_H17 son esenciales en la defensa contra las infecciones por hongos, no es sorprendente que los pacientes desarrollen candidiasis mucocutánea crónica.
  - *Síndrome poliendocrino autoinmunitario de tipo 2* (APS2) que suele comenzar al principio de la etapa adulta y se manifiesta por una combinación de insuficiencia suprarrenal y tiroiditis autoinmunitaria o diabetes de tipo 1. A diferencia del APS1, no existe candidiasis mucocutánea, displasia ectodérmica ni hipoparatiroidismo autoinmunitario.
- Las *infecciones,* sobre todo la tuberculosis y las causadas por hongos, pueden causar también una insuficiencia corticosuprarrenal crónica primaria. La *suprarrenalitis tuberculosa,* que en tiempos era responsable del 90% de los casos de enfermedad de Addison, es menos frecuente por el uso de fármacos antituberculosos. Siempre hay que tener presente esta causa de insuficiencia suprarrenal debido al resurgimiento de la tuberculosis en muchos núcleos urbanos y a su persistencia en los países en vías de desarrollo. La suprarrenalitis tuberculosa suele asociarse a infección

activa en otros órganos, sobre todo pulmones y aparato genitourinario. Entre los hongos, las infecciones diseminadas causadas por *Histoplasma capsulatum* y *Coccidioides immitis* pueden producir una insuficiencia corticosuprarrenal crónica. Los pacientes con sida tienen riesgo de insuficiencia suprarrenal por diversas complicaciones infecciosas (citomegalovirus, *Mycobacterium avium-intracellulare*) y no infecciosas (sarcoma de Kaposi).

- Las *metástasis del cáncer* en las suprarrenales son otra causa de insuficiencia suprarrenal. Son una localización frecuente de las metástasis en pacientes con carcinomas diseminados. Aunque la mayoría de estos pacientes conservan la función suprarrenal, las metástasis destruyen en ocasiones suficiente corteza para producir cierto grado de insuficiencia suprarrenal. Los carcinomas de pulmón y mama son el origen de la mayoría de las metástasis, aunque otros muchos tipos de cáncer, como los carcinomas digestivos, melanomas y cánceres hematopoyéticos también pueden metastatizar en las suprarrenales.
- Las *causas genéticas de insuficiencia suprarrenal* son la hipoplasia suprarrenal congénita *(hipoplasia suprarrenal congénita)* y la *adrenoleucodistrofia*. La adrenoleucodistrofia se describe en el capítulo 28. La hipoplasia suprarrenal congénita es una enfermedad infrecuente ligada al cromosoma X causada por mutaciones en un gen que codifica un factor de transcripción implicado en el desarrollo de las suprarrenales.

MORFOLOGÍA

Los cambios anatómicos en las glándulas suprarrenales dependen del trastorno subyacente. La **suprarrenalitis autoinmunitaria primaria** se caracteriza por glándulas contraídas irregulares que pueden ser difíciles de identificar dentro del tejido adiposo suprarrenal. A nivel histológico la corteza contiene solo células corticales residuales dispersas en un entramado colapsado de tejido conjuntivo. Existe un infiltrado linfoide variable en la corteza que puede extenderse a la médula adyacente aunque la médula suele estar conservada por lo demás (fig. 24-49). En la **tuberculosis o en la infección por hongos** la arquitectura suprarrenal se borra por una reacción inflamatoria granulomatosa idéntica a la observada en otros focos de infección. Cuando el hiposuprarrenalismo está causado por **carcinoma metastásico** las suprarrenales están aumentadas de tamaño y la arquitectura normal está oculta por la neoplasia infiltrante.

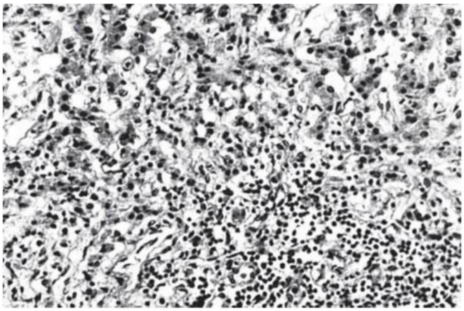


Figura 24-49 Suprarrenalitis autoinmunitaria. Además de la pérdida de todas las células de la corteza, excepto una franja subcapsular, hay un infiltrado extenso de células mononucleares.

Evolución clínica. La enfermedad de Addison tiene un comienzo insidioso y no llama la atención hasta que la concentración de glucocorticoides y mineralocorticoides circulantes sufren un descenso notable. Las manifestaciones iniciales son *debilidad progresiva y fatiga rápida* que pueden confundirse con síntomas inespecíficos. Los trastornos *digestivos* son frecuentes y consisten en anorexia, náuseas, vómitos, pérdida de peso y diarrea. En personas con enfermedad suprarrenal primaria es muy característica la *hiperpigmentación* de la piel, sobre todo de las zonas expuestas al sol y las zonas de presión, como cuello, codos, rodillas y nudillos. Esto se debe a una concentración elevada de proopiomelanocortina (POMC) procedente de la hipófisis anterior, que es un precursor de la ACTH, y de la hormona estimulante de los melanocitos (MSH). Por el contrario, la hiperpigmentación está ausente en las personas con insuficiencia corticosuprarrenal causada por una enfermedad hipofisaria o hipotalámica primaria. La disminución de la actividad mineralocorticoide en las personas con insuficiencia suprarrenal primaria provoca retención de potasio y pérdida de sodio con la consiguiente *hiperpotasemia, hiponatremia, depleción de volumen e hipotensión*. En ocasiones hay hipoglucemia como consecuencia de la deficiencia de glucocorticoide y del deterioro de la gluconeogenia. El estrés causado por infecciones, traumatismos o intervenciones quirúrgicas en estos pacientes puede precipitar una crisis suprarrenal aguda que se manifiesta por vómitos persistentes, dolor abdominal, hipotensión, coma y shock vascular. La muerte se produce con rapidez, a menos que se inicie de inmediato el tratamiento con corticoesteroides.

CONCEPTOS CLAVE

Insuficiencia corticosuprarrenal (hiposuprarrenalismo)

- La insuficiencia corticosuprarrenal primaria puede ser aguda (síndrome de Waterhouse-Friderichsen) o crónica (enfermedad de Addison).
- En los países desarrollados, la insuficiencia suprarrenal crónica suele ser secundaria a *suprarrenalitis autoinmunitaria*, que se registra en el marco de dos síndromes poliendocrinos autoinmunitarios: APS1 (causado por mutaciones en el gen *AIRE*) o APS2. El APS1 se caracteriza por el ataque autoinmunitario contra múltiples órganos endocrinos y por autoanticuerpos contra IL-17.
- La tuberculosis, las infecciones por patógenos oportunistas asociados al virus de la inmunodeficiencia humana y los tumores metastásicos en las suprarrenales son otras importantes causas de hiposuprarrenalismo crónico.
- Los pacientes suelen presentar cansancio, debilidad y trastornos digestivos. La insuficiencia corticosuprarrenal primaria se caracteriza también por concentraciones altas de ACTH y pigmentación cutánea asociada.

Insuficiencia corticosuprarrenal secundaria

Cualquier trastorno del hipotálamo y de la hipófisis, como las metástasis o la irradiación, que disminuye la secreción de ACTH causa un síndrome de hiposuprarrenalismo con muchas similitudes con la enfermedad de Addison. De modo similar, la administración prolongada de glucocorticoides exógenos suprime la secreción de ACTH y la función suprarrenal. En la insuficiencia corticosuprarrenal secundaria no aparece la hiperpigmentación de la primaria, porque la con-

centración de hormona estimulante de los melanocitos es normal. Las manifestaciones también son distintas porque la insuficiencia corticosuprarrenal secundaria se caracteriza por una secreción deficiente de cortisol y andrógenos con una síntesis normal de aldosterona. Así, en la insuficiencia suprarrenal secundaria a una alteración hipofisaria no hay hiponatremia ni hiperpotasemia relevantes.

La deficiencia de ACTH puede ser aislada, aunque en algunos casos es un componente de un panhipopituitarismo, asociada a múltiples deficiencia de hormonas tróficas. La enfermedad secundaria puede distinguirse del síndrome de Addison por una concentración plasmática baja de ACTH en aquella. En pacientes con enfermedad primaria la destrucción de la corteza suprarrenal impide una respuesta a la ACTH exógena mientras que en la secundaria esto provoca una elevación inmediata de la concentración plasmática de cortisol.

MORFOLOGÍA

En el hiposuprarrenalismo secundario a enfermedad hipotalámica o hipofisaria **(hiposuprarrenalismo secundario)** el tamaño de las suprarrenales puede estar poco o muy reducido según el grado de deficiencia de ACTH. Las glándulas pequeñas y aplanadas conservan habitualmente su color amarillo, porque tienen una pequeña cantidad residual de lípidos. La corteza puede quedar reducida a una cinta delgada formada principalmente por la zona glomerular. La médula es normal.

Neoplasias corticosuprarrenales

Ya debería estar claro que las neoplasias suprarrenales funcionantes pueden ser responsables de cualquiera de los distintos tipos de hipersuprarrenalismo. La frecuencia de adenomas y carcinomas es casi igual en el adulto, mientras que en el niño predominan los carcinomas. Aunque la mayoría de las neoplasias corticales son esporádicas, existen dos síndromes familiares con predisposición a sufrir carcinomas corticosuprarrenales: síndrome de Li-Fraumeni en el que los pacientes son portadores de mutaciones de línea germinal *TP53* (v. capítulo 7), y síndrome de Beckwith-Wiedemann, un trastorno de la impronta epigenética (v. capítulo 10).

Los adenomas funcionantes se asocian con más frecuencia al hiperaldosteronismo y al síndrome de Cushing, mientras que la probabilidad de que una neoplasia virilizante sea un carcinoma es más alta. Sin embargo, no todas las neoplasias corticosuprarrenales elaboran hormonas esteroideas. *No es posible distinguir las neoplasias corticosuprarrenales funcionantes y no funcionantes por los rasgos morfológicos.* Para confirmar la funcionalidad es necesaria una evaluación clínica con cuantificación de las hormonas o de los metabolitos hormonales en la sangre.

MORFOLOGÍA

La mayoría de los **adenomas corticosuprarrenales** son inactivos y suelen ser hallazgos casuales de autopsia o en técnicas de diagnóstico por imagen abdominal por un motivo no relacionado (v. comentario sobre los «incidentalomas» suprarrenales más adelante). El adenoma cortical típico es una lesión nodular bien delimitada hasta 2,5 cm de diámetro que expande la suprarrenal (fig. 24-50). A diferencia de los adenomas funcionantes, que se asocian a atrofia de la corteza adyacente, la corteza adyacente a los adenomas no funcionantes es normal. En la superficie de corte los adenomas suelen ser amarillos o amarillos-marrones por la presencia de lípidos.

A nivel microscópico los adenomas están formados por células similares a las de la corteza suprarrenal normal. Los núcleos tienden a ser pequeños, aunque puede haber cierto grado de pleomorfismo incluso en lesiones benignas («atipia endocrina»). El citoplasma de las células neoplásicas va de eosinófilo a vacuolado según su contenido de lípidos (fig. 24-51). Por lo general la actividad mitótica es escasa.

Los **carcinomas corticosuprarrenales** son neoplasias infrecuentes que pueden aparecer a cualquier edad, incluida la infancia. Tienen más probabilidad de ser funcionantes que los adenomas y a menudo se asocian a virilismo o a otras manifestaciones clínicas de hipersuprarrenalismo. En la mayoría de los casos los carcinomas



Figura 24-50 Adenoma cortical suprarrenal. El adenoma se distingue de la hiperplasia nodular por su naturaleza solitaria y circunscrita. El estado funcional de un adenoma cortical suprarrenal no puede determinarse por su aspecto macro- o microscópico.

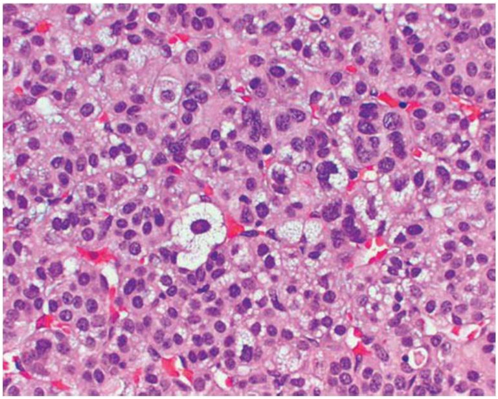


Figura 24-51 Signos histológicos de un adenoma cortical suprarrenal. Las células neoplásicas están vacuoladas por la presencia de lípidos intracitoplásmicos. Existe un ligero pleomorfismo nuclear. No hay actividad mitótica ni necrosis.



Figura 24-52 Carcinoma suprarrenal. El tumor hemorrágico y necrótico hace que el riñón parezca pequeño y comprime el polo superior.

corticosuprarrenales son lesiones invasivas grandes, muchas mayores de 20 cm de diámetro, que borran la glándula suprarrenal nativa (fig. 24-52). Las lesiones pequeñas más circunscritas y menos frecuentes pueden ser difíciles de distinguir de un adenoma. En la superficie de corte suelen ser lesiones abigarradas, mal delimitadas con zonas de necrosis, hemorragia y cambios quísticos. Los cánceres suprarrenales tienen una tendencia manifiesta a invadir la vena suprarrenal, vena cava y linfáticos. Las metástasis en los ganglios linfáticos regionales y periaórticos son frecuentes, igual que la diseminación hematógena a distancia a los pulmones y otras vísceras. La mediana de supervivencia de estos pacientes es de 2 años aproximadamente.

A nivel microscópico los carcinomas corticosuprarrenales pueden estar formados por células bien diferenciadas similares a las de los adenomas corticales o por células gigantes monstruosas y bizarras (fig. 24-53), que pueden ser difíciles de distinguir de una metástasis suprarrenal de un carcinoma indiferenciado. Entre estos extremos hay cánceres con grados moderados de anaplasia, algunos con predominio de células fusiformes. Los carcinomas, sobre todo los de origen bronquial, pueden metastatizar en las suprarrenales y pueden ser difíciles de distinguir de los carcinomas corticales primarios. Conviene recordar que en la corteza suprarrenal son bastante más frecuentes las metástasis que el carcinoma corticosuprarrenal primario.

Otras lesiones suprarrenales

Los quistes suprarrenales son relativamente infrecuentes, aunque con técnicas avanzadas de imagen abdominal la frecuencia de detección de estas lesiones va en aumento. Los quistes más grandes pueden producir una masa abdominal y dolor en el flanco. Tanto las neoplasias corticales como las medulares pueden sufrir necrosis y degeneración quística y pueden presentarse como «quistes no funcionantes».

Los *mielolipomas suprarrenales* son lesiones benignas inusuales formadas por células hematopoyéticas y grasas maduras. Aunque la mayoría son hallazgos casuales, algunos pueden alcanzar proporciones masivas. A nivel histológico, los adipocitos maduros están combinados con agregados de células hematopoyéticas de las tres estirpes. En los tumores corticales y en las suprarrenales con hiperplasia cortical puede haber focos con cambio mielolipomatoso.

El término *incidentaloma suprarrenal* es un apodo que se ha introducido en el léxico médico gracias a que los avances en diagnóstico por imagen permiten el hallazgo casual de masas suprarrenales en personas asintomáticas o en las que la sintomatología no está relacionada de modo directo con la glándula suprarrenal. La prevalencia en la población de «incidentalomas» descubiertos mediante imagen es del 4% aproximadamente con un aumento dependiente de la edad. Por suerte, la inmensa mayoría de los incidentalomas son adenomas corticales pequeños no secretores sin relevancia clínica.

Médula suprarrenal

La médula suprarrenal es diferente de la corteza suprarrenal en origen, función y estructura. Está formada por células especializadas de la cresta neural (neuroendocrinas) denominadas *cromafines* y por células de sostén (sustentaculares). La médula suprarrenal es la fuente principal de catecolaminas (adrenalina, noradrenalina) del organismo. Las células neuroendocrinas similares a las células cromafines están ampliamente dispersas fuera de la glándula suprarrenal en agregados y nódulos que en conjunto con la médula suprarrenal forman el *sistema paraganglionar*. Estos paraganglios suprarrenales tienen un vínculo firme con el sistema nervioso autó-

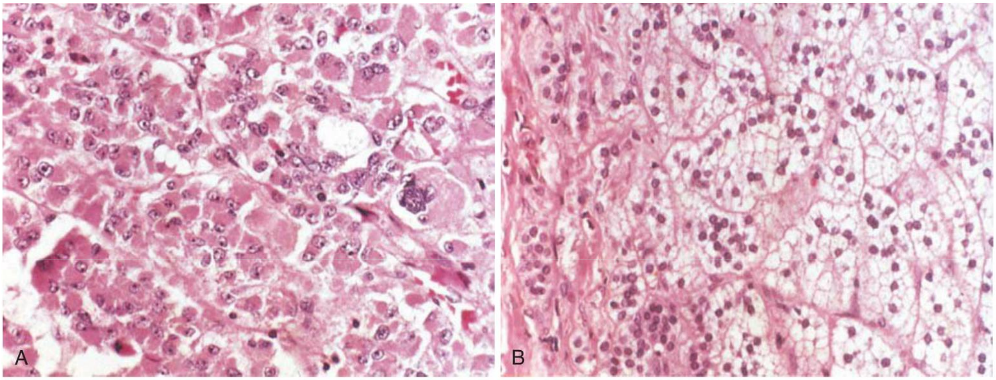


Figura 24-53 Carcinoma suprarrenal **(A)** con notable anaplasia en contraste con las células corticales suprarrenales normales **(B).**

Tabla 24-11 Síndromes familiares asociados a feocromocitoma y paragangliomas extrasuprarrenales

Síndrome	Gen	Lesión asociada	Otros signos
Neoplasia endocrina múltiple de tipo 2A (MEN-2A)	*RET*	Feocromocitoma	Carcinoma medular de tiroides Hiperplasia paratiroidea
Neoplasia endocrina múltiple de tipo 2B (MEN-2B)	*RET*	Feocromocitoma	Carcinoma medular de tiroides Hábito marfanoide GN mucocutáneo
Neurofibromatosis de tipo 1 (NF1)	*NF1*	Feocromocitoma	Neurofibromatosis Manchas café con leche Glioma del nervio óptico
Von Hippel-Lindau (VHL)	*VHL*	Feocromocitoma, paraganglioma *(infrecuente)*	Carcinoma de células renales Hemangioblastoma Neoplasia endocrina pancreática
Paraganglioma familiar 1	*SDHD*	Feocromocitoma, paraganglioma	
Paraganglioma familiar 3	*SDHC*	Paraganglioma	
Paraganglioma familiar 4	*SDHB*	Feocromocitoma, paraganglioma	

GN, ganglioneuroma; *NF1*, neurofibromina; *SDHB*, complejo succinato deshidrogenasa, subunidad B; *SDHC*, complejo succinato deshidrogenasa, subunidad C; *SDHD*, complejo succinato deshidrogenasa, subunidad D.
Adaptado con autorización de Elder EE, et al: Pheochromocytoma and functional paraganglioma syndrome: no longer the 10% tumor. J Surg Oncol 89:193-201, 2005.

nomo y pueden dividirse en tres grupos por su distribución anatómica: 1) branquiómeros; 2) intravagales, y 3) aorticosimpáticos. Los dos primeros asociados al sistema parasimpático están cerca de las arterias principales y nervios craneales de la cabeza y el cuello, e incluyen los cuerpos carotídeos (v. capítulo 16). Los paraganglios intravagales, como su nombre implica, están distribuidos a lo largo del nervio vago. La cadena aorticosimpática está asociada a ganglios segmentarios del sistema simpático y, por tanto, se distribuyen principalmente junto a la aorta abdominal. Los órganos de Zuckerkandl, cercanos a la bifurcación aórtica, pertenecen a este grupo.

Las enfermedades más importantes de la médula suprarrenal son las neoplasias que comprenden neoplasias de las células cromafines *(feocromocitomas)* y neoplasias neuronales *(tumores neuroblásticos)*. Los neuroblastomas y otros tumores neuroblásticos se exponen en el capítulo 10.

Feocromocitoma

Los feocromocitomas son neoplasias formadas por células cromafines que sintetizan y secretan catecolaminas y en algunos casos hormonas peptídicas. Es importante reconocer estos tumores porque son una causa infrecuente de hipertensión que puede corregirse mediante cirugía. Clásicamente, las características del feocromocitoma se resumen en la *«regla del 10»:*

- *El 10% de los feocromocitomas son suprarrenales* en sitios como los órganos de Zuckerkandl y el cuerpo carotídeo. Los localizados en los paraganglios extrasuprarrenales se denominan *paragangliomas* y se exponen en el capítulo 16.
- *El 10% de los feocromocitomas suprarrenales esporádicos son bilaterales,* aunque este porcentaje puede subir al 50% en casos asociados a síndromes tumorales familiares (v. más adelante).
- *El 10% de los feocromocitomas suprarrenales son malignos en el plano biológico* definido por la presencia de metástasis. El cáncer es más frecuente (20-40%) en los paragangliomas suprarrenales y en los tumores asociados a ciertas mutaciones en la línea germinal (v. más adelante).
- *El 10% de los feocromocitomas no están asociados a hipertensión*. Del 90% que presentan hipertensión, dos tercios aproximadamente tienen episodios «paroxísticos» asociados a un incremento brusco de la presión arterial con palpitaciones, que en ocasiones pueden ser mortales.

Una regla del 10% «clásica» que ahora se ha modificado corresponde a los casos familiares. Ahora sabemos que *hasta el 25% de las personas con feocromocitomas y paragangliomas son portadoras de una mutación de línea germinal* en al menos uno de seis genes conocidos (tabla 24-11). Los pacientes con mutaciones en la línea germinal son por lo general más jóvenes al inicio que los pacientes con tumores esporádicos y la enfermedad suele ser bilateral. Los genes afectados pertenecen a dos amplias clases: los que potencian la señalización de la vía del receptor del factor de crecimiento (p. ej., *RET, NF1*) y los que incrementan la actividad del factor de transcripción HIF-1α. Se debe recordar que el gen de VHL codifica una proteína supresora tumoral que es necesaria para la degradación de HIF-1α dependiente del oxígeno y está mutado en pacientes con síndrome de Von Hippel-Lindau (VHL), asociado a diversos tumores, entre ellos el feocromocitoma. Otros casos familiares de feocromocitoma se relacionan con mutaciones en la línea germinal en genes que codifican componentes del complejo succinato deshidrogenasa (*SDHB, SDHC* y *SDHD*). Este complejo está implicado en el transporte mitocondrial de electrones y en la sensibilidad al oxígeno, y se cree que estas mutaciones provocan, asimismo, regulación al alza de HIF-1α, que parece ser un factor oncógeno clave en este tipo de tumor.

MORFOLOGÍA

Los feocromocitomas van desde lesiones circunscritas pequeñas confinadas en la suprarrenal (fig. 24-54) a masas hemorrágicas grandes con kilogramos de peso. El peso promedio de un feocromocitoma es de 100 g aunque puede ir desde 1 g a casi 4.000 g. Los tumores más grandes están bien delimitados por tejido conjuntivo, por cortical comprimida o por tejido medular. Las trabéculas fibrosas muy vascularizadas en el interior del tumor producen un aspecto lobulado. En muchos tumores pueden apreciarse los restos de la glándula

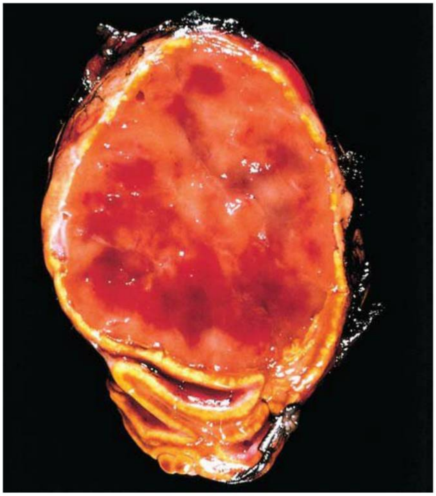


Figura 24-54 Feocromocitoma. El tumor está rodeado por una corteza atenuada y tiene zonas de hemorragia. Abajo se aprecia la suprarrenal residual en forma de coma. (Por cortesía del Dr. Jerrold R. Turner, Department of Pathology, University of Chicago Hospitals, Chicago, Ill.)

suprarrenal, distendidos sobre la superficie o conectados a un polo. Al corte, las superficies de los feocromocitomas más pequeños pueden ser amarillas oscuras. Los de mayor tamaño tienden a ser hemorrágicos, necróticos y quísticos, y por lo general borran la glándula suprarrenal. La incubación de tejido en fresco con una solución de dicromato potásico hace que el tumor se vuelva marrón oscuro por oxidación de las catecolaminas almacenadas, de ahí el término **cromafín.**

El patrón histológico del feocromocitoma es muy variable. Los tumores están formados por grupos de células cromafines o células principales poligonales a fusiformes rodeados por células sustentaculares de soporte que crean en nidos o bolas pequeñas ***(zellballen),*** irrigados por un entramado vascular abundante (fig. 24-55). De modo

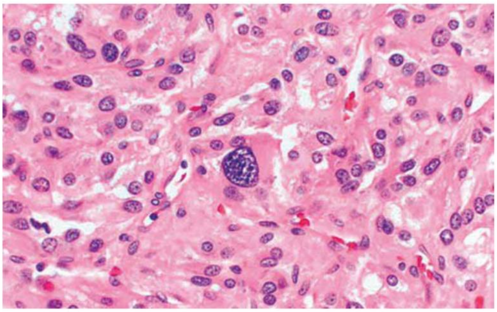


Figura 24-55 Feocromocitoma con los nidos de células característicos *(zellballen)* con abundante citoplasma. Los gránulos que no contienen catecolaminas no se ven en esta preparación. Es relativamente frecuente observar células anómalas incluso en el feocromocitoma biológicamente benigno. (Por cortesía del Dr. Jerrold R. Turner, Department of Pathology, University of Chicago Hospitals, Chicago, Ill.)

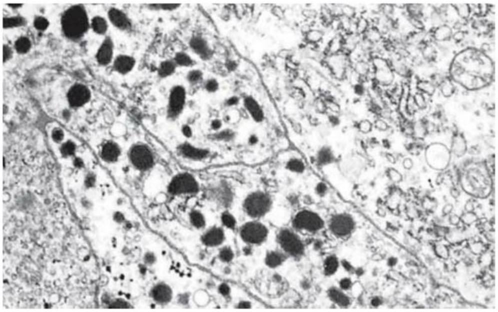


Figura 24-56 Microfotografía electrónica del feocromocitoma. Este tumor contiene gránulos secretores rodeados por membrana en los que se almacenan catecolaminas (×30.000).

infrecuente, el tipo celular dominante es una célula pequeña o fusiforme, aunque puede haber distintos patrones en un mismo tumor. El citoplasma tiene un aspecto granular fino que se aprecia mejor mediante tinciones de plata debido a la presencia de gránulos que contienen catecolaminas. Los núcleos suelen ser redondos a ovoides con cromatina punteada en forma de «sal y pimienta» característica de los tumores neuroendocrinos. La microscopia electrónica revela un número variable de gránulos secretores electrodensos unidos a la membrana (fig. 24-56). Las células principales reaccionan con los marcadores neuroendocrinos (cromogranina y sinaptofisina), mientras que las células sustentaculares periféricas se tiñen con anticuerpos contra S-100, una proteína de unión al calcio expresada por diversos tipos de células mesenquimatosas.

En los feocromocitomas puede ser desconcertante determinar la malignidad. **No hay ninguna característica histológica que sea un indicador fiable de la conducta clínica.** Varias características histológicas, como el número de mitosis, necrosis tumoral confluente y morfología de célula fusiforme, pueden estar asociadas a una conducta agresiva y al aumento del riesgo de metástasis. Los tumores con características histológicas «benignas» pueden metastatizar, mientras que tumores pleomorfos extraños pueden permanecer confinados en la glándula suprarrenal. De hecho, el pleomorfismo celular y nuclear, incluyendo la presencia de células gigantes, y las formas mitóticas están presentes a menudo en los feocromocitomas benignos, mientras que la monotonía celular se asocia de modo paradójico a una conducta agresiva. Es posible encontrar incluso invasión capsular y vascular en las lesiones benignas. **Por tanto, en el feocromocitoma el diagnóstico definitivo de malignidad está basado de modo exclusivo en la presencia de metástasis.** Estas pueden afectar a los ganglios linfáticos regionales, así como a órganos a distancia como hígado, pulmón y hueso.

Evolución clínica. La manifestación clínica dominante del feocromocitoma es la *hipertensión,* presente en el 90% de los pacientes. Alrededor de dos tercios de los pacientes con hipertensión sufren *episodios paroxísticos* descritos como un ascenso precipitado y brusco de la presión arterial asociado a taquicardia, palpitaciones, cefalea, sudoración, temblor y sensación de temor. Estos episodios pueden asociarse también a dolor abdominal o torácico, náuseas y vómitos. Los episodios paroxísticos de hipertensión *aislados* afectan a menos de la mitad de los pacientes. Es más frecuente una elevación prolongada de la presión arterial salpicada de episodios como los descritos. Los paroxismos pueden estar precipitados por ten-

sión emocional, ejercicio, cambio de postura y palpación de la región del tumor. En los pacientes con paragangliomas de la vejiga urinaria la micción desencadena en ocasiones un episodio paroxístico. El incremento de la presión arterial está provocado por la liberación súbita de catecolaminas que puede ocasionar insuficiencia cardíaca congestiva, edema pulmonar, infarto de miocardio, fibrilación ventricular y accidentes cerebrovasculares.

Las complicaciones cardíacas se atribuyen a la denominada *miocardiopatía por catecolaminas* o inestabilidad miocárdica y arritmias ventriculares por catecolaminas. Los cambios miocárdicos inespecíficos, como necrosis focal, infiltrados mononucleares y fibrosis intersticial se atribuyen a daño isquémico secundario a la constricción de los vasos sanguíneos miocárdicos provocada por catecolamina o a toxicidad directa de catecolamina. En algunos casos, los feocromocitomas secretan otras hormonas como ACTH y somatostatina, por lo que pueden producir síntomas relacionados con estas u otras hormonas peptídicas. El diagnóstico de laboratorio del feocromocitoma está basado en el aumento de la excreción urinaria de catecolaminas libres y de sus metabolitos como ácido vanilmandélico y metanefrinas.

Los tumores benignos aislados se tratan mediante extirpación quirúrgica tras tratamiento pre- e intraoperatorio con bloqueantes adrenérgicos para evitar la crisis hipertensiva. Las lesiones multifocales precisan tratamiento farmacológico de la hipertensión a largo plazo.

SÍNDROMES DE NEOPLASIA ENDOCRINA MÚLTIPLE

Los síndromes MEN son un grupo de enfermedades hereditarias con lesiones proliferativas (hiperplasia, adenomas y carcinomas) en múltiples órganos endocrinos. Igual que otros tumores hereditarios (v. capítulo 7), los tumores endocrinos en el contexto de los síndromes MEN tienen ciertos rasgos distintivos que los diferencian de los tumores endocrinos esporádicos.

- Los tumores aparecen a una *edad más temprana* que los esporádicos.
- Aparecen en *múltiples órganos endocrinos,* bien de modo *sincrónico* (al mismo tiempo) o *metacrónico* (en momentos distintos).
- Incluso si están en un solo órgano, los tumores suelen ser *multifocales*.
- Los tumores suelen estar precedidos por una *fase asintomática de hiperplasia* que afecta a la célula de origen. Por ejemplo, casi todas las personas con MEN-2 tienen hiperplasia de células C en el parénquima tiroideo adyacente a carcinomas medulares de tiroides.
- Estos tumores son habitualmente *más agresivos* y *recidivan* en un porcentaje más elevado de pacientes que los tumores endocrinos esporádicos.

Neoplasia endocrina múltiple de tipo 1

La MEN-1, o *síndrome de Werner*, es una enfermedad hereditaria infrecuente con una prevalencia alrededor de 2 por 100.000. MEN-1 se caracteriza por anomalías en las *paratiroides, páncreas* e *hipófisis* (del inglés *pituitary glands);* por tanto, se emplea la regla mnemotécnica de las *tres P:*

- *Paratiroides:* la manifestación inicial y más frecuente de MEN-1 (80 a 95% de los pacientes) es el *hiperparatiroidismo primario* que aparece entre los 40 y 50 años en la mayoría de los pacientes. Las anomalías pueden ser hiperplasia y adenomas.
- *Páncreas:* los *tumores endocrinos del páncreas* son una causa principal de morbimortalidad en personas con MEN-1. Estos tumores suelen ser agresivos y a menudo se manifiestan con metástasis. No es infrecuente encontrar múltiples «microadenomas» dispersos por el páncreas en combinación con una o dos lesiones dominantes. Los tumores endocrinos pancreáticos asociados a MEN-1 suelen ser funcionantes. No obstante, dado que el producto de secreción más frecuente es el polipéptido pancreático, muchos de estos tumores no generan un síndrome de hipersecreción endocrina. Entre los que sí lo hacen, los más frecuentes son el síndrome de Zollinger-Ellison (asociado a gastrinomas), la hipoglucemia y las manifestaciones neurológicas (asociadas a insulinomas).
- *Hipófisis:* el tumor más frecuente de la hipófisis anterior en MEN-1 es el *prolactinoma*. Algunos pacientes presentan acromegalia por tumores secretores de somatotropina.
- Ahora se sabe que el espectro de esta enfermedad va más allá de estas *tres P*. El *duodeno es la localización más frecuente de los gastrinomas en personas con MEN-1* (con mucha más frecuencia que los gastrinomas pancreáticos) y en la misma persona puede haber tumores duodenales y pancreáticos simultáneos. Además, los tumores carcinoides, adenomas tiroideos y suprarrenales no corticales, y los lipomas son más frecuentes que en la población general.

El síndrome MEN-1 está causado por mutaciones en la línea germinal en el gen supresor tumoral *MEN1*, que codifica una proteína llamada menina. La menina es componente de varios complejos de factor de transcripción diferentes, que pueden activar o inhibir la tumorogenia (según las proteínas de unión específicas). Esta dicotomía en la función de la menina queda bien ejemplificada por sus interacciones con dos factores de transcripción oncógenos: JunD y la proteína de la leucemia de linaje mixto (LLM). Cuando la menina se asocia a JunD, bloquea la activación transcripcional mediada por JunD. De hecho, se cree que la pérdida de esta interacción supresora tumoral contribuye al desarrollo de la neoplasia endocrina múltiple observada en un contexto de mutaciones inactivadoras de MEN-1. En cambio, la asociación de una menina natural con la LLM da lugar a formación de un tumor que promueve el complejo transcripcional en un subgrupo de leucemias (v. capítulo 13).

Las manifestaciones clínicas dominantes de MEN-1 son consecuencia habitualmente de las hormonas peptídicas producidas en exceso y comprenden anomalías como hipoglucemia de repetición por insulinomas, úlceras pépticas resistentes al tratamiento en personas con síndrome de Zollinger-Ellison, nefrolitiasis causada por hipercalcemia provocada por PTH o síntomas de exceso de prolactina por un tumor hipofisario. Como es previsible, la conducta maligna de uno o más tumores endocrinos presentes en estos pacientes es a menudo la causa inmediata de muerte.

Neoplasia endocrina múltiple de tipo 2

La MEN-2 se subdivide en tres síndromes diferentes: MEN-2A, MEN-2B y cáncer medular de tiroides familiar.

- La *MEN-2A*, o *síndrome de Sipple,* se caracteriza por *feocromocitoma, carcinoma medular del tiroides* e *hiperplasia paratiroidea* (v. tabla 24-11). Los carcinomas medulares del tiroides están presentes casi en el 100% de los pacientes. Suelen ser multifocales y casi todos contienen focos de hiperplasia de células C en el tiroides adyacente. Los carcinomas medulares pueden sintetizar calcitonina y otros productos activos, y habitualmente son clínicamente agresivos. El 40-50% de las personas con MEN-2A tienen feocromocitomas, que a menudo son bilaterales y pueden localizarse fuera de las suprarrenales. Existe hiperplasia paratiroidea con hipercalcemia o cálculos renales en el 10-20% de los pacientes. **La MEN-2A es distinta desde el punto de vista clínico y genético de la MEN-1 y es causada por mutaciones con ganancia de función en la línea germinal en el protooncogén *RET* en el cromosoma 10q11.2.** Como ya hemos señalado, el protooncogén *RET* codifica un receptor tirosina cinasa que se une al *factor neurotrófico derivado glial* (GDNF) y a otros ligandos de la familia GDNF y transmite señales de crecimiento y diferenciación (v. capítulo 7). Las mutaciones con *pérdida de función* en *RET* producen aganglionosis intestinal y enfermedad de Hirschsprung (v. capítulo 17). Por el contrario, en la MEN-2A (igual que en la MEN-2B), las mutaciones en la línea germinal activan de modo constitutivo el receptor *RET.*
- La *MEN-2B* tiene una superposición clínica considerable con MEN-2A. Los pacientes presentan carcinomas medulares de tiroides que suelen ser multifocales y más agresivos que en MEN-2A, y feocromocitomas. No obstante, a diferencia de MEN-2A, no hay hiperparatiroidismo primario. MEN-2B se acompaña de *neuromas* o ganglioneuromas en la piel, mucosa oral, ojos, aparato respiratorio y aparato digestivo, y un *hábito marfanoide* con aumento de longitud del esqueleto axial y articulaciones hiperextensibles (v. tabla 24-11). Una mutación en la línea germinal produce un cambio de un solo aminoácido en *RET*, distinto de las mutaciones presentes en MEN-2A, puede ser responsable de casi todos los casos de MEN-2B. Esta sustitución puntual afecta a una región crítica del dominio de la tirosina cinasa de la proteína y provoca autofosforilación y activación constitutiva de RET en ausencia de ligando. Es destacable que alrededor de un tercio de los carcinomas medulares de tiroides son portadores de una mutación idéntica y estos casos están asociados a enfermedad agresiva y pronóstico adverso.
- El *carcinoma medular de tiroides familiar* es una variante de MEN-2A, con una predisposición notable al cáncer medular de tiroides, pero no al resto de las manifestaciones clínicas de MEN-2A o MEN-2B. Una mayoría considerable de los casos de cáncer medular de tiroides son esporádicos, pero hasta el 20% pueden ser familiares. Los cánceres medulares de tiroides familiares aparecen a edad más avanzada que los del síndrome MEN-2 florido y tienen una evolución más indolente.

A diferencia de MEN-1, en el que el efecto beneficioso del diagnóstico precoz mediante detección selectiva de tipo genético no está confirmado, el diagnóstico mediante detección selectiva de los miembros de la familia con riesgo de MEN-2A es importante porque el carcinoma medular de tiroides es una enfermedad potencialmente mortal que puede prevenirse mediante tiroidectomía precoz. En la actualidad, los estudios genéticos convencionales identifican antes y con más fiabilidad a los portadores de mutaciones *RET* entre los familiares de personas con MEN-2. A todas las personas portadoras de mutaciones RET de línea germinal se les recomienda la tiroidectomía profiláctica para prevenir la aparición inevitable de carcinomas medulares.

GLÁNDULA PINEAL

La escasa frecuencia de las lesiones con relevancia clínica (tumores casi exclusivamente) justifica la brevedad de la exposición sobre la glándula pineal. Es un órgano diminuto en forma de piña de pino (de ahí su nombre) que pesa entre 100 y 180 mg situado entre los colículos superiores en la base del cerebro. Está formada por un estroma neuroglial laxo que engloba nidos de *pineocitos* con aspecto epitelial, células con funciones fotosensibles y neuroendocrina (de ahí la denominación de la glándula pineal como «tercer ojo»). Las tinciones de impregnación con plata revelan que estas células tienen prolongaciones finas y largas que recuerdan a los precursores neuronales primitivos reminiscentes combinados con prolongaciones de las células astrocíticas. El principal producto de secreción de la glándula pineal es la melatonina que participa en el control de los ritmos circadianos como el ciclo sueño-vigilia; de ahí el uso popular de la melatonina para el tratamiento del desfase horario.

Todos los tumores que afectan a la pineal son poco frecuentes. La mayoría (del 50 al 70%) proceden de células germinales embrionarias secuestradas (v. capítulo 28). Los más frecuentes son los *germinomas* que recuerdan al seminoma testicular (v. capítulo 21) o al disgerminoma ovárico (v. capítulo 22). Otras líneas de diferenciación de células embrionarias son los carcinomas embrionarios, coriocarcinomas, mezclas de germinoma, carcinoma embrionario y coriocarcinoma, y, con menos frecuencia, teratomas típicos (habitualmente benignos). Existe controversia sobre si estas neoplasias de células germinales deben considerarse pinealomas aunque la mayoría de los «pinealófilos» son partidarios de limitar el término *pinealoma* a las neoplasias que surgen en los pineocitos.

Pinealomas

Estas neoplasias se dividen en dos categorías, pineoblastomas y pineocitomas según su grado de diferenciación que está correlacionado con su agresividad. Estos tumores son excepcionales y se describen en libros especializados.

LECTURAS RECOMENDADAS

Hipófisis

Asa SL, Ezzat S: The pathogenesis of pituitary tumors. *Annu Rev Pathol* 4:97–126, 2009. *[Una revisión algo anticuada, pero excelente, sobre la genética molecular de los tumores hipofisarios, realizada por dos de los principales expertos en esta área.]*

Cushing HW: The basophil adenomas of the pituitary body and their clinical manifestations (pituitary basophilism). *Bull Johns Hopkins Hosp* 50:137–95, 1932. *[Descripción original de Harvey Cushing del síndrome que lleva su nombre.]*

Tiroides

Bahn RS: Graves' ophthalmopathy. *N Engl J Med* 362:726–38, 2010. *[Destacada revisión sobre la oftalmopatía de Graves, que aborda la patogenia, las características clínicas y el tratamiento.]*

Franklyn JA, Boelaert K: Thyrotoxicosis. *Lancet* 379:1155–66, 2012. *[Revisión de orientación clínica sobre las causas y principales vías terapéuticas en el hipertiroidismo.]*

Graves RJ: A newly observed affection of the thyroid gland in females. *London Med Surg J* 7:516–17, 1835. *[Publicación clásica que describe el caso índice del proceso que recibe el nombre de este autor.]*

Gull WW: On a cretinoid state supervening in adult life in women. *Trans Clin Soc Lond* 7:180–5, 1873. *[Descripción original del mixedema, que se denomina también «enfermedad de Gull».]*

Hashimoto H: Zur Kenntnis der lymphomatösen Veränderung der Schilddrüse (Struma lymphomatosa). *Arch Klin*, 97, 1912. *[El Dr. Hashimoto fue un médico japonés formado en Patología en Alemania, lo cual podría explicar por qué el artículo en el que describió el trastorno que recibe su nombre en cuatro pacientes fue publicado inicialmente en alemán.]*

Iyer S, Bahn R: Immunopathogenesis of Graves' ophthalmopathy: the role of the TSH receptor. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 26:281–9, 2012. *[Exhaustiva revisión sobre la desregulación autoinmunitaria frente al receptor de TSH en la oftalmopatía de Graves.]*

LiVolsi VA: Papillary thyroid carcinoma: an update. *Mod Pathol* 24(Suppl 2):S1–9, 2011. *[Una introducción sobre el carcinoma papilar de tiroides por parte de uno de los patólogos especialistas en tiroides más importantes a nivel mundial.]*

Nikiforov YE, Nikiforova MN: Molecular genetics and diagnosis of thyroid cancer. *Nat Rev Endocrinol* 7:569–80, 2011. *[Excelente revisión sobre las alteraciones moleculares en el carcinoma de tiroides y su repercusión en el diagnóstico clínico.]*

Paratiroides

Al-Azem H, Khan AA: Hypoparathyroidism. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 26:517–22, 2012. *[Revisión de orientación clínica sobre la hipofunción de la paratiroides.]*

Sharretts JM, Simonds WF: Clinical and molecular genetics of parathyroid neoplasms. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 24:491–502, 2010. *[Revisión sobre las alteraciones genéticas que se asocian a la neoplasia paratiroidea y sus consiguientes manifestaciones clínicas.]*

Páncreas: diabetes

Antonetti DA, Klein R, Gardner TW: Diabetic retinopathy. *N Engl J Med* 366:1227–39, 2012. *[Exhaustiva revisión sobre la causa más frecuente de ceguera en EE. UU., con comentarios sobre la fisiopatología, los síntomas, el diagnóstico y el tratamiento.]*

Danaei G, Finucane MM, Lu Y, et al: National, regional, and global trends in fasting plasma glucose and diabetes prevalence since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 370 country-years and 2.7 million participants. *Lancet* 378:31–40, 2011. *[Tratado epidemiológico sobre las tendencias globales de los trastornos de la tolerancia a la glucosa y la diabetes.]*

Ferrannini E, Cushman WC: Diabetes and hypertension: the bad companions. *Lancet* 380:601–10, 2012. *[Equilibrada revisión que empieza con un comentario sobre los mecanismos patógenos que subyacen a las importantes asociaciones entre los dos trastornos y la importancia que tiene la hipertensión como proceso comórbido de cara a la evolución natural de la diabetes de tipo 2.]*

Inzucchi SE: Clinical practice. Diagnosis of diabetes. *N Engl J Med* 367:542–50, 2012. *[Artículo informativo que establece los criterios diagnósticos de la diabetes en clínica.]*

Jellinger PS: Focus on incretin-based therapies: targeting the core defects of type 2 diabetes. *Postgrad Med* 123:53–65, 2011. *[Reflexiva revisión sobre este nuevo tipo de tratamientos, que cada vez se emplean más como opción fundamental en la diabetes de tipo 2.]*

McCarthy MI: Genomics, type 2 diabetes, and obesity. *N Engl J Med* 363:2339–50, 2010. *[Revisión informativa sobre los loci pangenómicos de susceptibilidad, que contribuyen al riesgo de diabetes de tipo 2 y también los vinculados al índice de masa corporal y la obesidad.]*

Neale GA, Hooiveld GJ, Hijmans A, et al: Inflammasome is a central player in the induction of obesity and insulin resistance. *Proc Natl Acad Sci U S A* 108:15324–9, 2011. *[Excelente revisión sobre el papel del inflamasoma en la patogenia de la resistencia a la insulina y la diabetes de tipo 2, que pone de relieve la creciente importancia de la inflamación en esta enfermedad.]*

Rodbard HW, Jellinger PS, Davidson JA, et al: Statement by an American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology consensus panel on type 2 diabetes mellitus: an algorithm for glycemic control. *Endocr Pract* 15:540–59, 2009. *[Declaración de consenso basada en algoritmos alcanzada por los dos principales grupos académicos sobre el tratamiento de la hiperglucemia en la diabetes, que emplea todo el espectro de tratamientos posible.]*

Samuel VT, Shulman GI: Mechanisms for insulin resistance: common threads and missing links. *Cell* 148:852–71, 2012. *[Una revisión lúcida, aunque intensa, de los mecanismos de la patogenia de la resistencia a la insulina con unas llamativas ilustraciones.]*

Tabak AG, Herder C, Rathmann W, et al: Prediabetes: a high-risk state for diabetes development. *Lancet* 379:2279–90, 2012. *[Una actualizada revisión sobre los trastornos de la tolerancia a la glucosa, entre otros la prediabetes, y su evolución natural durante la posible progresión a diabetes.]*

Tahrani AA, Bailey CJ, Del Prato S, et al: Management of type 2 diabetes: new and future developments in treatment. *Lancet* 378:182–97, 2011. *[Revisión clínica sobre las modalidades terapéuticas actuales y emergentes para el control de la diabetes de tipo 2.]*

Vaxillaire M, Bonnefond A, Froguel P: The lessons of early-onset monogenic diabetes for the understanding of diabetes pathogenesis. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 26:171–87, 2012. *[Una revisión sobre las formas monogénicas de diabetes y cómo estas variantes infrecuentes pueden informar sobre la patogenia y el manejo de la diabetes de tipo 2 multigénica, que es significativamente más frecuente.]*

Páncreas: tumores neuroendocrinos

de Wilde RF, Edil BH, Hruban RH, et al: Well-differentiated pancreatic neuroendocrine tumors: from genetics to therapy. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 9:199–208, 2012. *[Revisión actualizada sobre las alteraciones genéticas recientemente identificadas en los tumores neuroendocrinos pancreáticos y cómo se pueden emplear como base para tratamientos personalizados.]*

Corteza suprarrenal

Addison T: *On the constitutional and local effects of disease of the suprarenal capsules*. London, 1855, Samuel Highley. *[Descripción original de la enfermedad de Addison.]*

Almeida MQ, Stratakis CA: Carney complex and other conditions associated with micronodular adrenal hyperplasias. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 24:907–14, 2010. *[Excelente revisión sobre las bases genéticas del complejo de Carney redactada por uno de los grupos de investigación sobre esta entidad más prolíficos.]*

Arnaldi G, Boscaro M: Adrenal incidentaloma. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 26:405–19, 2012. *[Revisión de orientación clínica sobre las lesiones incidentales de las glándulas suprarrenales.]*

Bornstein SR: Predisposing factors for adrenal insufficiency. *N Engl J Med* 360:2328–39, 2009. *[Destacada revisión sobre la etiología de la insuficiencia suprarrenal, con comentarios sobre la etiopatogenia, las características clínicas y el tratamiento.]*

Carroll TB, Findling JW: The diagnosis of Cushing's syndrome. *Rev Endocr Metab Disord* 11:147–53, 2010. *[Revisión de orientación clínica sobre el síndrome de Cushing, que incluye las pruebas analíticas importantes para establecer el diagnóstico.]*

Choi M, Scholl UI, Yue P, et al: K+ channel mutations in adrenal aldosterone-producing adenomas and hereditary hypertension. *Science* 331:768–72, 2011. *[Estudio de investigación original sobre la base genética de un subgrupo de adenomas productores de aldosterona, que determinan que algunas familias sufran hipertensión grave.]*

Kisand K, Boe Wolff AS, Podkrajsek KT, et al: Chronic mucocutaneous candidiasis in APECED or thymoma patients correlates with autoimmunity to Th17-associated cytokines. *J Exp Med* 207:299–308, 2010. *[Estudio de investigación original que describe el papel de los autoanticuerpos neutralizantes frente a las citocinas asociadas a Th17, como IL-17 e IL-22, en la patogenia de la candidiasis mucocutánea crónica.]*

Médula suprarrenal

Friderichsen C: Nebennierenapoplexie bei kleinen Kindern. *Jahrbuch für Kinderhilkunde* 87:109–25, 1918. *[Una de las dos descripciones originales del síndrome de Waterhouse-Friderichsen por uno de los autores que le dio nombre; Carl Friderichsen fue un pediatra danés.]*

Lowery AJ, Walsh S, McDermott EW, et al: Molecular and therapeutic advances in the diagnosis and management of malignant pheochromocytomas and paragangliomas. *Oncologist* 18:391–407, 2013. *[Reciente revisión sobre la susceptibilidad genética a los feocromocitomas y paragangliomas, que incluye algunas variantes poco frecuentes que no se comentan en el texto y también las opciones terapéuticas para este tipo de neoplasias.]*
Waterhouse R: A case of suprarenal apoplexy. *Lancet* 1:577–8, 1911. *[El segundo de los artículos, este firmado por Rupert Waterhouse, un médico inglés, que permitieron reconocer el síndrome que recibe su nombre.]*

Neoplasia endocrina múltiple

Huang J, Gurung B, Wan B, et al: The same pocket in menin binds both MLL and JUND but has opposite effects on transcription. *Nature* 482:542–6, 2012. *[Publicación de referencia que pone de manifiesto cómo la menina realiza una función específica en la tumorogenia basándose en la naturaleza de su pareja de unión.]*
Thakker RV: Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1). *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 24:355–70, 2010. *[Tratado detallado sobre el MEN1, que incorpora datos genéticos y clínicos de este síndrome.]*

Página deliberadamente en blanco

Véase *TARGETED THERAPY* (TRATAMIENTO DIRIGIDO), disponible *online* en **www.studentconsult.com**

CAPÍTULO

Piel 25

Alexander J. F. Lazar • George F. Murphy

ÍNDICE DEL CAPÍTULO

La piel: más que una barrera mecánica

Hace más de un siglo y medio, el notable anatomopatólogo Rudolph Virchow describió la piel como una mera cubierta protectora de las vísceras internas, más delicadas y con una función más intrincada. Después, y durante mucho tiempo, se consideró que la piel era una barrera necesaria pero con una relevancia escasa en la pérdida de líquidos y la lesión mecánica. No obstante, a lo largo de las últimas décadas, la piel se ha llegado a considerar un órgano sorprendentemente complicado –el mayor del cuerpo– en el que interacciones celulares y moleculares muy bien reguladas gobiernan procesos esenciales.

Aunque la piel humana pueda parecer anodina comparada con la piel y el pelaje de otras especies del reino animal, es sumamente interesante, debido a la diversidad de funciones que realiza. Entre ellas destaca su función como una de las primeras líneas de defensa contra posibles elementos infecciosos y físicos potencialmente lesivos. Sin embargo, la piel es también un órgano sensitivo muy avanzado e incluso tiene importantes funciones endocrinas, en particular la síntesis de vitamina D (v. capítulo 9), que la exposición al sol «potencia». Está también compuesta de varios tipos de células y estructuras que actúan de forma interdependiente y cooperativa (fig. 25-1).

- Las *células epiteliales escamosas (queratinocitos)* se «pegan» entre sí normalmente mediante uniones celulares llamadas desmosomas y producen cantidades abundantes de la proteína queratina, que sirve para crear una barrera física fuerte y duradera. Además, los queratinocitos secretan moléculas solubles, como citocinas y defensinas, que aumentan y regulan las respuestas inmunitarias cutáneas (que se describen más adelante).
- Los *melanocitos* que hay en la epidermis son responsables de producir melanina, un pigmento marrón que absorbe y protege contra la radiación ultravioleta (RUV) potencialmente lesiva de la luz solar.
- *Células dendríticas.* La piel actúa como una de las primeras líneas de defensa contra los microorganismos y está expuesta constantemente a antígenos microbianos y no microbianos, que son procesados por las células dendríticas intraepidérmicas conocidas como *células de Langerhans.* Las células de Langerhans secretan factores que potencian

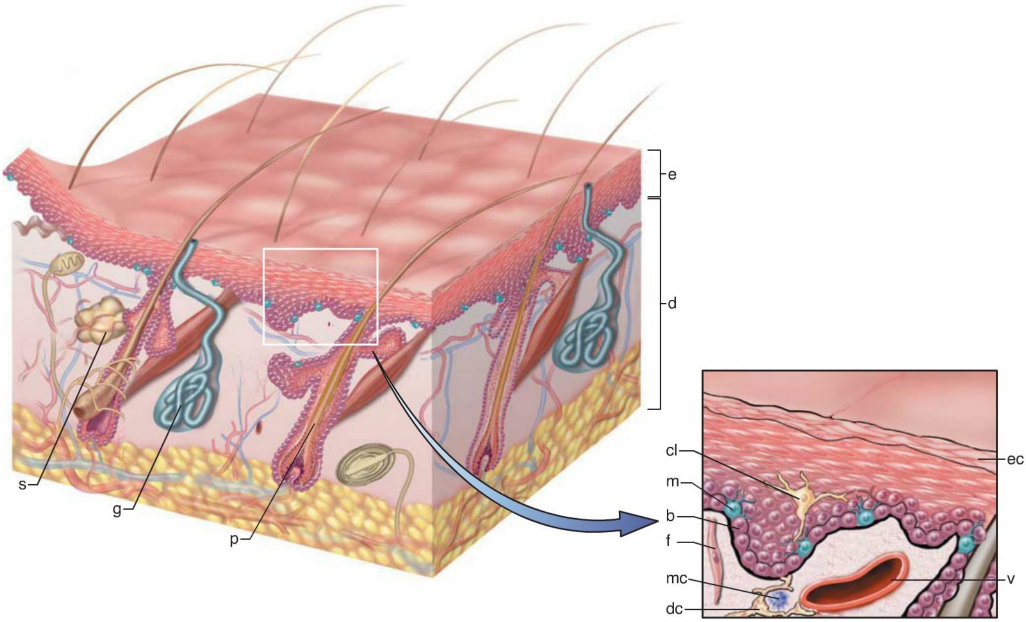


Figura 25-1 *Izquierda.* La piel está compuesta de una capa epidérmica (e) desde la que anejos especializados (p, folículos pilosos; g; glándulas sudoríparas, y s, glándulas sebáceas) descienden hasta la dermis subyacente (d). *Recuadro.* Esta proyección de la capa epidérmica (e) y de la dermis superficial subyacente demuestra la maduración progresiva hacia arriba de las células basales (b) hacia las células epiteliales escamosas cornificadas del estrato córneo (ec). También hay melanocitos dendríticos que contienen melanina (m) (y pocas veces células de Merkel, que contienen gránulos neurosecretorios) y células de Langerhans (cl) dendríticas en la zona media de la dermis. La dermis subyacente contiene vasos pequeños (v), fibroblastos (f), mastocitos (mc) perivasculares y dendrocitos (dc), que participan en las respuestas inmunitarias dérmicas y en la reparación.

las respuestas inmunitarias innatas y migran desde la piel a los ganglios linfáticos regionales, donde presentan sus cargas antigénicas a los linfocitos T y estimulan al sistema inmunitario adaptativo. Los *dendrocitos* especializados, otro tipo de célula dendrítica que se encuentra dentro de la dermis, realizan funciones similares.

- *Linfocitos.* Tras su estimulación por las células dendríticas en los ganglios linfáticos regionales, los linfocitos T que expresan una molécula de adhesión llamada antígeno asociado al linfocito cutáneo (CLA) y receptores para quimiocinas, como el CCR4 y el CCR10, abandonan el ganglio linfático y se alojan en la dermis, un proceso que está dirigido en parte por las quimiocinas secretadas por los queratinocitos activados. Los linfocitos T infiltrantes son habitualmente linfocitos T colaboradores (CD4+), citotóxicos (CD8+) y reguladores (Treg) (v. capítulo 6). Las citocinas producidas por estos linfocitos T median los patrones microscópicos y expresiones clínicas de las enfermedades inflamatorias cutáneas e infecciosas. Además, en la dermis se encuentra un número pequeño de linfocitos B que pueden participar en las respuestas humorales frente a los antígenos que se encuentran en la piel.
- Como en el intestino (v. capítulo 17), cada vez se entiende mejor que la piel es un ecosistema grande y complejo que proporciona nichos para un espectro amplio de microorganismos, incluidas bacterias, hongos, virus y ácaros. Estos microorganismos han evolucionado hasta mantener una relación simbiótica con sus anfitriones humanos y parecen contribuir a la salud de diferentes formas. Al ocupar los nichos cutáneos, el «zoo» normal de microorganismos cutáneos impide la colonización de la piel por otros microorganismos potencialmente lesivos. Además, la fauna cutánea sensibiliza y «educa» al sistema inmunitario cutáneo de una manera que se cree que potencia las respuestas inmunitarias frente a posibles microorganismos patógenos. Esta historia está justo en sus inicios y es probable que la función de la flora cutánea en la salud y la enfermedad continúe expandiéndose en los próximos años.
- Las *fibras nerviosas aferentes* y un grupo diverso de estructuras especializadas asociadas, denominadas *órganos neurales terminales,* son responsables de las sensaciones físicas que van desde agradables a dolorosas, incluidos el tacto, la vibración, el prurito, el frío y el calor. Además, las *fibras nerviosas eferentes autónomas* regulan componentes de anejos, como las glándulas sudoríparas y los músculos erectores del pelo (v. más adelante), y también pueden influir en la función de las células inmunitarias innatas y adaptativas en la dermis. Otro tipo de célula que se encuentra en la piel que sigue envuelta en el misterio es la *célula de Merkel;* estas células se localizan en la capa de células basales epiteliales y pueden tener funciones neuroendocrinas o mecanorreceptoras.
- *Anejos.* Las *glándulas sudoríparas* protegen contra las variaciones perjudiciales de la temperatura corporal y los *folículos pilosos,* además de fabricar el cabello, proporcionan nichos que albergan células madre epiteliales capaces de regenerar las estructuras cutáneas epiteliales superficiales, que pueden romperse por traumatismos, quemaduras y otros tipos de lesiones.

Los desequilibrios en los factores que influyen en la delicada homeostasia que existe entre las células cutáneas pueden dar

Tabla 25-1 Nomenclatura de las lesiones cutáneas

Lesiones macroscópicas	Definición
Escoriación	Lesión traumática que rompe la epidermis y produce un zona lineal desnuda (es decir, arañazo profundo); a menudo autoinducida
Liquenificación	Piel rugosa y engrosada (similar al liquen de las rocas); habitualmente es el resultado de un roce repetido
Mácula, placa	Lesión plana circunscrita que se distingue de la piel que la rodea por el color. Las máculas tienen 5 mm de diámetro o menos; las placas son mayores de 5 mm
Onicólisis	Separación de la placa ungueal del lecho ungueal
Pápula, nódulo	Lesión elevada en forma de cúpula o con parte superior plana. Las pápulas tienen 5 mm o menos, mientras que los nódulos tienen más de 5 mm
Placa	Lesión elevada con parte superior plana, habitualmente mayor de 5 mm (puede deberse a la unión de pápulas)
Pústula	Lesión definida elevada llena de pus
Escama	Excrecencia en forma de lámina seca y corneal; habitualmente resultado de una cornificación imperfecta
Vesícula, ampolla	Lesión elevada llena de líquido de 5 mm o menos (vesícula) o mayor de 5 mm (ampolla). Ampolla es el término más frecuente usado para ambas
Habón	Lesión elevada, transitoria y pruriginosa con blanqueado variable y eritema como resultado del edema dérmico
Lesiones microscópicas	**Definición**
Acantosis	Hiperplasia epidérmica difusa
Disqueratosis	Queratinización anómala y prematura dentro de las células por debajo del estrato granuloso
Erosión	Falta de continuidad de la piel que muestra una pérdida incompleta de la epidermis
Exocitosis	Infiltración de la epidermis por células inflamatorias
Tumefacción hidrópica (balonamiento)	Edema intracelular de los queratinocitos, que se observa a menudo en las infecciones víricas
Hipergranulosis	Hiperplasia del estrato granuloso, debida, a menudo, a un frotado intenso
Hiperqueratosis	Engrosamiento del estrato córneo asociado, a menudo, a una anomalía cualitativa de la queratina
Lentiginoso	Un patrón lineal de proliferación de melanocitos dentro de la capa de células basales epidérmicas
Papilomatosis	Elevación de la superficie causada por hiperplasia y aumento de tamaño de papilas dérmicas contiguas
Paraqueratosis	Queratinización con retención de los núcleos en el estrato córneo. La paraqueratosis es normal en las mucosas
Espongiosis	Edema intercelular de la epidermis
Úlcera	Falta de continuidad de la piel que muestra una pérdida completa de la epidermis y revela la dermis o el tejido subcutáneo
Vacuolización	Formación de vacuolas dentro o junto a las células; se refiere, a menudo, a la zona de la membrana basal

lugar a trastornos tan diversos como las arrugas y la pérdida de cabello, ampollas y exantemas, y cánceres y trastornos de la regulación inmunitaria peligrosos para la vida. Por ejemplo, la exposición prolongada a la luz solar potencia un envejecimiento cutáneo prematuro, amortigua las respuestas inmunitarias a los antígenos ambientales y favorece el desarrollo de varias neoplasias cutáneas premalignas y malignas. Sustancias ingeridas, como los fármacos terapéuticos, pueden causar un gran número de erupciones o exantemas. Algunos trastornos sistémicos, como la diabetes mellitus, la amiloidosis y el lupus eritematoso, también pueden tener importantes manifestaciones en la piel.

Los trastornos cutáneos son muy frecuentes y afectan a alrededor de un tercio de la población estadounidense cada año. Dado que la piel muestra una accesibilidad única a la exploración visual, para el observador experimentado puede ofrecer mucha información sobre el estado funcional del cuerpo (si no del alma del paciente). Es crucial prestar una especial atención al aspecto y distribución de las lesiones cutáneas, ya que estas características son esenciales para establecer diagnósticos y comprender su patogenia. Para subrayar este punto, dentro de cada entidad específica se pondrá un énfasis especial en el aspecto macroscópico de las lesiones cutáneas.

Miles de enfermedades afectan a la piel. Solo se describen aquí las que son frecuentes o ilustran mecanismos patológicos importantes. Los dermatólogos y los dermatopatólogos han elaborado un grupo de términos para describir el aspecto macroscópico y microscópico de las lesiones cutáneas con los que todo estudiante debe estar familiarizado con el fin de dominar la dermatopatología; en la tabla 25-1 se ofrecen los términos más importantes y sus definiciones.

Trastornos de la pigmentación y de los melanocitos

La pérdida focal o generalizada de la pigmentación protectora normal (como en el albinismo) puede volver a los sujetos sumamente vulnerables a los efectos perjudiciales de la luz solar. Los cambios en la pigmentación preexistente de la piel pueden traducir importantes trastornos cutáneos primarios (p. ej., transformación maligna de un lunar) o señalar la existencia de un trastorno sistémico maligno (p. ej., enfermedad de Addison; v. capítulo 24).

Peca (efélide)

Las pecas son las lesiones pigmentadas más frecuentes de la infancia en los sujetos con piel clara. No está claro si las pecas se deben a una anomalía focal en la producción del pigmento en un campo delimitado de melanocitos, a un aumento de la transferencia de melanina a los queratinocitos basales adyacentes o a alguna combinación de ellos. Las *manchas café con leche* que se observan en la neurofibromatosis (v. capítulo 27) son similares a las pecas desde el punto de vista histológico, pero difieren en que son mayores, aparecen independiente-

Tabla 25-2 Variantes representativas de los nevos melanocíticos

Variante de nevo	Características arquitecturales diagnósticas	Características citológicas	Relevancia clínica
Nevo congénito	Dérmico profundo y a veces crecimiento subcutáneo alrededor de anejos, haces neurovasculares y paredes de vasos sanguíneos	Idéntico a nevos adquiridos ordinarios	Se presenta en el nacimiento; las variantes grandes tienen un mayor riesgo de melanoma
Nevo azul	Infiltración dérmica no anidada asociada, a menudo, a fibrosis	Células névicas muy dendríticas y muy pigmentadas	Nódulo negro azulado; se confunde, a menudo, con el melanoma en la clínica
Nevo de célula fusiforme y epitelioide (nevo de Spitz)	Crecimiento fascicular	Células grandes y rellenas con citoplasma rosado azulado; células fusiformes	Frecuente en niños; nódulos rosado rojizos; se confunde, a menudo, con hemangioma en la clínica
Nevo con halo	Infiltración linfocítica que rodea a las células névicas	Idénticas a nevos adquiridos ordinarios	Respuesta inmunitaria del anfitrión contra células del nevo y melanocitos normales alrededor
Nevo displásico	Nidos intraepidérmicos coalescentes	Atipia citológica	Posible marcador o precursor del melanoma

mente de la luz solar y contienen melanosomas agregados (macromelanosomas), que pueden verse dentro del citoplasma de los melanocitos en las microfotografías electrónicas.

MORFOLOGÍA

Las pecas son generalmente máculas pequeñas (entre 1 y varios milímetros de diámetro) de color marrón oscuro o claro que aparecen después de la exposición al sol. Una vez presentes, las pecas se aclaran y oscurecen de forma cíclica durante el invierno y el verano, respectivamente. Esto no se debe a un cambio en el número de melanocitos, sino en el grado de pigmentación. La hiperpigmentación de las pecas se debe a una mayor cantidad del pigmento melanina dentro de los queratinocitos basales. Los melanocitos asociados pueden estar ligeramente aumentados de tamaño, pero tienen una densidad normal.

Lentigo

El término lentigo se refiere a una hiperplasia localizada benigna de melanocitos que se produce a cualquier edad, pero que a menudo comienza en la lactancia o infancia. No hay ninguna predilección sexual ni racial, y se desconocen su causa y su patogenia.

MORFOLOGÍA

Los lentigos pueden afectar a las mucosas, así como a la piel, y consisten en pequeñas máculas o placas (5-10 mm) ovales de color marrón oscuro. Al contrario que los lunares, los lentigos no se oscurecen cuando se exponen a la luz solar. La característica histológica esencial es la **hiperplasia melanocítica lineal (sin formación de nidos),** limitada a la capa celular inmediatamente por encima de la membrana basal, que produce una capa basocelular hiperpigmentada. Tan característico es el patrón que el término *lentiginoso* se usa para describir proliferaciones celulares parecidas en la capa de células basales en los tumores melanocíticos, como en los nevos lentiginosos y en ciertos melanomas (lo que se denomina *melanoma lentiginoso acro*). El alargamiento y adelgazamiento de las crestas interpapilares también son frecuentes en un lentigo.

Nevo melanocítico (nevo pigmentado, lunar)

Los nevos melanocíticos (conocidos coloquialmente como lunares) son neoplasias benignas frecuentes causadas en la mayoría de los casos por mutaciones activadoras adquiridas de componentes de la vía de transmisión de señales de Ras. La mayoría de nosotros tenemos al menos un «lunar» y probablemente lo consideremos mundano y carente de interés. Sin embargo, en realidad, los lunares (o nevos melanocíticos) son neoplasias diversas, dinámicas y fascinantes desde el punto de vista biológico. Hay numerosos subtipos de nevos melanocíticos, que se distinguen por sus características clínicas e histológicas; la tabla 25-2 proporciona un resumen de las principales características de algunas formas frecuentes. Los nevos melanocíticos adquiridos son el tipo más frecuente y se encuentran en casi todos los sujetos.

Patogenia. La prueba de que los nevos son neoplasias procede de estudios que demuestran que muchos tienen mutaciones adquiridas que llevan a la activación constitutiva de NRAS o de las serina/treonina cinasas BRAF, que se sitúan inmediatamente distales a RAS (descrito en el capítulo 7 y más adelante en este, en el apartado «Melanoma»). Dado que las señales de RAS tienen una actividad transformadora potente y se cree que desempeñan funciones clave en muchos cánceres completos, es razonable preguntarse por qué los nevos solo pocas veces dan lugar a melanomas. Una respuesta parece estar en el fenómeno denominado senescencia inducida por oncogenes. La expresión de RAS o BRAF activados en los melanocitos humanos normales produce solo un período limitado de proliferación, que se sigue de una detención permanente del crecimiento mediada por la acumulación de p16/INK4a, un potente inhibidor de varias cinasas dependientes de la ciclina, incluidas CDK4 y CDK6 (v. capítulo 7). Esta respuesta protectora desaparece en el melanoma y en algunas lesiones precursoras que dan lugar a este.

MORFOLOGÍA

Los nevos melanocíticos adquiridos frecuentes son máculas relativamente planas o pápulas elevadas pequeñas (habitualmente menores de 6 mm) de marrón claro a oscuro y uniformemente pigmentadas con bordes redondeados bien definidos (figs. 25-2*A;* v. 25-3*A*). Pueden hacerse más prominentes durante el embarazo, lo que indica cierto grado de sensibilidad hormonal. Se cree que los nevos melanocíticos progresan a través de una serie de cambios morfológicos con el tiempo. Se piensa que las lesiones más jóvenes son los **nevos de la unión,** que consisten en agregados o nidos de células redondas que crecen a lo largo de la unión dermoepidérmica (fig. 25-2*B*). Los núcleos de las células névicas son uniformes y tienen un contorno redondeado, contienen nucléolos llamativos y muestran poca o ninguna actividad mitótica. Finalmente, la mayoría de nevos de la unión crecen en la dermis

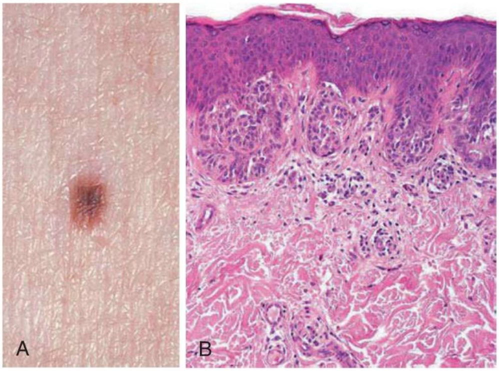


Figura 25-2 Nevo melanocítico de la unión. **A.** A nivel macroscópico, las lesiones son pequeñas, relativamente planas, simétricas y uniformes. **B.** En el estudio histológico, los nevos de la unión se caracterizan por nidos redondeados de células névicas originadas en las puntas de las crestas interpapilares a lo largo de la unión dermoepidérmica.

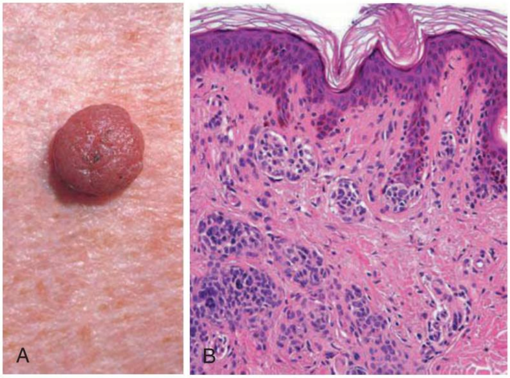


Figura 25-3 Nevo melanocítico de tipo compuesto. Al contrario que el nevo de la unión, el nevo compuesto **(A)** está elevado y tiene forma de cúpula. La distribución simétrica y uniforme del pigmento indica un proceso benigno. En el estudio histológico **(B),** los nevos compuestos combinan las características de los nevos de la unión (nidos intraepidérmicos de células névicas) con nidos y cordones de células névicas dérmicas.

subyacente en forma de nidos o cordones de células hasta formar los **nevos compuestos** (fig. 25-3*B*). En las lesiones más antiguas, los nidos epidérmicos pueden perderse completamente para formar **nevos intradérmicos** puros. En la clínica, los nevos compuestos y dérmicos son, a menudo, más elevados que los nevos de la unión.

El crecimiento progresivo de las células del nevo a partir de la unión dermoepidérmica hacia la dermis subyacente se acompaña de cambios morfológicos que se consideran un reflejo de la senescencia inducida por oncogenes (fig. 25-4). Mientras que las células superficiales del nevo son más grandes, tienden a producir melanina y a crecer en nidos, las células más profundas son menores, producen poco o nada de pigmento y aparecen como células en cordones y aisladas. En la extensión más profunda de las lesiones, estas células adquieren a menudo contornos fusiformes y crecen en fascículos imitando al tejido neural (neurotización; v. fig. 25-4*E*). Esta metamorfosis llamativa se correlaciona con cambios enzimáticos (pérdida progresiva de la actividad tirosinasa y la adquisición de actividad colinesterasa) en las células névicas más profundas no pigmentadas de tipo «neuroide». **Estos cambios son útiles para distinguir los nevos benignos de los melanomas, que carecen de tales características.**

Aunque los nevos melanocíticos son frecuentes, su diversidad clínica e histológica exige un conocimiento profundo de su aspecto y evolución natural, ya que, de otro modo, se confundirían con otros trastornos cutáneos, sobre todo con el melanoma. La importancia biológica de algunos nevos reside, sin embargo, en su posible transformación en melanomas o en ser marcadores de un mayor riesgo de melanoma (como se describe más adelante).

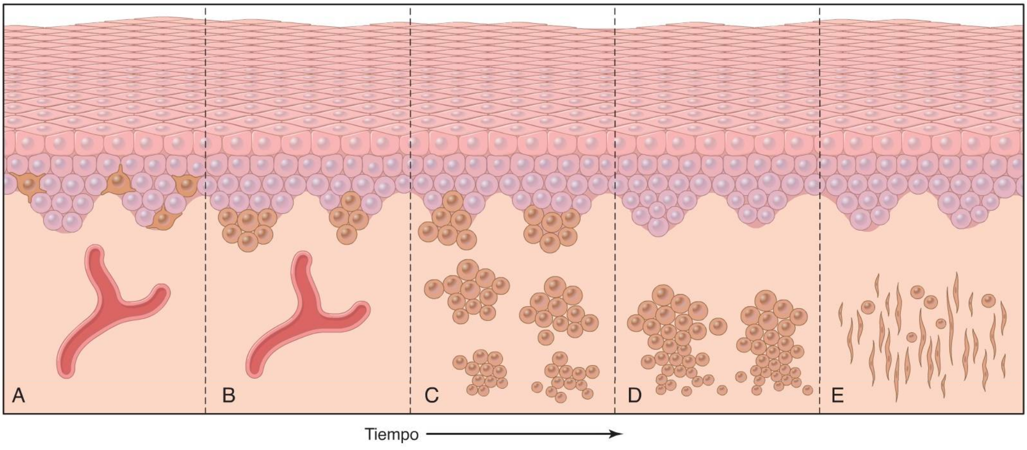


Figura 25-4 Secuencia madurativa de los nevos melanocíticos no displásicos. **A.** La piel normal muestra solo algunos melanocitos dendríticos dispersos dentro de la capa de células basales epidérmicas. **B.** Nevo de la unión. **C.** Nevo compuesto. **D.** Nevo intradérmico. **E.** Nevo intradérmico con neurotización, un cambio que también se denomina maduración. Los nevos pueden mostrarse en cualquier estadio en esta secuencia durante períodos variables, aunque se cree que muchos progresan a lo largo de esta secuencia.

Nevos displásicos

Los nevos displásicos son importantes porque pueden ser precursores directos del melanoma, y cuando son múltiples son un marcador de un mayor riesgo de melanoma. La asociación de los nevos melanocíticos a los melanomas se hizo hace casi 200 años, pero no se identificó un potencial precursor del melanoma hasta 1978, cuando Clark et al. describieron las lesiones que ahora se denominan *nevos displásicos*. Una serie de datos apoyan la idea de que algunos nevos displásicos son precursores del melanoma. Uno de los más convincentes es el de los estudios de familias afectadas por el *síndrome del nevo displásico,* un trastorno autosómico dominante en el que se hereda una tendencia a sufrir múltiples nevos displásicos y melanoma. La probabilidad de que una persona con un síndrome del nevo displásico sufra un melanoma es superior al 50% a los 60 años de edad, y los sujetos con riesgo sufren a veces varios melanomas en múltiples lugares. Incluso de forma más directa, se ha demostrado la aparente transformación de los nevos displásicos en melanomas con estudios histológicos.

Aunque los nevos displásicos pueden dar lugar a melanomas, la gran mayoría de estas lesiones se muestran estables y nunca progresan. Por el contrario, no todos los melanomas en los sujetos con el síndrome del nevo displásico se originan sobre nevos displásicos, lo que indica que sería mejor ver a estas lesiones como indicadores de un mayor riesgo de melanoma. De hecho, el melanoma puede aparecer en sujetos que carecen completamente de nevos displásicos. Los nevos displásicos también pueden aparecer como lesiones aisladas en sujetos por lo demás normales, en cuyo caso el riesgo de transformación maligna es muy bajo.

Patogenia. Clark et al. han propuesto fases en el desarrollo de los nevos displásicos y su progresión final al melanoma (fig. 25-5), probablemente a través de una adquisición escalonada de mutaciones o cambios epigénicos. De hecho, como los nevos tradicionales, los nevos displásicos también tienen, con frecuencia, mutaciones activadoras en los genes *NRAS* y *BRAF*. ¿Qué distingue los nevos displásicos de los nevos melanocíticos típicos? Una pista importante procede de los sujetos con síndrome del nevo displásico. Estos sujetos tienen, a menudo, mutaciones heredadas con pérdida de función en *CDKN2A*. Como se expondrá con mayor detalle en el apartado «Melanoma», *CDKN2A* codifica varias proteínas, como p16/INK4a (que se describe con mayor detalle en el apartado «Melanoma»), que, como usted recordará, es un inhibidor de la cinasa 4 dependiente de la ciclina (CDK4) y de la cinasa 6 dependiente de la ciclina. Otras familias afectadas tienen mutaciones en *CDK4,* que convierten la proteína CDK4 en resistente a la inhibición por p16/INK4a. De este modo, parece que la activación de RAS o BRAF y el aumento de la actividad de CDK4 contribuyen al desarrollo de los nevos displásicos. Sin embargo, no todos los pacientes con mutaciones en línea germinal en *CDKN2A* o *CDK4* tienen nevos displásicos y no todos los nevos displásicos familiares se asocian a mutaciones de estos genes. Debido a ello, se sospecha que otros genes influyen en la aparición de los nevos displásicos en un sujeto en particular; se está buscando la identidad de estos genes modificadores, así como de otros genes responsables del síndrome. Un posible sospechoso son las mutaciones en línea germinal que incrementan la expresión de *TERT,* el gen que codifica la subunidad catalítica de la telomerasa (que se describe en el apartado «Melanoma»).

MORFOLOGÍA

Los nevos displásicos son **mayores que los adquiridos (a menudo mayores de 5 mm) y pueden ser cientos** en los pacientes que sufren el síndrome del nevo displásico (fig. 25-6*A*). Son máculas planas,

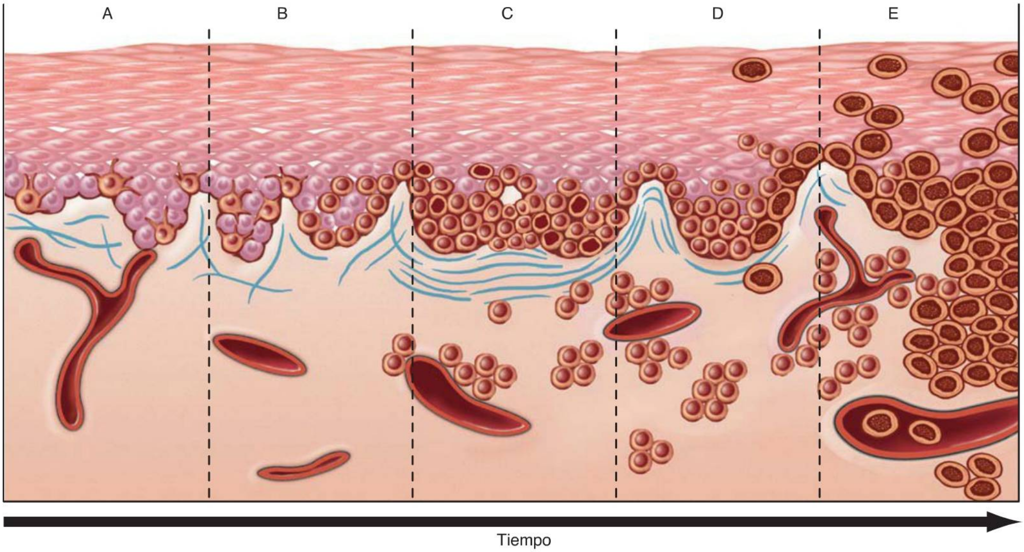


Figura 25-5 Posibles pasos de progresión tumoral en los nevos displásicos. **A.** Hiperplasia melanocítica lentiginosa. **B.** Nevo de la unión lentiginoso. **C.** Nevo compuesto lentiginoso con características arquitecturales y citológicas anómalas (nevo displásico). **D.** Melanoma temprano, o melanoma en fase de crecimiento radial (células grandes oscuras en la epidermis). **E.** Melanoma avanzado (fase de crecimiento vertical) con propagación maligna a la dermis y los vasos. El riesgo de transformación maligna de cualquier nevo displásico es pequeño, pero parece mayor que el de los nevos típicos.

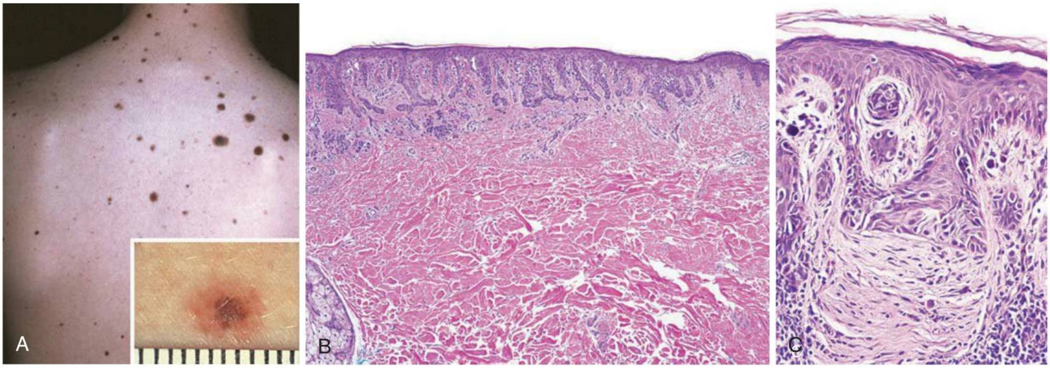


Figura 25-6 Nevo displásico. **A.** Numerosos nevos atípicos en la espalda. **B.** Una de tales lesiones *(recuadro A)* tiene un componente de nevo compuesto *(izquierda)* y un componente de nevo de la unión asimétrico *(derecha).* El primero corresponde a la zona central más pigmentada y elevada, y el segundo, al anillo periférico plano menos pigmentado mostrado en **A. C.** Una importante característica es la presencia de atipia citológica (de forma irregular, núcleos oscuros). La dermis subyacente a las células atípicas muestra de forma característica una fibrosis lineal o laminar.

placas ligeramente elevadas con una superficie «rugosa» o lesiones en forma de diana con un centro elevado más oscuro y una periferia plana e irregular. Pueden reconocerse por su tamaño, su variabilidad en la pigmentación (variación) y sus bordes irregulares. La mayoría parecen adquiridos en lugar de congénitos. Al contrario que los lunares ordinarios, los nevos displásicos se producen en superficies corporales expuestas y no expuestas al sol.

Desde el punto de vista microscópico, los nevos displásicos afectan habitualmente a la epidermis y a la dermis, y muestran atipia arquitectural y citológica (fig. 25-6*A, B*). **Los nidos de células del nevo dentro de la epidermis pueden estar aumentados de tamaño y, a menudo, se fusionan o unen a los nidos adyacentes.** Como parte de este proceso, células del nevo aisladas empiezan a sustituir a la capa de células basales normales a lo largo de la unión dermoepidérmica, produciendo una **hiperplasia lentiginosa.** La atipia citológica toma la forma de aumento de tamaño nuclear, contornos nucleares irregulares y a menudo angulados e hipercromáticos (fig. 25-6*C*). Las alteraciones asociadas en la dermis superficial son los infiltrados linfocíticos (habitualmente escasos); la liberación de melanina de las células muertas del nevo en la dermis **(incontinencia de melanina),** donde es fagocitada por los macrófagos dérmicos; y una **fibrosis lineal** peculiar que rodea las crestas epidérmicas interpapilares que están en el nevo. El diagnóstico se basa en esta constelación de características, en lugar de en un solo hallazgo aislado.

Melanoma

El melanoma es el más mortal de todos los cánceres cutáneos y está ligado fuertemente a mutaciones adquiridas causadas por la exposición a la radiación UV de la luz solar. El melanoma es una neoplasia relativamente frecuente que puede curarse si se detecta y tratar cuando está en sus primeras fases. La mayoría de los melanomas surge en la piel; otros lugares de origen son las superficies mucosas oral y anogenital (es decir, orofaringe, tubos digestivo y genitourinario), el esófago, las meninges y la úvea en el ojo (v. capítulo 29). Los siguientes comentarios se aplican a los melanomas cutáneos.

Hoy en día, debido a la mayor consciencia del público en los signos del melanoma cutáneo, la mayoría se curan con cirugía. No obstante, la incidencia publicada de melanoma está aumentando.

Patogenia. Aproximadamente el 10-15% de los melanomas se heredan como rasgo autosómico dominante con penetrancia variable; como se mencionó cuando se expusieron los nevos displásicos, algunos de estos casos familiares se asocian a mutaciones en línea germinal que afectan a los genes que regulan la progresión del ciclo celular o la telomerasa (que se describe más adelante). La mayoría de los melanomas son esporádicos y se relacionan con un solo factor ambiental predisponente: el daño producido por la RUV secundaria a la exposición al sol. La RUV se asocia a un fuerte daño del ADN. Compatible con una función patogénica en esta enfermedad, la secuenciación de genomas de melanoma ha demostrado una frecuencia muy elevada de mutaciones que llevan la firma del efecto dañino de la RUV sobre el ADN. En línea con esta prueba molecular, los melanomas surgen con mayor frecuencia en superficies expuestas al sol, en particular en la región superior de la espalda en los hombres y en las piernas en las mujeres, y los sujetos con una piel clara tienen un mayor riesgo que los de piel oscura. Otras variantes genéticas heredadas ligadas a un aumento moderado del riesgo de melanoma en las poblaciones de piel clara actúan por una disminución de la producción de melanina en la piel, lo que probablemente aumente el daño que la exposición solar ejerce sobre los melanocitos.

No obstante, la relación entre la exposición al sol y el melanoma no es tan marcada como la de otros cánceres cutáneos (que se expone más adelante). Algunos estudios indican que las quemaduras intensas periódicas al principio de la vida son el factor de riesgo más importante. Además, dado que los melanomas se producen a veces en sujetos de piel oscura y en zonas del cuerpo que no se exponen al sol, la luz solar no es siempre un factor predisponente esencial, y otros factores ambientales pueden contribuir también al riesgo.

El «impulsor» más frecuente de las mutaciones en el melanoma afecta al control del ciclo celular, a las vías que favorecen el crecimiento y a la telomerasa. Algunas de las mutaciones más frecuentes son las siguientes:

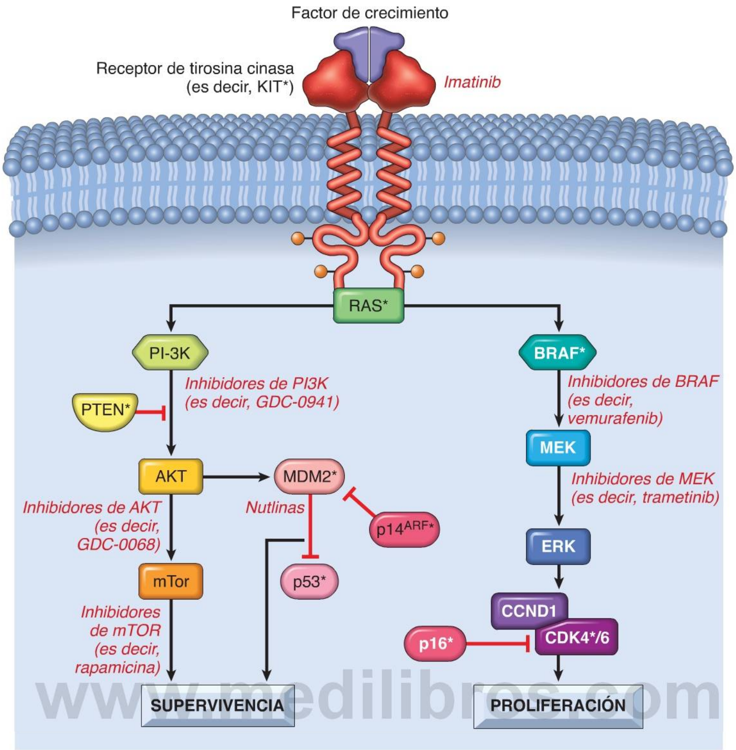


Figura 25-7 Vías importantes en el melanoma. Los factores de crecimiento activan los circuitos de señales en los que participan receptores tirosina cinasas (p. ej., KIT), RAS y dos vías clave situadas a continuación, que comprenden la de la serina/treonina cinasa BRAF y la de la fosfolípido cinasa PI3K. Las proteínas indicadas con asteriscos están mutadas en el melanoma. Se indican los componentes de estas vías, que son dianas de fármacos.

- *Mutaciones que afectan a los genes del control del ciclo celular*. El gen *CDKN2A* está mutado en aproximadamente el 40% de las familias con melanoma familiar autosómico dominante. *CDKN2A* es un *locus* complejo que codifica tres supresores de tumores diferentes, p15/INK4b, p16/INK4a y p14/ARF. De ellos, la pérdida de p16/INK4a está claramente implicada en el melanoma humano, y las pruebas experimentales también apoyan la intervención de la pérdida de p14/ARF. Como se mencionó antes, p16/INK4a inhibe la cinasa 4 dependiente de la ciclina (CDK4) y la cinasa 6 dependiente de la ciclina (CDK6), lo que refuerza la capacidad del gen supresor de tumores RB de bloquear a las células en la fase G_1 fase del ciclo celular. Por el contrario, p14/ARF realza la actividad del supresor de tumores p53 al inhibir a MDM2, una oncoproteína que estimula la degradación de p53. *CDKN2A* está mutada en aproximadamente el 10% de los melanomas esporádicos, y estas mutaciones anulan siempre la producción de p16/INK4a e influyen de forma más variable en p14/ARF. Sin embargo, se sospecha que estas mutaciones son la punta del «iceberg oncógeno» con respecto a las moleculares, que afectan al punto de control G_1. Por ejemplo, del 30 al 70% de los melanomas no expresan p16/INK4a por diversos mecanismos, y otros melanomas familiares y esporádicos tienen mutaciones en CDK4 que impiden su inhibición por p16/INK4a. El efecto neto de todas estas alteraciones es el mismo; el aumento de la proliferación melanocítica debido a la pérdida del control del ciclo celular y el escape de la senescencia celular inducida por oncogenes.
- *Mutaciones que activan vías de transmisión de señales en favor del crecimiento.* Un segundo grupo frecuente de lesiones moleculares en el melanoma esporádico conduce a aumentos aberrantes de las señales de RAS y PI3K/AKT (fig. 25-7), que, como se recordará, promueven el crecimiento y la supervivencia de las células (v. capítulo 7). Las mutaciones activadoras de BRAF, una serina/treonina cinasa que está situada distal a RAS, se observan en el 40 al 50% de los melanomas, mientras que las mutaciones activadoras de NRAS aparecen en el 15 al 20% adicional de los tumores. Los melanomas con mutaciones de BRAF también muestran, a menudo, una pérdida del supresor de tumores PTEN, lo que lleva a una activación aumentada de la vía PI3K/AKT. Por razones que no están claras, los melanomas originados en zonas de la piel no expuestas al sol pocas veces tienen mutaciones en BRAF ni NRAS, y es más probable que tengan mutaciones activadoras en el receptor tirosina cinasa de KIT, que está situado proximal a RAS y PI3K/AKT. PTEN también está silenciado en el 20% de los melanomas que surgen en lugares no expuestos al sol. Otros melanomas tienen mutaciones con pérdida de función en el gen supresor de tumores neurofibromina 1 (NF1), un inhibidor de RAS,

que representa aún otro mecanismo para la activación de la vía de señales de RAS.

- *Mutaciones que activan la telomerasa.* Desde hace tiempo se sabe que la reactivación de la telomerasa, la actividad enzimática que conserva los telómeros y protege a las células de la senescencia, es importante en el cáncer (v. capítulo 7), pero resulta misterioso cómo esto tiene lugar. La secuenciación reciente de melanomas esporádicos ha identificado mutaciones en los promotores de *TERT,* el gen que codifica la subunidad catalítica de la telomerasa, en alrededor del 70% de los tumores, lo que convierte a *TERT* en el gen mutado más frecuente identificado en este cáncer. Como podría preverse, las mutaciones aumentan la expresión de *TERT,* lo que indica que actúan como un antídoto frente a la senescencia. Las mutaciones del promotor de *TERT* crean nuevos lugares de unión para la familia de factores de transcripción Ets, a los que se conoce por ser aumentados por las señales producidas por BRAF, lo que proporciona un nexo mecanicista entre estos dos acontecimientos oncógenos. Estos hallazgos indican que las mutaciones que activan la telomerasa desempeñan una función clave en el desarrollo de la mayoría de los melanomas.

MORFOLOGÍA

Al contrario que los nevos benignos, los melanomas muestran **variaciones llamativas en el color,** con la aparición de matices negros, marrones, rojos, azules oscuro y grises (fig. 25-8*A*). En ocasiones aparecen también zonas de hipopigmentación blanca o de color carne, debido, a veces, a la regresión focal del tumor. **Los bordes de los melanomas son irregulares y a menudo están mellados,** en contraste con los bordes redondeados, lisos y uniformes de los nevos melanocíticos.

Para conocer la progresión del melanoma es muy importante entender el concepto de las fases de crecimiento radial y vertical. El **crecimiento radial** describe la propagación horizontal del melanoma dentro de la epidermis y la dermis superficial (fig. 25-8*B*). Durante esta primera fase, las células tumorales parecen carecer de la capacidad de metastatizar. Los tumores en fase de crecimiento radial se dividen

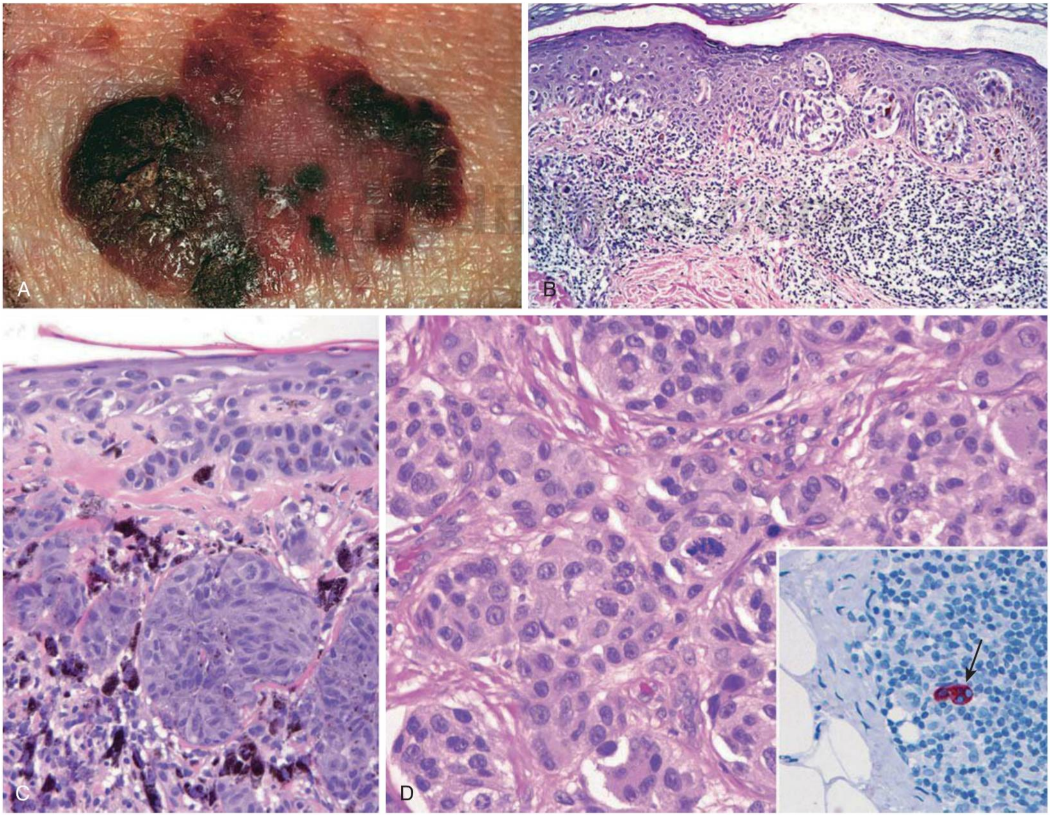


Figura 25-8 Melanoma. **A.** Las lesiones típicas tienen un contorno y una pigmentación irregulares. Las zonas maculares se correlacionan con la fase de crecimiento radial, mientras que las zonas elevadas se corresponden con agregados nodulares de células malignas en la fase de crecimiento vertical. **B.** Fase de crecimiento radial, que muestra el crecimiento unicelular y anidado irregular de las células del melanoma dentro de la epidermis y una respuesta inflamatoria subyacente dentro de la dermis. **C.** Fase de crecimiento vertical, que demuestra agregados nodulares de células infiltrantes. **D.** Imagen a gran aumento de las células del melanoma. El *recuadro* muestra un ganglio linfático centinela con un pequeño grupo de células de melanoma *(flecha)* que se tiñen con el marcador melanocítico HMB-45. Incluso un número pequeño de células malignas en un ganglio linfático de drenaje puede conferir un peor pronóstico.

en varias clases clínico-patológicas: **lentigo maligno,** que habitualmente se presenta como una lesión poco activa en la cara de los hombres mayores que puede permanecer en la fase de crecimiento radial durante varias décadas; **extensión superficial,** el tipo más frecuente de melanoma, que afecta habitualmente a la piel expuesta al sol; y el melanoma **lentiginoso acro/mucoso,** que no tiene relación con la exposición al sol.

Después de un período variable (e impredecible), el melanoma pasa de la fase de crecimiento radial a la **fase de crecimiento vertical,** durante la cual las células tumorales invaden las capas dérmicas profundas en forma de masa expansivas (fig. 25-8*C*). **La fase de crecimiento vertical viene precedida, a menudo, por la aparición de un nódulo y se correlaciona con la aparición de un subclón tumoral con potencial metastásico.** Al contrario que en los nevos melanocíticos, en el melanoma falta la «neurotización» de la porción invasiva profunda. La probabilidad de metástasis de estas lesiones se correlaciona con la profundidad de la invasión, que por acuerdo es la distancia desde la capa granulosa superficial de la epidermis a las células tumorales intradérmicas más profundas; esta medida se conoce como **espesor de Breslow.** Otras características histológicas que se correlacionan con el pronóstico incluyen el número de mitosis y la presencia de úlceras; más adelante se expondrán estos y otros factores pronósticos.

Las células del melanoma son habitualmente considerablemente mayores que los melanocitos normales o que las células encontradas en los nevos melanocíticos. Tienen núcleos grandes con contornos irregulares, cromatina que se agrupa de forma característica en la periferia de la membrana nuclear y nucléolos rojos prominentes (eosinófilos) (fig. 25-8*D*). El aspecto de las células tumorales es similar en las fases de crecimiento radial y vertical. Aunque la mayoría de los nevos y melanomas son fáciles de distinguir en función de su aspecto, una pequeña fracción de lesiones «atípicas» se encuadran en una zona gris histológica y se han denominado tumores melanocíticos con potencial maligno incierto; tales lesiones requieren una extirpación completa y un seguimiento clínico estrecho.

Factores pronósticos. Una vez que se extirpa un melanoma se utilizan varias características clínico-patológicas para calibrar la probabilidad de una diseminación metastásica y el pronóstico. Un modelo usado para predecir el resultado se basa en las siguientes variables: 1) la profundidad del tumor (espesor de Breslow); 2) el número de mitosis; 3) los signos de regresión del tumor (probablemente debidos a la respuesta inmunitaria del anfitrión); 4) la ulceración de la epidermis situada por encima; 5) la presencia y número de linfocitos que infiltran el tumor; 6) el sexo, y 7) la localización (región central del cuerpo o extremidad). Los determinantes de un pronóstico más favorable en este modelo son la escasa profundidad del tumor, ninguna o pocas mitosis (< 1 por mm^2), una respuesta importante de linfocitos que infiltran el tumor, la falta de regresión y la falta de úlceras. Dado que la mayoría de los melanomas metastatizan al principio hacia los ganglios linfáticos regionales, puede obtenerse información pronóstica adicional realizando una biopsia de un ganglio linfático centinela; como en el cáncer de mama (v. capítulo 23), esto implica la identificación, extirpación y exploración cuidadosa del ganglio linfático (o de los ganglios), que es el lugar inicial de drenaje de los vasos linfáticos intratumorales. La afectación microscópica de un ganglio centinela por incluso un número pequeño de células de melanoma (micrometástasis) confiere un peor pronóstico (v. fig. 25-7*D*, *recuadro*). El grado de afectación y el número total de ganglios linfáticos afectados se correlaciona bien con la supervivencia global.

Características clínicas. **Los signos de alarma más importantes, llamados a veces ABCDE del melanoma, son: 1) la *a*simetría; 2) los *b*ordes irregulares; 3) el *c*olor variado; 4) el *d*iámetro aumentado, y 5) la *e*volución o cambio en el tiempo, especialmente si es rápida.** Como los melanomas avanzados de forma local metastatizan a menudo, son cruciales su reconocimiento temprano y extirpación completa. El melanoma de la piel es habitualmente asintomático, aunque el prurito o el dolor pueden ser manifestaciones tempranas. La mayoría de las lesiones son mayores de 10 mm de diámetro en el momento del diagnóstico. Los signos clínicos más frecuentes son los cambios de color, tamaño o forma de una lesión pigmentada. Otras características de las lesiones pigmentadas que deben preocuparnos son un diámetro mayor de 6 mm, cualquier cambio de aspecto y la aparición de prurito o dolor.

La información molecular sobre la patogenia del melanoma ha dado lugar a intentos de tratar este cáncer con fármacos que se dirijan contra las vías de RAS y PI3K/AKT (v. fig. 25-8). Necesitamos urgentemente tales métodos, ya que el melanoma metastásico es resistente al tratamiento tradicional con quimioterapia y radioterapia. Finalmente, es probable que estos tratamientos dirigidos se utilicen en combinaciones adaptadas a las lesiones moleculares oncógenas que se encuentran en cada tumor. Esta idea se basa en la observación de que una fracción alta de los tumores con mutaciones de BRAF responden a los inhibidores de BRAF, mientras que los tumores que pertenecen a otros subtipos moleculares, no.

El reconocimiento reciente de que el melanoma es en sí mismo inmunógeno ha suscitado interés en tratamientos como los anticuerpos bloqueantes anti-CTLA4 o, incluso más prometedor, los anticuerpos bloqueantes anti-PD1, que aumentan el reconocimiento por parte del anfitrión de los antígenos específicos del melanoma. Tales tratamientos han dado lugar a resultados alentadores en los primeros ensayos clínicos. Este paradigma clínico de liberar los frenos del sistema inmunitario es aplicable también a otros cánceres (v. capítulo 7). Finalmente, es posible que tales sustancias se usen combinadas con tratamientos dirigidos, como los antagonistas de BRAF.

CONCEPTOS CLAVE

Lesiones melanocíticas benignas y malignas

- La mayoría de los *nevos melanocíticos* tienen mutaciones activadoras en *BRAF* o, con menor frecuencia, en *NRAS*, pero la gran mayoría de ellos nunca sufren una transformación maligna.
- A la mayoría de los *nevos displásicos* esporádicos es mejor considerarlos marcadores de riesgo de melanoma en lugar de lesiones premalignas. Se caracterizan por atipias arquitecturales y citológicas, y se asocian a mutaciones en línea germinal en los genes que codifican los reguladores del ciclo celular (p16/INK4a, CDK4) y la telomerasa.
- El *melanoma* es una neoplasia muy agresiva ligada a la exposición al sol; el riesgo de propagación puede predecirse por varias características del tumor, en particular el espesor vertical de los tumores extirpados.
- El melanoma se asocia a mutaciones en reguladores del ciclo celular (p16/INK4a, CDK4), factores favorecedores de la producción de señales en favor del crecimiento (receptores para el factor de crecimiento [p. ej., KIT], RAS, BRAF) y la telomerasa.
- El melanoma incita a menudo una respuesta inmunitaria en el anfitrión y, a veces, muestra respuestas llamativas a los tratamientos con anticuerpos que potencian la inmunidad del linfocito T.

Tumores epiteliales benignos

Las neoplasias epiteliales cutáneas benignas son tumores frecuentes que derivan del epitelio escamoso estratificado queratinizado de la epidermis, y de los folículos pilosos y del epitelio ductal de las glándulas cutáneas. A menudo recapitulan en las estructuras de las que proceden. Su aspecto suscita a veces la preocupación en torno a una posible neoplasia maligna, en particular cuando están pigmentados o inflamados, y con frecuencia es necesaria la biopsia para establecer un diagnóstico definitivo. En casos muy infrecuentes son un signo delator de síndromes asociados a neoplasias malignas viscerales potencialmente mortales, como los triquilemomas múltiples en el síndrome de Cowden o las neoplasias sebáceas múltiples en el síndrome de Muir-Torre. El diagnóstico de los tumores epiteliales en estos casos puede facilitar el reconocimiento del síndrome subyacente y la puesta en marcha de las intervenciones clínicas adecuadas.

Queratosis seborreicas

Estos tumores epidérmicos frecuentes aparecen más en sujetos de mediana edad o mayores. Surgen espontáneamente y son particularmente numerosos en el tronco, aunque pueden afectarse las extremidades, la cabeza y el cuello. En las personas de color, las lesiones pequeñas múltiples en la cara se llaman *dermatosis papulosa negra.*

Patogenia. Se encuentran mutaciones activadoras del receptor 3 para el factor de crecimiento del fibroblasto (FGFR3), un receptor tirosina cinasa, en muchas queratosis seborreicas esporádicas, y se cree que dirigen el crecimiento del tumor. Las queratosis seborreicas pueden aparecer bruscamente en gran número como parte de un síndrome paraneoplásico *(signo de Leser-Trélat),* posiblemente debido a la estimulación de los queratinocitos por el factor de crecimiento transformante α producido por las células tumorales, con mayor frecuencia de los carcinomas del tubo digestivo.

MORFOLOGÍA

Las queratosis seborreicas aparecen característicamente como placas redondas, planas y en forma de moneda que varían de diámetro desde milímetros a varios centímetros (fig. 25-9, *recuadro*). Están pigmentadas de forma uniforme de marrón claro a oscuro y habitualmente tienen una superficie aterciopelada o granular. La inspección con una lupa revela habitualmente pequeños orificios redondos en forma de poro con queratina, una característica útil para diferenciar estas lesiones pigmentadas de los melanomas.

En el estudio histológico, estas neoplasias son exofíticas y están claramente delimitadas respecto de la epidermis adyacente. Se componen de láminas de células pequeñas que se parecen, sobre todo, a las células basales de la epidermis normal (v. fig. 25-9). Hay una pigmentación de melanina variable dentro de estas células basaloides, responsable del color marrón. Hay una producción exuberante de queratina (hiperqueratosis) en la superficie, y son característicos pequeños quistes llenos de queratina (quistes córneos) e invaginaciones de queratina en la masa principal (quistes por invaginación). Si se irritan e inflaman, las queratosis seborreicas presentan focos de diferenciación escamosa arremolinados, que recuerdan remolinos en una corriente.

Acantosis *nigricans*

La acantosis *nigricans* puede ser un signo cutáneo importante de varios trastornos benignos y malignos subyacentes. Es un trastorno caracterizado por una piel engrosada e hiperpigmentada con una textura «aterciopelada» que suele aparecer en las zonas de las flexuras (axilas, pliegues cutáneos del cuello, regiones inguinales y anogenital). Se divide en dos tipos en función del trastorno subyacente.

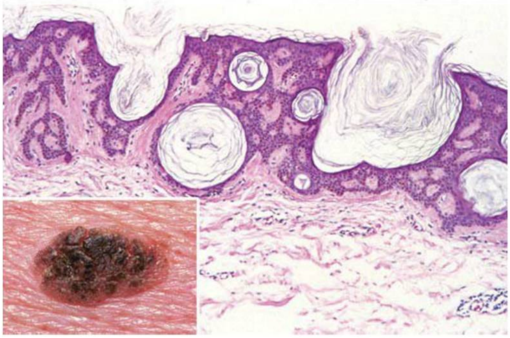


Figura 25-9 Queratosis seborreica. Lesión pigmentada bien demarcada en forma de moneda que contiene tapones oscuros llenos de queratina *(recuadro)* compuesta de células basaloides benignas asociadas a quistes prominentes «cornificados» llenos de queratina, algunos de los cuales se comunican con la superficie (quistes seudocornificados).

- En el 80% de los casos, la acantosis *nigricans* se asocia a trastornos benignos y aparece de forma gradual, habitualmente durante la infancia o la pubertad. Puede aparecer: 1) como un rasgo autosómico dominante con penetrancia variable; 2) asociada a la obesidad o anomalías endocrinas (particularmente con tumores hipofisarios o pineales y la diabetes), y 3) como parte de varios síndromes congénitos infrecuentes. Las asociaciones más frecuentes son la obesidad y la diabetes.
- En el resto de los casos, la acantosis *nigricans* se asocia a cánceres, sobre todo *adenocarcinomas digestivos,* habitualmente en sujetos de mediana edad y mayores. En este marco, es mejor ver la acantosis *nigricans* como un fenómeno paraneoplásico debido, probablemente, a factores de crecimiento liberados en los tumores.

Patogenia. **La característica unificadora de todos los tipos de acantosis *nigricans* es un trastorno que conduce a un aumento de las señales procedentes del receptor para los factores de crecimiento en la piel.** La forma familiar se asocia a mutaciones activadoras en línea germinal en el receptor tirosina cinasa FGFR3, el mismo receptor que muta con frecuencia en las queratosis seborreicas. Dependiendo de la mutación, la acantosis puede ser un fenómeno aislado o asociarse a deformidades esqueléticas, incluidas la acondroplasia y la displasia tanatofórica. No está claro por qué en algunos casos la mutación de FGFR3 da lugar a la queratosis seborreica y en otros a la acantosis *nigricans.* En los pacientes con una diabetes de tipo 2, se cree que la hiperinsulinemia se debe a un aumento de la estimulación del receptor 1 para el factor de crecimiento insulínico (IGFR1), otro receptor tirosina cinasa que activa las mismas vías de transmisión de señales que FGFR3. Los factores responsables de la acantosis *nigricans* paraneoplásica son inciertos; algunos casos se han ligado a cantidades elevadas del factor de crecimiento transformante α (TGF-α), que puede dar lugar a una activación excesiva del receptor para el factor de crecimiento epidérmico (EGFR), otro receptor tirosina cinasa, en la piel.

MORFOLOGÍA

Todas las formas de acantosis *nigricans* tienen características histológicas similares. La epidermis y las papilas dérmicas agrandadas subyacentes se ondulan de forma acentuada para formar numerosos picos y valles repetidos. Puede observarse una hiperplasia variable, junto con hiperqueratosis y una ligera hiperpigmentación de la capa de células basales (pero no una hiperplasia melanocítica).

Pólipo fibroepitelial

El pólipo fibroepitelial recibe numerosos nombres (acrocordón, papiloma escamoso, papiloma cutáneo) y es una de las lesiones cutáneas más frecuentes. Habitualmente aparece en sujetos de mediana edad o avanzada en el cuello, el tronco, la cara y las zonas intertriginosas. En escasas ocasiones se observan juntos los pólipos fibroepiteliales y los tumores del mesénquima perifolicular (fibroblastos especializados asociados al bulbo piloso) en el *síndrome de Birt-Hogg-Dubé,* pero la gran mayoría de los pólipos son esporádicos.

MORFOLOGÍA

Los pólipos fibroepiteliales son tumores blandos, de color carne y en forma de bolsa que están unidos a menudo a la piel que los rodea por un tallo delgado. En el estudio histológico, estos tumores están centrados en un eje fibrovascular revestido por un epitelio escamoso benigno. No es infrecuente que los pólipos sufran una necrosis isquémica debido a la torsión, lo que puede causar dolor y precipitar su extirpación.

Los pólipos fibroepiteliales no suelen tener ninguna consecuencia, pero, en ocasiones, pueden asociarse a diabetes, obesidad y poliposis intestinal. Tiene interés el hecho de que, al igual que les sucede a los nevos melanocíticos y los hemangiomas, se hacen a menudo más numerosos o prominentes durante el embarazo, lo que se relaciona, probablemente, con el estímulo hormonal.

Quiste de inclusión epitelial o folicular (quiste sebáceo)

Los quistes epiteliales son lesiones frecuentes formadas por la invaginación y expansión quística de la epidermis o, quizás con mayor frecuencia, de un folículo piloso. El término vulgar en inglés *(wen)* deriva del anglosajón *wenn,* que significa «bulto» o «tumor». Cuando son grandes pueden sufrir roturas traumáticas, lo que puede condicionar la extravasación de la queratina hacia la dermis y provocar una respuesta inflamatoria granulomatosa extensa y, a menudo, dolorosa.

Tumores de los anejos

Hay literalmente cientos de neoplasias originadas en los anejos cutáneos o que se diferencian en ellos. Su significación varía en función del tipo y del contexto clínico.

- Algunos son completamente benignos, pero pueden confundirse con cánceres cutáneos, como el carcinoma basocelular.
- Otros tumores de los anejos se asocian a patrones mendelianos de herencia y aparecen en forma de múltiples lesiones desfiguradoras.
- En algunos casos, estas lesiones alertan de una predisposición a padecer neoplasias malignas internas; tal es la relación entre los *triquilemomas* múltiples y el *síndrome de Cowden,* un trastorno causado por mutaciones en línea germinal con pérdida de función en el gen supresor de tumores *PTEN* que se asocia a un mayor riesgo de cáncer endometrial, cáncer de mama y muchos otros tumores.

Los tumores de los anejos son, a menudo, pápulas y nódulos inespecíficos de color carne solitarios o múltiples. Algunos tienden a aparecer en superficies específicas del cuerpo. Aquí se ofrecen algunos ejemplos que ilustran las neoplasias de los folículos pilosos y de las glándulas sebáceas, ecrinas y apocrinas.

- El *poroma ecrino* se produce, sobre todo, en las palmas y las plantas, donde las glándulas sudoríparas son numerosas.
- El *cilindroma,* un tumor de anejos con diferenciación ductal (apocrina o ecrina), se produce habitualmente en la frente y en el cuero cabelludo (fig. 25-10*A*), donde la coalescencia de nódulos puede producir con el tiempo un crecimiento en forma de sombrero, de ahí su nombre de *tumor en turbante.* Estas lesiones pueden heredarse de forma dominante; en tales casos aparecen en los primeros años de vida y se asocian a mutaciones inactivadoras del gen supresor de tumores *CYLD,* que codifica una enzima desubicuitinadora que inhibe el factor de transcripción oncógeno NF-κB y otros factores que contribuyen a la progresión del ciclo celular. Además de la cilindromatosis familiar, las mutaciones en línea germinal en *CYLD* se asocian a otros dos síndromes génicos caracterizados por la aparición de múltiples tumores de los anejos, el *tricoepitelioma familiar* múltiple (un tumor folicular) y el *síndrome de Brooke-Spiegler* (asociado al tricoepitelioma y el cilindroma).
- Los *siringomas,* lesiones con diferenciación ecrina, aparecen habitualmente en forma de pápulas marrones múltiples y pequeñas en la vecindad de los párpados inferiores.
- Los *adenomas sebáceos* pueden asociarse a neoplasias malignas internas en el *síndrome de Muir-Torre,* un subgrupo del síndrome con carcinoma colorrectal no poliposo hereditario (v. capítulo 17), asociado a deficiencias en línea germinal en las proteínas que reparan los errores de emparejamiento del ADN.
- Los *pilomatricomas,* que muestran diferenciación folicular, se asocian a mutaciones activadoras en *CTNNB1,* el gen que codifica la catenina β. Las mutaciones de este gen se observan en numerosas neoplasias, pero tienen interés aquí porque las señales producidas por Wnt a través de la catenina β son cruciales para el desarrollo temprano del pelo, y regulan su crecimiento y mantenimiento.
- Los tumores de los anejos también pueden mostrar una diferenciación principalmente apocrina; estos surgen habitualmente en zonas del cuerpo donde las glándulas apocrinas son más frecuentes, como la axila y el cuero cabelludo. Algunos tumores de los anejos cutáneos pueden originarse a partir de células madre cutáneas multipotenciales, que se cree que residen en un nicho especializado asociado a los folículos pilosos.

MORFOLOGÍA

El **cilindroma** está compuesto de islotes de células que se parecen a las de la capa basal normal epidérmica o de los anejos (células basaloides). Estos islotes se acoplan entre sí como piezas de un rompecabezas dentro de una matriz fibrosa dérmica (fig. 25-10*B*). El

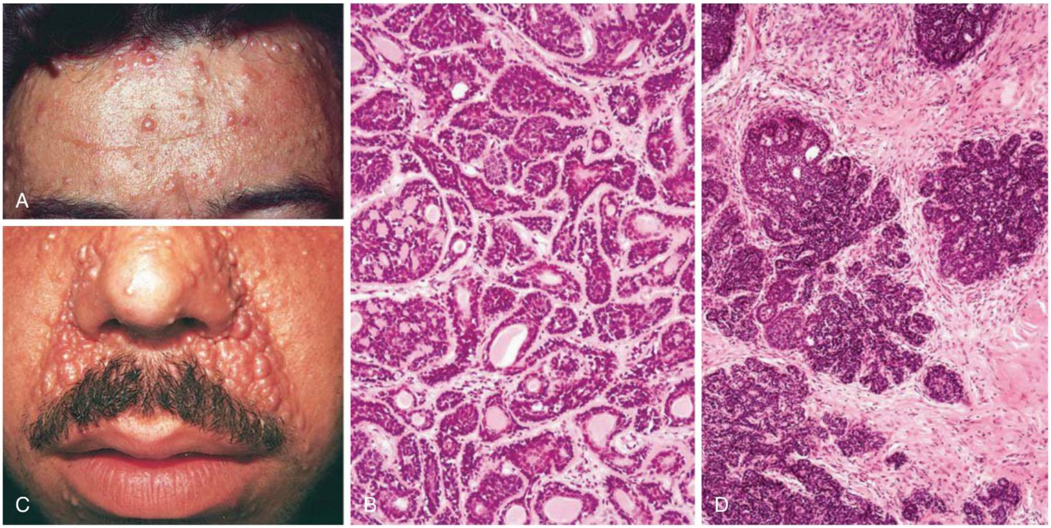


Figura 25-10 Cilindroma y tricoepitelioma. **A.** Múltiples cilindromas (pápulas) en la frente compuestos **(B)** por islotes de células basaloides que contienen conductos ocasionales que se acoplan entre sí como las piezas de un rompecabezas. **C.** Pápulas perinasales y pequeños nódulos de tricoepitelioma compuestos **(D)** de yemas de células basaloides que recuerdan a folículos pilosos primitivos.

tricoepitelioma es una proliferación de células basaloides que forma estructuras primitivas que recuerdan a los folículos pilosos (figs. 25-10*C, D*). El **adenoma sebáceo** muestra una proliferación lobular de sebocitos con un aumento de células basaloides periféricas y de sebocitos más maduros en la porción central, caracterizada por un citoplasma espumoso o lleno de burbujas debido al contenido en vesículas lipídicas (fig. 25-11*A*). Los **pilomatrixomas** están compuestos de células basaloides que muestran una diferenciación triquilematosa o pilosa similar a la que se observa en la porción germinal del bulbo piloso normal en la fase de crecimiento anágena (fig. 25-11*B*). El **carcinoma apocrino** muestra una diferenciación ductal con secreción por decapitación prominente similar a la observada en la glándula apocrina normal (fig. 25-11*C*). El patrón de crecimiento infiltrante es un signo de malignidad en este tumor por lo demás bien diferenciado.

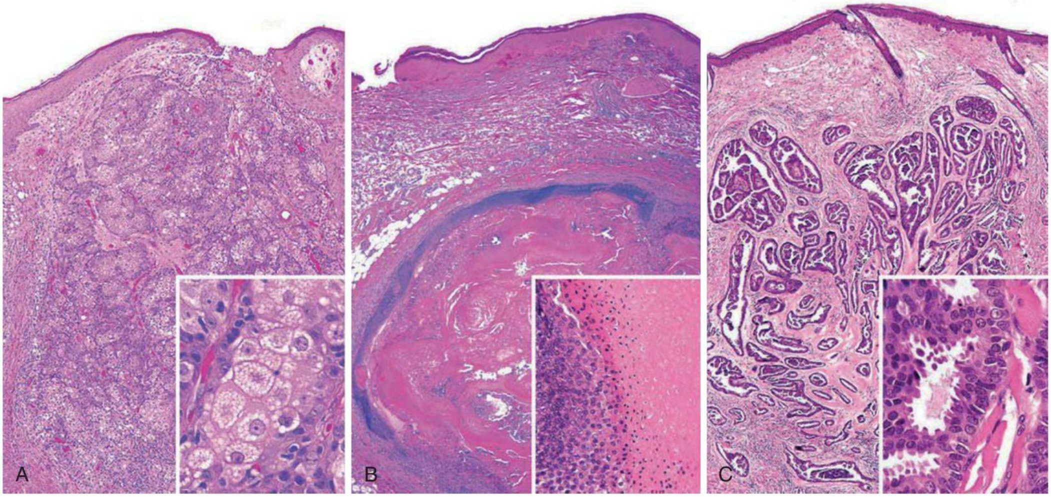


Figura 25-11 Diversos tumores de los anejos. **A.** Adenoma sebáceo; el *recuadro* muestra la diferenciación sebácea. **B.** Pilomatrixoma; el *recuadro* muestra la diferenciación de la matriz pilosa en «células fantasma» anucleadas. **C.** Carcinoma apocrino (bien diferenciado); el *recuadro* muestra la diferenciación apocrina y las secreciones luminales producidas por la «decapitación» de las células de revestimiento.

Aunque la mayoría de los tumores de los apéndices cutáneos son variantes benignas, existen variantes malignas. Los tumores apocrinos son especiales, dado que las formas malignas parecen más frecuentes que las benignas. El *carcinoma sebáceo* se origina a partir de las glándulas de Meibomio del párpado y puede seguir un curso muy activo, con aparición de metástasis sistémicas. Los *carcinomas ecrinos* y *apocrinos* pueden confundirse con el adenocarcinoma metastásico debido a su tendencia a formar estructuras en forma de glándula.

Tumores epidérmicos premalignos y malignos

Queratosis actínica

Las *queratosis actínicas,* como su nombre implica, aparecen habitualmente en piel dañada por el sol y presentan hiperqueratosis. Como era de esperar, aparecen con una incidencia particularmente elevada en sujetos con la piel poco pigmentada. La exposición a la radiación ionizante, los hidrocarburos industriales y los arsenicales pueden inducir lesiones similares. Estas lesiones pueden mostrar un empeoramiento progresivo de los cambios displásicos que culmina en el carcinoma epidermoide cutáneo y son análogas, en este sentido, a las lesiones precursoras que dan lugar a carcinomas epidermoides del cuello del útero (v. capítulo 22).

MORFOLOGÍA

Las queratosis actínicas son habitualmente menores de 1 cm de diámetro. Suelen ser de color marrón, rojizo o piel y tienen una consistencia rugosa como la del papel de lija. Algunas lesiones producen tanta queratina que se produce un «cuerno cutáneo» (fig. 25-12*A*), que, en los casos extremos, puede hacerse tan prominente que recuerde a los cuernos de los animales. Las zonas expuestas al sol (cara, brazos, dorso de las manos) se afectan con mayor frecuencia. En los labios pueden también aparecer lesiones análogas (denominadas **queilitis actínicas**).

Se observa atipia citológica en las capas más profundas de la epidermis y puede asociarse a una hiperplasia de las células basales (fig. 25-12*B*) o, también, a una atrofia que provoca un adelgazamiento de la epidermis. Las células basales atípicas tienen habitualmente un citoplasma rosado o rojizo debido a la disqueratosis. Hay puentes intercelulares, al contrario que en el carcinoma basocelular, en el que no son visibles. La dermis superficial contiene fibras elásticas engrosadas de color azul grisáceo **(elastosis),** un resultado probable de la síntesis de fibras elásticas anómalas por los fibroblastos dañados por el sol. El estrato córneo está engrosado y, al contrario que la piel normal, las células de esta capa conservan a menudo sus núcleos **(paraqueratosis).**

Se desconoce si las queratosis actínicas progresan al cáncer cutáneo (habitualmente carcinoma epidermoide) si se les da suficiente tiempo. Las lesiones pueden remitir o permanecer estables durante una vida normal, pero se malignizan las suficientes como para que sea aconsejable su erradicación local. Esto puede lograrse habitualmente mediante un legrado suave, congelación o la aplicación tópica de antineoplásicos. La administración tópica de imiquimod, un fármaco que activa los receptores de tipo señuelo (TLR), erradica hasta el 50% de las lesiones, una cifra considerablemente superior que la de regresión espontánea, de aproximadamente el 5%. Al estimular las señales del TLR, el imiquimod activa las células inmunitarias innatas cutáneas, que pueden reconocer y erradicar las lesiones precancerosas. También se ha propuesto el efecto proapoptósico directo del imiquimod sobre los queratinocitos de la lesión, pero esto no se conoce con certeza en el momento actual.

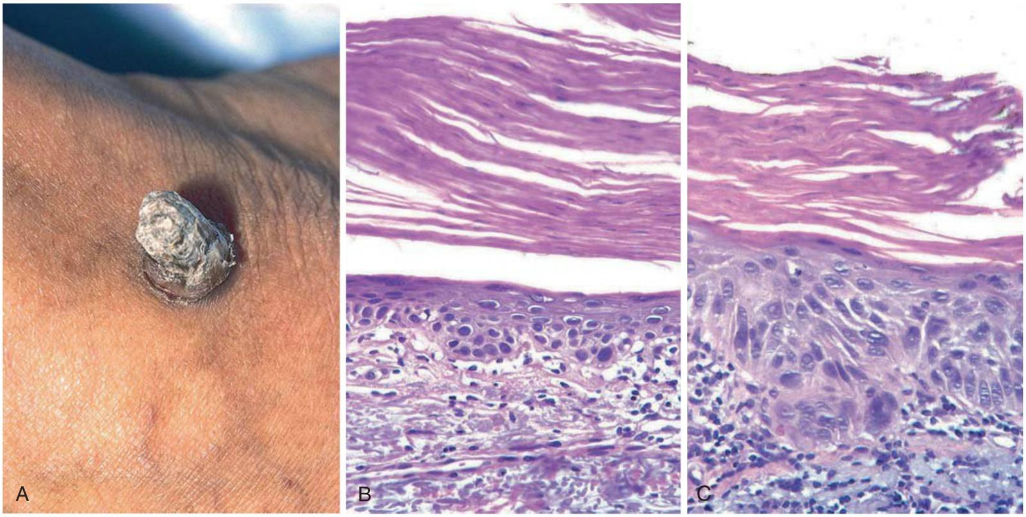


Figura 25-12 Queratosis actínica. **A.** Las excesivas escamas queratósicas en esta lesión han producido un «cuerno cutáneo». **B.** Atipia en la capa de células basales (displasia) asociada a una hiperqueratosis y una paraqueratosis acentuadas. **C.** La progresión a la atipia nuclear de espesor completo, con o sin la presencia de maduración epidérmica superficial, anuncia el desarrollo del carcinoma epidermoide *in situ.*

Carcinoma epidermoide

El carcinoma epidermoide es el segundo tumor más frecuente que surge en zonas expuestas al sol en personas mayores, superado solo por el carcinoma basocelular. Excepto las lesiones en la parte inferior de las piernas, estos tumores tienen una mayor incidencia en los hombres que en las mujeres. Los carcinomas epidermoides invasivos se descubren habitualmente mientras son pequeños y extirpables. Menos del 5% de estos tumores metastatizan en los ganglios regionales; estas lesiones suelen invadir en profundidad y afectar al tejido subcutáneo.

Patogenia. **La causa más importante de carcinoma epidermoide es el daño del ADN inducido por la exposición a la luz UV.** La incidencia del tumor es proporcional al grado de exposición al sol a lo largo de la vida. Una segunda asociación frecuente es a la inmunodepresión, sobre todo a la inmunodepresión crónica resultado de la quimioterapia en el trasplante de órganos. La inmunodepresión puede contribuir a la carcinogenia al reducir la vigilancia del anfitrión y aumentar la tendencia de los queratinocitos a la infección y la transformación por virus oncógenos, en particular los subtipos 5 y 8 del virus del papiloma humano (VPH). A estos mismos VPH se les ha implicado en tumores que surgen en pacientes con un trastorno autosómico recesivo infrecuente, la *epidermodisplasia verruciforme,* que se caracteriza por una elevada tendencia al desarrollo de carcinomas epidermoides. Además de su efecto dañino sobre el ADN, la luz solar, a través de mecanismos inciertos, parece causar un defecto transitorio en la inmunidad innata cutánea que puede reducir la eliminación inmunitaria de las células dañadas por el sol. Otros factores de riesgo del carcinoma epidermoide son las sustancias cancerígenas industriales (alquitranes y aceites), las úlceras crónicas y la osteomielitis supurativa, las cicatrices antiguas de quemaduras, la ingestión de arsenicales, la radiación ionizante y (en la cavidad oral) el tabaco y el mascado de areca.

La mayoría de los estudios sobre la genética del carcinoma epidermoide se han centrado en los defectos adquiridos en los tumores esporádicos y sus precursores (queratosis actínicas), y en las relaciones entre estos defectos y la exposición al sol. La incidencia de mutaciones de *TP53* en las queratosis actínicas encontradas en sujetos de raza blanca es alta, lo que hace pensar que la disfunción de p53 es un acontecimiento temprano en el desarrollo de los tumores inducidos por la luz solar. Normalmente, la lesión del ADN por la luz UV la detectan cinasas del punto de control como ATM y ATR, que envían señales que aumentan la expresión y estabilidad de p53. p53 detiene, a su vez, a las células en la fase G_1 del ciclo celular y promueve la reparación del ADN de «alta fidelidad» o la eliminación por apoptosis de las células dañadas más allá de la posibilidad de reparación (v. capítulo 7). Cuando se pierden estas funciones protectoras de p53, es más probable que el daño del ADN inducido por la luz UV se «repare» mediante mecanismos que tienden al error, lo que da origen a mutaciones que se transmiten a las células hijas. Obsérvese que las mutaciones que se observan en *TP53* aparecen, a menudo, en los dímeros de pirimidina, lo que indica que se deben a un daño causado por la luz UV. Una historia similar subyace a la llamativa tendencia de los pacientes con *xerodermia pigmentaria* al desarrollo de un carcinoma epidermoide. Este trastorno se debe a mutaciones heredadas en los genes de la vía de reparación de la escisión de nucleótidos, que es necesaria para la reparación precisa de los dímeros de pirimidina; cuando esta vía es defectuosa, se ponen al frente vías de reparación que tienden al error, lo que lleva a la acumulación rápida de mutaciones y la carcinogenia final.

Como con todas las otras formas de cáncer, el carcinoma epidermoide cutáneo se debe a múltiples mutaciones inductoras. Además de los defectos sobre p53, son frecuentes las mutaciones que aumentan las señales de RAS y reducen las señales de Notch, y también es probable que contribuyan al proceso de transformación.

MORFOLOGÍA

Los carcinomas epidermoides que no han invadido a través de la membrana basal de la unión dermoepidérmica (denominado carcinoma *in situ*) aparecen como placas bien definidas, rojas y descamativas. Las lesiones invasivas más avanzadas son nodulares, producen una cantidad variable de queratina (que se aprecia a simple vista en forma de escama hiperqueratósica) y pueden ulcerarse (fig. 25-13*A*).

Al contrario que las queratosis actínicas, en el carcinoma epidermoide *in situ*, las células con núcleos atípicos (aumentados e hipercromáticos) afectan a todos los niveles de la epidermis (v. fig. 25-12*C*). El carcinoma epidermoide invasivo (figs. 25-13*B*, *C*) muestra grados variables de diferenciación, que van desde tumores compuestos por células poligonales dispuestas en lóbulos ordenados y con abundantes focos extensos de queratinización, a neoplasias que constan de células muy anaplásicas que exhiben solo una queratinización unicelular abortiva (disqueratosis). Estos últimos tumores pueden estar tan poco diferenciados que sean necesarias tinciones inmunohistoquímicas para las queratinas con el fin de confirmar el diagnóstico.

Carcinoma basocelular

El carcinoma basocelular es un tumor cutáneo con un carácter invasivo local especial que se asocia a mutaciones que activan la vía de transmisión de señales Hedgehog. El carcinoma basocelular es el cáncer invasivo más frecuente en los seres humanos, con casi 1 millón de casos al año en EE. UU. Son tumores de crecimiento lento que pocas veces metastatizan. La gran mayoría se detectan en una fase temprana y se curan mediante la extirpación local. Sin embargo, un pequeño número de tumores (< 0,5%) invaden la zona y pueden producir desfiguraciones, o de forma muy infrecuente metastatizar a lugares alejados. Aparecen en lugares expuestos al sol en adultos mayores con la piel pigmentada. Como con el carcinoma epidermoide, la incidencia de carcinoma basocelular aumenta en el marco de la inmunodepresión y en los trastornos de reparación del ADN, como la xerodermia pigmentaria (v. capítulo 7).

Patogenia. **La mayoría de los carcinomas basocelulares tienen mutaciones que llevan a una falta de control de las señales Hedgehog.** Como es a menudo el caso en biología y medicina, el estudio de un síndrome génico infrecuente asociado a un alto riesgo de una enfermedad frecuente (carcinoma basocelular) ha llevado a aclarar mecanismos patógenos de importancia general. El síndrome en cuestión, el *síndrome del carcinoma basocelular nevoideo* (SCBCN; también conocido como *síndrome del nevo basocelular* o *de Gorlin*), es un trastorno autosómico dominante caracterizado por la aparición de múltiples carcinomas basocelulares, a menudo antes de los 20 años de edad, acompañados de otros diversos tumores (especialmente meduloblastomas y fibromas ováricos), queratoquistes odontógenos, hoyuelos en las palmas y las plantas, y ciertas anomalías del desarrollo. El SCBCN es uno de los diversos síndromes cancerosos asociados a manifestaciones cutáneas (tabla 25-3). El gen asociado al SCBCN es *PTCH,*

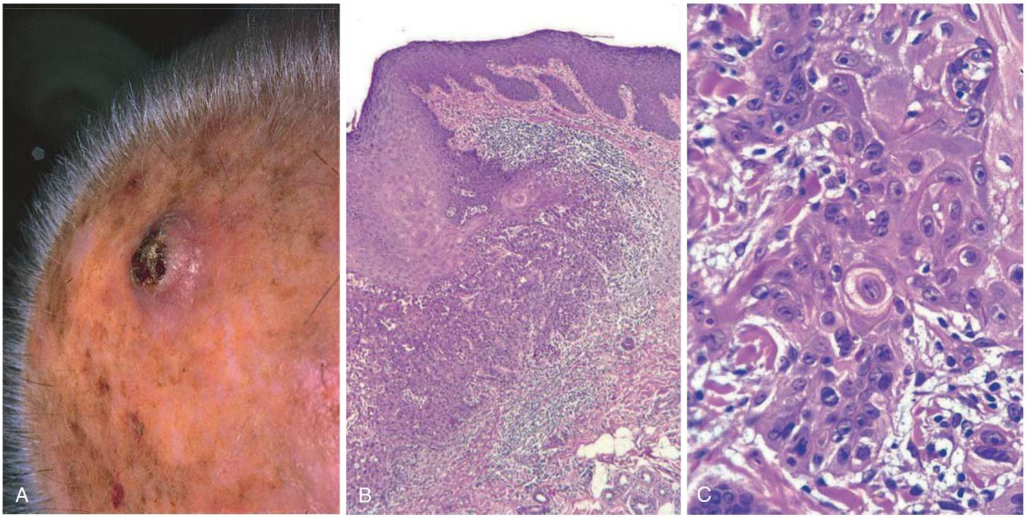


Figura 25-13 Carcinoma epidermoide infiltrante. **A.** Las lesiones son, a menudo, nodulares y están ulceradas, como se ve en este tumor del cuero cabelludo. **B.** Lengüetas de epitelio escamoso atípico han roto la membrana basal y han invadido en profundidad la dermis. **C.** Las células invasivas del tumor muestran núcleos aumentados de tamaño, con contornos angulados y nucléolos prominentes.

un supresor tumoral que es el homólogo humano al gen del desarrollo de *Drosophila* llamado *patched*. Los sujetos con el SCBCN nacen con una mutación en línea germinal con pérdida de función en un alelo de *PTCH;* el segundo alelo normal está inactivado en los tumores por una mutación adquirida por azar o la exposición a mutágenos (sobre todo la luz UV).

La proteína PTCH es un receptor para *Sonic Hedgehog* (SHH), un componente de la vía de transmisión de señales Hedgehog, que determina la polaridad durante el desarrollo embrionario y también regula la formación del folículo piloso y el crecimiento del pelo. En el estado «apagado», la PTCH existe formando un complejo con otra proteína transmembrana llamada SMO (por «alisada»). La unión de SHH a PTCH libera SMO, que, a su vez, activa el factor de transcripción GLI1 (fig. 25-14), lo que, a su vez, activa la expresión de genes que apoyan el crecimiento y la supervivencia de la célula tumoral. Los ratones modificados para tener una activación excesiva de GLI1 tienden al desarrollo de tumores cutáneos que parecen carcinoma basocelulares. De forma análoga, en el SCBCN, la pérdida de función de PTCH causa una activación constitutiva de SMO y GLI1, lo que conduce al desarrollo del carcinoma basocelular.

Tabla 25-3 Estudio de síndromes familiares que cursan con cáncer y manifestaciones cutáneas

Enfermedad	Herencia	Localización cromosómica	Gen/proteína	Función normal/manifestación de la pérdida
Ataxia-telangiectasia	AR	11q22.3	*ATM*/ATM	Reparación del ADN después de una lesión por radiación, y lesiones neurológicas y vasculares
Síndrome del carcinoma de célula basal nevoideo	AD	9q22	*PTCH*/PTCH	Gen de patrón de desarrollo/carcinomas basocelulares múltiples; meduloblastoma, quistes mandibulares
Síndrome de Cowden	AD	10q23	*PTEN*/PTEN	Fosfatasa de lípidos/tumores foliculares de anejos cutáneos (triquilemomas); adenocarcinoma interno (a menudo de mama o endometrial)
Síndrome del melanoma familiar	AD	9p21	*CDKN2*/p16/INK4 *CDKN2*/p14/ARF	Inhibe fosforilación de RB por CDK4/6, promueve la parada del ciclo celular/ melanoma; carcinoma pancreático Se une a MDM2 y así promueve la función de p53/melanoma; carcinoma pancreático
Síndrome de Muir-Torre	AD	2p22 3p21	*MSH2*/MSH2 *MLH1*/MLH1	Implicado en la reparación de los errores de emparejamiento del ADN/ neoplasia sebácea; neoplasia maligna interna (colon y otros)
Neurofibromatosis de tipo 1	AD	17q11	*NF1*/neurofibromina	Regula de forma negativa la señalización a través de RAS/neurofibromas
Neurofibromatosis de tipo 2	AD	22q12	*NF2*/merlina	Integra señales del citoesqueleto/neurofibromas y neurinomas acústicos
Esclerosis tuberosa	AD	9q34 16p13	*TSC1*/hamartina *TSC2*/tuberina	Trabajan juntos en un complejo que inhibe mTOR/angiofibromas/retraso mental
Xerodermia pigmentaria	AR	9q22 y otras	*XPA*/XPA y otros	Reparación de roturas en los nucleótidos/melanoma y cánceres cutáneos diferentes al melanoma

AD, autosómico dominante; AR, autosómico recesivo.
Tomado de Tsai KY, Tsao H: The genetics of skin cancer. Am J Med Genet C Semin Med Genet 131C:82, 2004.

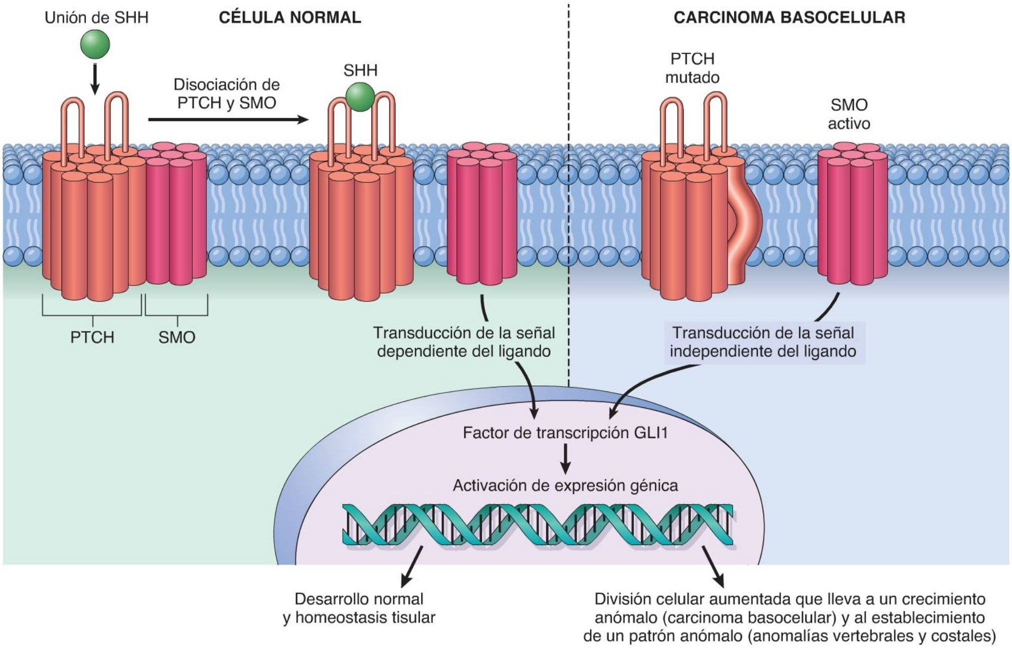


Figura 25-14 Vías de transmisión de señales Hedgehog normal y oncógena. *Izquierda.* Normalmente, PTCH y SMO forman un complejo receptor que puede unirse a Sonic Hedgehog (SHH). Ante la falta de SHH, PTCH bloquea la actividad de SMO. Cuando SHH se une a PTCH, se libera SMO para desencadenar una cascada de transducción de señales que lleva a la activación de GLI1 y de otros factores de transcripción. *Derecha.* Las mutaciones en PTCH, y menos a menudo en SMO, permiten que SMO envíe señales sin unirse a SHH y producen una activación constitutiva de GLI1. La vía de transmisión de señales de GLI es una característica de los carcinomas basocelulares esporádicos y de los tumores asociados al síndrome del carcinoma basocelular nevoideo (Gorlin).

Las mutaciones que activan la vía de traducción de señales Hedgehog también son frecuentes en los carcinomas basocelulares esporádicos. Las mutaciones con pérdida de función de *PTCH* son frecuentes y alrededor de un tercio de estas mutaciones consisten en transiciones C→T, que se consideran características de la lesión UV. Otros tumores tienen mutaciones activadoras en *SMO.* Esta información ha preparado el camino hacia el desarrollo de los inhibidores de molécula pequeña de la vía Hedgehog, que produce excelentes respuestas clínicas en los pacientes con un carcinoma basocelular invasivo a nivel local o metastásico.

MORFOLOGÍA

Los carcinomas basocelulares se presentan habitualmente como **pápulas perladas** que contienen vasos sanguíneos subepidérmicos muy dilatados **(telangiectasias)** (fig. 25-15*A*). Algunos tumores contienen melanina y se parecen superficialmente a los nevos melanocíticos o los melanomas. Las lesiones avanzadas pueden ulcerarse y producirse una invasión local extensa del hueso o los senos faciales después de muchos años de descuido o en tumores de una malignidad inhabitual, lo que explica la designación arcaica de **úlceras roedoras.** Una variante frecuente e importante, el carcinoma basocelular superficial, se presenta como una placa eritematosa, en ocasiones pigmentada, que puede simular formas tempranas de melanoma.

En el estudio histológico, las células tumorales se parecen a las de la capa de células basales normales de la epidermis. Surgen de la epidermis o del epitelio folicular y no de las superficies mucosas. Se observan dos patrones: **crecimientos multifocales** que se originan en la epidermis y a veces se extienden a lo largo de varios centímetros cuadrados o más de superficie cutánea (tipo superficial multifocal), y **lesiones nodulares** que crecen en profundidad hacia la dermis en forma de cordones e islotes de células variablemente basófilas con núcleos hipercromáticos, embebidas en una matriz mucinosa, y rodeadas a menudo de muchos fibroblastos y linfocitos (fig. 25-15*B*). Las células de la periferia de los islotes de células tumorales tienden a disponerse de forma radial con sus ejes largos paralelos **(en empalizada).** En secciones, el estroma se retrae alejándose del carcinoma (fig. 25-15*C*), lo que crea hendiduras o artefactos de separación que ayudan a diferenciar los carcinomas basocelulares de ciertos tumores de anejos que también se caracterizan por una proliferación de células basaloides, como el tricoepitelioma.

CONCEPTOS CLAVE

Tumores epidérmicos malignos

- La incidencia del carcinoma basocelular y del epidermoide se correlaciona fuertemente con el aumento de la exposición solar a lo largo de la vida.
- El carcinoma epidermoide cutáneo puede progresar a partir de queratosis actínicas, pero también a partir de la exposición a sustancias químicas, en las zonas de quemaduras térmicas o asociado a la infección por el VPH en el marco de la inmunodepresión.

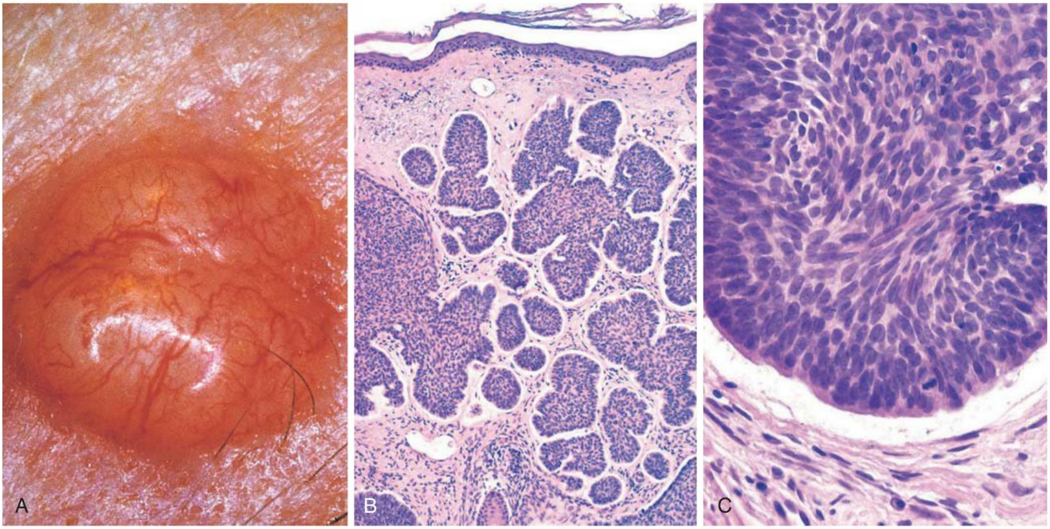


Figura 25-15 Carcinoma basocelular. Los nódulos perlados y telangiectásicos **(A)** están compuestos de nidos de células basaloides uniformes dentro de la dermis **(B),** que están a menudo separados del estroma adyacente por hendiduras finas **(C),** un artefacto del corte.

- El carcinoma epidermoide cutáneo puede producir metástasis, pero es mucho menos activo que el carcinoma epidermoide en las mucosas.
- El carcinoma basocelular, la neoplasia maligna más frecuente en todo el mundo, es un tumor muy invasivo a nivel local asociado a mutaciones que activan las vías de transmisión de señales Hedgehog. Las metástasis son muy infrecuentes.

Tumores de la dermis

La dermis contiene varios elementos, como el músculo liso, los pericitos, los fibroblastos, el tejido neural y el endotelio. En la piel aparecen neoplasias que contienen todos estos elementos, pero la mayoría también afectan a las partes blandas y las vísceras y se exponen en otro lugar, o son demasiado infrecuentes para merecer mención. Este apartado expone dos neoplasias dérmicas –una benigna y otra maligna– que surgen de forma primaria en la piel.

Histiocitoma fibroso benigno (dermatofibroma)

El histiocitoma fibroso benigno se refiere a una familia heterogénea de neoplasias dérmicas benignas de linaje incierto con una relación morfológica e histogénica. Estos tumores se observan habitualmente en adultos y a menudo aparecen en las piernas de mujeres jóvenes o de mediana edad. Las lesiones son asintomáticas o dolorosas y su tamaño puede aumentar y reducir ligeramente con el tiempo. Su comportamiento biológico es poco activo.

La causa de los histiocitomas fibrosos sigue siendo un misterio. Muchos casos tienen antecedentes traumáticos, lo que indica una respuesta anómala a la lesión y la inflamación, quizás análoga al depósito de cantidades aumentadas de colágeno alterado en una cicatriz hipertrófica o queloide. Estos tumores frecuentes, aunque curiosos, parecen compuestos al menos parcialmente de células dendríticas dérmicas que contienen factor XIIIa.

MORFOLOGÍA

Estas neoplasias aparecen como pápulas firmes de marrón claro a oscuro (fig. 25-16*A*). La mayoría tienen menos de 1 cm de diámetro, pero las lesiones que crecen activamente pueden alcanzar varios centímetros de diámetro; con el tiempo se aplanan a menudo.

La forma más frecuente del histiocitoma fibroso se denomina **dermatofibroma.** Estos tumores constan de células fusiformes benignas que se disponen habitualmente en una masa bien definida no encapsulada dentro de la zona media de la dermis (figs. 25-16*B*, *C*). A veces se observa la extensión de estas células hacia la grasa subcutánea. Muchos casos muestran una forma peculiar de hiperplasia de la epidermis situada por encima, caracterizada por un alargamiento descendente de las crestas interpapilares hipersegmentadas **(hiperplasia seudoepiteliomatosa).** Se observan numerosas variantes histológicas, como formas más celulares o tumores con cúmulos de sangre extravasculares y hemosiderina (aneurismático).

Dermatofibrosarcoma protuberante

El dermatofibrosarcoma protuberante se entiende mejor como un fibrosarcoma primario bien diferenciado de la piel. Estos tumores crecen lentamente y, aunque son muy invasivos a nivel local y pueden recurrir, pocas veces metastatizan.

Patogenia. **La característica molecular del dermatofibrosarcoma protuberante es una translocación que afecta a los genes que codifican el colágeno 1A1 *(COL1A1)* y el factor de crecimiento derivado de las plaquetas β *(PDGF*β*).*** El reordenamiento resultante yuxtapone las secuencias promotoras de *COL1A1* y la región codificadora de *PDGF*β, y lleva a la expresión aumentada y secreción incrementada de PDGFβ, que impulsa el crecimiento de la célula tumoral a través de un asa

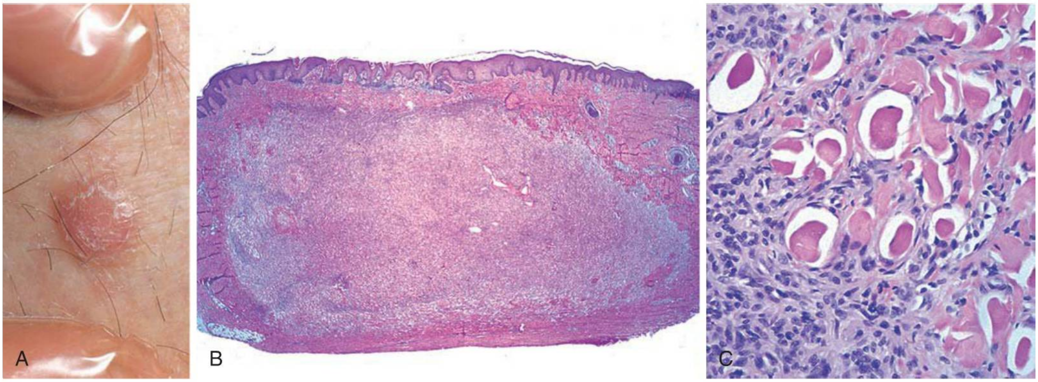


Figura 25-16 Histiocitoma fibroso benigno (dermatofibroma). Esta pápula firme y parda en la pierna **(A)** contiene una proliferación dérmica circunscrita de células fusiformes de aspecto benigno **(B).** Obsérvense la hiperplasia epidérmica característica por encima **(B)** y la tendencia de los fibroblastos a rodear los haces de colágeno individuales **(C).**

autocrina. Mientras que el principal modo de tratamiento es la extirpación local amplia, hay casos infrecuentes que son irresecables debido a su localización o que, debido a la propagación metastásica, pueden tratarse con inhibidores del receptor tirosina cinasa para la PDGFβ. Dentro de esta clase de fármacos está el mesilato de imatinib, reconocido por su eficacia en el tratamiento de la leucemia mieloide crónica (LMC). Como en los pacientes con LMC, a la retirada del fármaco le sigue la reproducción del tumor, de modo que el fármaco se utiliza durante toda la vida.

MORFOLOGÍA

El dermatofibrosarcoma protuberante aparece habitualmente como un nódulo que «protruye», sobre todo en el tronco, dentro de una placa dura (indurada), que a veces puede ulcerarse (fig. 25-17*A*). Estas neoplasias están compuestas de fibroblastos muy próximos dispuestos de forma radial, lo que recuerda a las palas de un molinillo, un patrón denominado **estoriforme.** Las mitosis son infrecuentes. Al contrario que el dermatofibroma, la epidermis situada por encima está generalmente adelgazada. Es frecuente la extensión profunda desde la dermis a la grasa subcutánea, lo que produce un patrón en «panal de abeja» característico (figs. 25-17*B, C*). Estos tumores pueden extenderse hacia el tejido subcutáneo y, por ello, precisan una extirpación amplia con el fin de evitar su recidiva local.

Tumores de células que migran a la piel

Junto con los tumores que se originan directamente de las células epidérmicas y dérmicas, varios trastornos proliferativos de la piel afectan a las células cuyos progenitores surgen en otros lugares y después se alojan específicamente en el microambiente cutáneo.

Micosis fungoide (linfoma cutáneo de linfocitos T)

El linfoma cutáneo de linfocitos T (LCLT) abarca un espectro de trastornos linfoproliferativos que afectan a la piel (v. capítulo 13), muchos con presentaciones características. Este apartado se centra en la *micosis fungoide,* un linfoma de linfocitos T CD4+ de alojamiento cutáneo que aparece en la

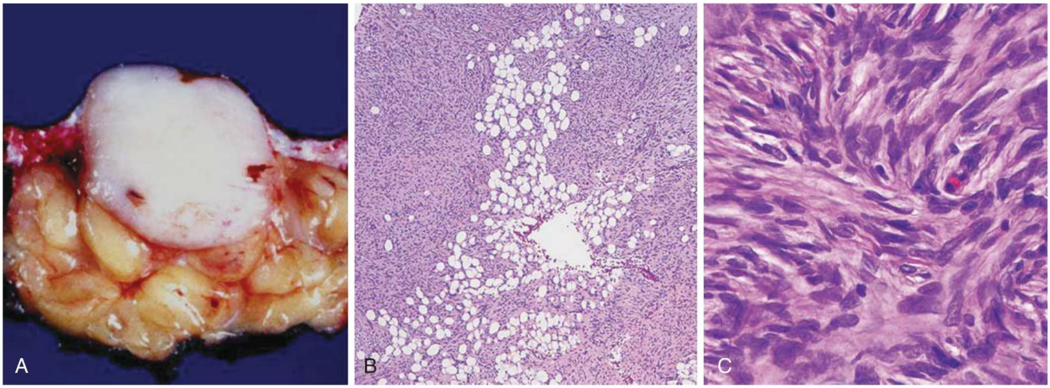


Figura 25-17 Dermatofibrosarcoma protuberante. **A.** El tumor consiste en un nódulo fibrótico de color carne en la sección. **B.** La lesión infiltra, a menudo, el tejido subcutáneo de una forma que recuerda al «queso suizo». **C.** Se observa una disposición estoriforme característica *(remolino)* de las células fusiformes.

piel. En la mayoría de los sujetos afectados, la enfermedad permanece localizada en la piel durante muchos años, pero puede evolucionar finalmente a un linfoma sistémico. Este tumor puede aparecer a cualquier edad, pero afecta con más frecuencia a las personas mayores de 40 años.

Las lesiones de la micosis fungoide afectan habitualmente a zonas del tronco y consisten en *placas* planas descamativas de color rojizo parduzco; *placas* descamativas sobreelevadas que pueden incluso confundirse con la psoriasis, y *nódulos* fungoides. El pronóstico se relaciona con el porcentaje de superficie corporal afectada y la progresión desde las formas de placa plana a placa elevada y nodular. Las lesiones en forma de eccema son típicas de las primeras fases de la enfermedad, cuando no se ha producido una afectación visceral ni ganglionar obvia. En esta fase aparecen unas placas eritematosas, de bordes irregulares, induradas y elevadas. El desarrollo de múltiples nódulos rojizos parduzcos grandes se correlaciona con la propagación sistémica. A veces las placas y los nódulos se ulceran (fig. 25-18*A*). Finalmente, las lesiones pueden afectar a numerosas superficies del cuerpo, incluidos el tronco, las extremidades, la cara y el cuero cabelludo. En algunos sujetos, la siembra sanguínea de linfocitos T malignos se acompaña de eritema y descamación difusos de toda la superficie corporal (eritrodermia), un trastorno conocido como *síndrome de Sézary* (v. capítulo 13).

Las células que proliferan en el LCLT son poblaciones clonales de linfocitos T colaboradores CD4+ que se alojan en la piel debido a la expresión del antígeno cutáneo del linfocito. Las células neoplásicas tienen reordenamientos clonales del receptor del linfocito T y a veces expresan combinaciones aberrantes de antígenos de superficie del linfocito T. A menudo se utiliza el tratamiento tópico con corticoesteroides o luz UV para las lesiones cutáneas tempranas, mientras que en la enfermedad avanzada se indica quimioterapia sistémica más activa.

MORFOLOGÍA

La peculiaridad histológica de la LCLT del tipo de la micosis fungoide es la presencia de **células de Sézary-Lutzner,** que forman, de manera característica, agregados en banda dentro de la dermis superficial (fig. 25-18*B*) e invaden la epidermis en forma de células aisladas y pequeños grupos **(microabscesos de Pautrier).** Estas células tienen membranas nucleares muy plegadas, que imparten un contorno cerebriforme o con muchas circunvoluciones. Aunque las placas planas y las elevadas muestran una infiltración epidérmica pronunciada por células de Sézary-Lutzner (epidermotropismo), en las lesiones nodulares más avanzadas los linfocitos T malignos pierden a menudo esta tendencia epidermótropa, crecen en profundidad hacia la dermis y, finalmente, se propagan por vía sistémica.

Mastocitosis

El término *mastocitosis* engloba un espectro de trastornos infrecuentes caracterizados por un aumento del número de mastocitos en la piel y, en algunos casos, también en otros órganos. Una forma cutánea de la enfermedad que afecta sobre todo a los niños y supone más del 50% de todos los casos se denomina *urticaria pigmentaria.* Las lesiones cutáneas son habitualmente múltiples, aunque pueden aparecer mastocitomas solitarios en niños muy pequeños. Alrededor del 10% de los sujetos con mastocitosis tienen una enfermedad sistémica, con una infiltración de mastocitos de muchos órganos. Estos sujetos son a menudo adultos y, al contrario que la enfermedad cutánea localizada, el pronóstico puede ser peor.

Muchos de los signos y síntomas de la mastocitosis se deben a los efectos de la histamina, la heparina y otras sustancias liberadas cuando los mastocitos se desgranulan. El *signo de Darier* se refiere a una zona localizada de edema dérmico y eritema (habón) que se produce cuando se frota la piel lesionada. El *dermografismo* se refiere a una zona de edema dérmico que aparece por un frotado localizado de piel en apariencia normal con un instrumento con punta. En la enfermedad sistémica pueden observarse todos los siguientes: prurito y enrojecimiento, desencadenados de forma variable por ciertos alimentos, cambios de temperatura, alcohol y algunos fármacos (morfina, codeína, ácido acetilsalicílico); rinorrea acuosa (secreción nasal); pocas veces hemorragia digestiva o nasal, posiblemente por el efecto anticoagulante de la heparina; y dolor óseo, que puede deberse a una infiltración de mastocitos, o fracturas patológicas debidas a la osteoporosis. La osteoporosis se debe a una liberación excesiva de histamina en el microambiente de la médula ósea y puede ser una pista para el diagnóstico, en particular en mujeres premenopáusicas y hombres.

Patogenia. Muchos casos de mastocitosis han adquirido mutaciones puntuales activadoras en el receptor tirosina cinasa KIT. El incremento resultante de las señales producidas por KIT dirige el crecimiento y supervivencia del mastocito. Este dato ha llevado a la realización de ensayos con inhibidores de la cinasa KIT en pacientes con una enfermedad diseminada.

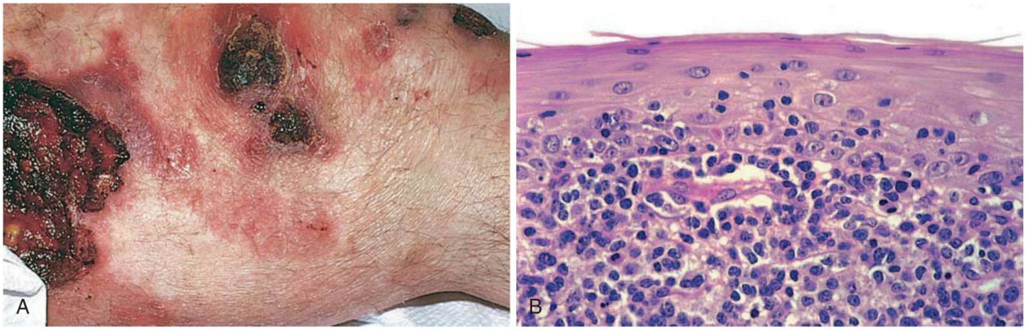


Figura 25-18 Linfoma de linfocitos T cutáneo. **A.** Son evidentes varias placas eritematosas con descamación y úlceras. **B.** En el estudio microscópico hay un infiltrado de linfocitos atípicos que se acumula por debajo de la epidermis y la invade.

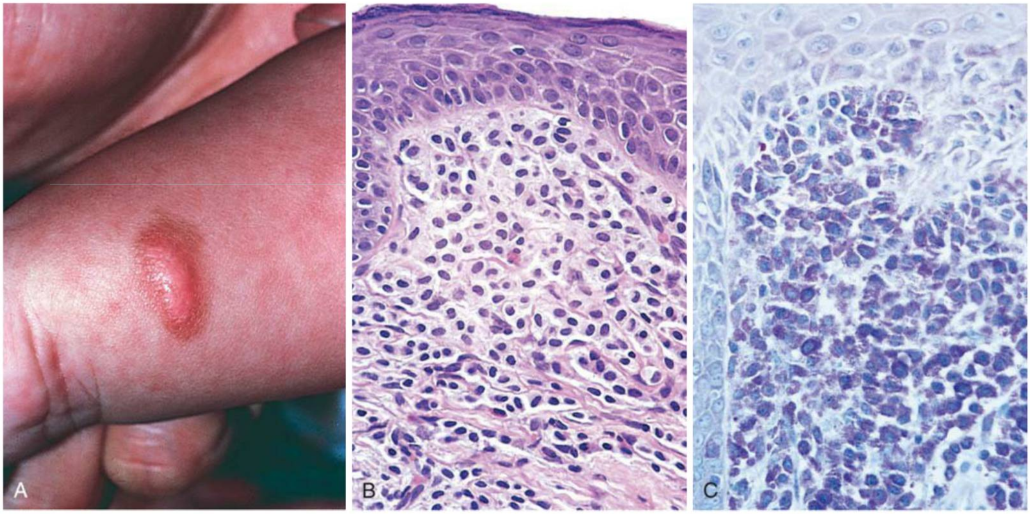


Figura 25-19 Mastocitosis. **A.** Mastocitoma solitario en un niño de 1 año. **B.** En el estudio histológico se observan numerosas células ovoides con núcleos uniformes de localización central en la dermis. **C.** La tinción con Giemsa revela gránulos «metacromáticos» púrpura dentro del citoplasma de los mastocitos.

MORFOLOGÍA

Los hallazgos anatomopatológicos son muy variables. En la **urticaria pigmentaria,** las lesiones son múltiples, se distribuyen ampliamente y consisten en pápulas y pequeñas placas redondas a ovales, no descamativas y de color rojo parduzco. El **mastocitoma** solitario se presenta como un nódulo rosado a marrón que puede ser pruriginoso o formar ampollas (fig. 25-19*A*). El cuadro histológico en la urticaria pigmentaria o el mastocitoma solitario varían desde un aumento sutil del número de mastocitos fusiformes o estrellados alrededor de los vasos sanguíneos dérmicos superficiales a un número alto de mastocitos redondos a ovales muy juntos en la porción superior a media de la dermis (fig. 25-19*B*). Puede haber, además, fibrosis, edema y un número pequeño de eosinófilos. Los mastocitos pueden ser difíciles de diferenciar de los linfocitos en secciones habituales teñidas con hematoxilina y eosina, deben usarse tinciones especiales metacromáticas (azul de toluidina o Giemsa) para visualizar sus gránulos (fig. 25-19*C*). Incluso con estas tinciones, la desgranulación extensa puede impedir reconocer estas células por microscopia óptica, aunque su identidad puede confirmarse fácilmente con tinciones inmunohistoquímicas para marcadores del mastocito, como la triptasa liberada por mastocitos y KIT.

Trastornos de la maduración epidérmica

Ictiosis

De los numerosos trastornos que afectan a la maduración epidérmica, la ictiosis quizá sea uno de los más llamativos. El término deriva de la raíz griega *ikhthyo,* que significa «pez», y de acuerdo con esto este grupo de trastornos hereditarios se asocian a una acumulación crónica y excesiva de queratina (hiperqueratosis), que da lugar a la producción de escamas parecidas a las del pescado (fig. 25-20*A*). Los tipos clínicos de ictiosis varían en función del modo de herencia, el aspecto histológico y las características clínicas; las categorías primarias son la *ictiosis vulgar* (autosómica dominante o adquirida), la *eritrodermia ictiosiforme congénita* (autosómica recesiva), la *ictiosis laminar* (autosómica recesiva) y la *ictiosis ligada al cromosoma X*. La mayoría de las ictiosis se manifiestan en el nacimiento o próximo a él. También hay variantes adquiridas (no heredadas); una de tales variantes, la *ictiosis vulgar,* puede asociarse a neoplasias malignas linfocíticas y viscerales.

Patogenia. La anomalía primaria en algunas formas de ictiosis es la descamación defectuosa, que lleva a la retención de escamas formadas de forma anómala. Por ejemplo, la ictiosis ligada al cromosoma X se debe a una deficiencia de la esteroide sulfatasa, una enzima que ayuda a eliminar el sulfato de colesterol proadhesivo de los espacios intercelulares. Sin ella se acumula el sulfato de colesterol, lo que provoca una adhesión persistente intercelular dentro del estrato córneo y que no se produzca la descamación.

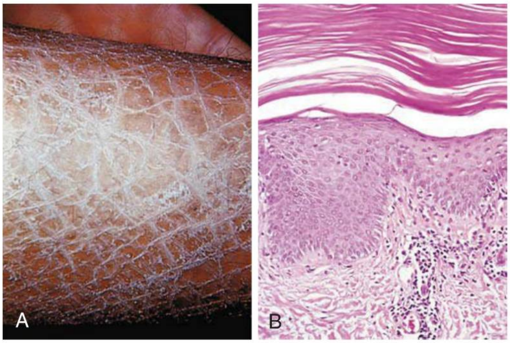


Figura 25-20 Ictiosis. Obsérvense las escamas prominentes parecidas a las del pescado **(A)** y el estrato córneo engrosado y compactado **(B).**

MORFOLOGÍA

Todas las formas de ictiosis presentan una acumulación de estrato córneo compactado, que se asocia a una pérdida del patrón normal en trenzado de cesta (fig. 25-20*B*). Generalmente hay poca o ninguna inflamación. Las variaciones en el espesor de la epidermis y el estrato granuloso y el aspecto macroscópico y distribución de las lesiones se utilizan para subclasificar estos trastornos.

Dermatosis inflamatorias agudas

Se han descrito literalmente miles de dermatosis inflamatorias. En general, las lesiones agudas duran de días a semanas y se caracterizan por infiltrados inflamatorios (compuestos habitualmente de linfocitos y macrófagos en lugar de neutrófilos), edema y grados variables de lesión epidérmica, vascular o subcutánea. Por otra parte, las lesiones crónicas persisten durante meses a años y se asocian a menudo a cambios en el crecimiento epidérmico (atrofia o hiperplasia) o a fibrosis dérmica. Las lesiones expuestas aquí son ejemplos de las dermatosis agudas más frecuentes.

Urticaria

La urticaria (habones) es un trastorno frecuente de la piel caracterizado por una desgranulación localizada del mastocito y la hiperpermeabilidad microvascular dérmica resultante. Esta combinación de efectos produce placas edematosas pruriginosas llamadas *habones*. El angioedema se relaciona estrechamente con la urticaria y se caracteriza por un edema de la porción más profunda de la dermis y de la grasa subcutánea.

La urticaria suele producirse entre los 20 y los 40 años, pero todos los grupos de edad pueden padecerla. Las lesiones aparecen y desaparecen en cuestión de horas (habitualmente menos de 24 h), y los episodios pueden durar días o persistir durante meses. Los lugares de aparición de las erupciones urticariales son cualquier zona expuesta a presión, como el tronco, la zona distal de las extremidades y los pabellones auriculares. Los episodios persistentes de urticaria pueden anteceder a una enfermedad subyacente (p. ej., enfermedades vasculares del colágeno, linfoma de Hodgkin), pero en la mayoría de los casos no se identifica la causa subyacente.

Patogenia. **La urticaria es, con frecuencia, el resultado de una liberación inducida por antígenos de mediadores vasoactivos procedentes de los mastocitos, pero hay también otras causas menos frecuentes.**

- *Dependiente de la IgE y del mastocito.* La urticaria de este tipo sigue a la exposición a muchos antígenos diferentes (pólenes, alimentos, fármacos, venenos de insectos) y es un ejemplo de una reacción de hipersensibilidad inmediata (tipo I) localizada desencadenada por la unión del antígeno a anticuerpos IgE que están unidos a los mastocitos a través de los receptores para el Fc (v. capítulo 6).
- *Dependiente del mastocito e independiente de la IgE.* Este subgrupo se debe a sustancias que incitan directamente la desgranulación de los mastocitos, como los opiáceos, ciertos antibióticos, el curare y los medios de contraste radiográficos.
- *Independiente de la IgE y del mastocito.* Estas formas de urticaria las desencadenan factores locales que incrementan la permeabilidad vascular. Una forma la inicia la exposición a sustancias químicas o fármacos, como el ácido acetilsalicílico, que inhiben la ciclooxigenasa y la producción de ácido araquidónico. Se desconoce el mecanismo preciso de la urticaria inducida por el ácido acetilsalicílico. Una segunda forma es el *edema angioneurótico hereditario* (v. capítulo 6), causado por una deficiencia hereditaria del inhibidor de C1 que da lugar a una activación excesiva de los primeros componentes del sistema del complemento y a la producción de mediadores vasoactivos.

MORFOLOGÍA

Las lesiones varían desde pápulas pequeñas pruriginosas a placas edematosas grandes (fig. 25-21*A*). Las lesiones individuales pueden juntarse hasta formar configuraciones anulares, lineales o arciformes. Las características histológicas de la urticaria pueden ser muy sutiles. Habitualmente hay un infiltrado perivenular superficial escaso consistente en células mononucleares y unos pocos neutrófilos. Puede haber eosinófilos. Los haces de colágeno presentan espacios entre sí mayores que la piel normal, un resultado del edema dérmico superficial (fig. 25-21*B*). Los vasos linfáticos superficiales están dilatados debido a la mayor absorción del líquido del edema. No hay cambios en la epidermis.

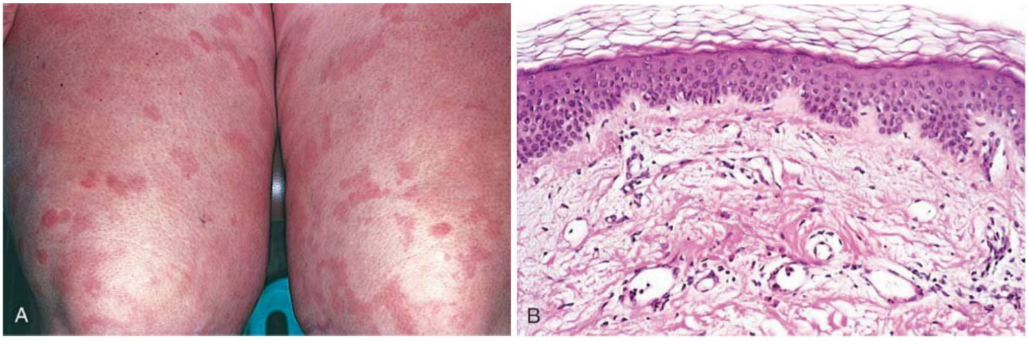


Figura 25-21 Urticaria. **A.** Son características las placas eritematosas, edematosas y, a menudo, circulares. **B.** En el estudio histológico hay un edema dérmico superficial, que se manifiesta por espacios entre los haces de colágeno y linfáticos dilatados y espacios vasculares llenos de sangre; el epitelio es normal.

Dermatitis eccematosa aguda

La palabra *eccema,* derivada del griego, que significa «hervir», describe de forma lúcida el aspecto de la dermatitis eccematosa aguda, uno de los trastornos más frecuentes de la piel. Basado en los factores iniciadores, la dermatitis eccematosa puede subdividirse en las siguientes categorías: 1) dermatitis de contacto alérgica; 2) dermatitis atópica; 3) dermatitis eccematosa relacionada con fármacos; 4) dermatitis eccematosa fotosensible, y 5) dermatitis irritante primaria.

Las causas del eccema se separan a veces ampliamente en los tipos «interno» y «externo»: enfermedad debida a la aplicación externa de un antígeno (p. ej., hiedra venenosa) o una reacción a un antígeno circulante interno (que puede proceder de un alimento ingerido o un fármaco). El tratamiento implica la búsqueda de las sustancias causales que puedan retirarse del ambiente. Los corticoesteroides tópicos bloquean de forma inespecífica la respuesta inflamatoria. Aunque tales tratamientos son solo paliativos y no curan, son, no obstante, útiles para interrumpir las exacerbaciones agudas del eccema, que puede autoperpetuarse si no se controla.

Patogenia. **La dermatitis eccematosa suele deberse a reacciones inflamatorias mediadas por linfocitos T (hipersensibilidad de tipo IV).** Esta se ha estudiado bien en la dermatitis desencadenada por antígenos de contacto (p. ej., uroshiol de la hiedra venenosa). Se cree que las sustancias químicas reactivas introducidas en la superficie epidérmica modifican las proteínas propias, actuando como «haptenos», y estas proteínas se convierten en neoantígenos. Los antígenos son captados por las células de Langerhans, que después migran a través de los vasos linfáticos dérmicos a los ganglios linfáticos de drenaje. Aquí los antígenos se presentan a los linfocitos T CD4+ vírgenes, que se activan y evolucionan a linfocitos efectores y memoria (v. capítulo 6). Al reexponerse al antígeno, los linfocitos T memoria que expresan moléculas de alojamiento, como el antígeno común del linfocito y receptores particulares para quimiocinas, migran a los lugares de la piel en que se localiza el antígeno. Aquí liberan citocinas y quimiocinas que reclutan las numerosas células inflamatorias características del eccema. Este proceso se produce en 24 h y es responsable del eritema y prurito iniciales de la hipersensibilidad tardía cutánea en la fase espongiótica aguda.

Las células de Langerhans dentro de la epidermis desempeñan una función central en la dermatitis de contacto, y factores que influyen en la función de la célula de Langerhans influyen, comprensiblemente, en la reacción inflamatoria. La exposición crónica a la luz UV es lesiva para las células de Langerhans epidérmicas y puede impedir la sensibilización a antígenos de contacto, aunque la luz UV también puede alterar los antígenos y generar formas que es más probable que induzcan reacciones de hipersensibilidad.

MORFOLOGÍA

Todos los tipos de dermatitis eccematosa se caracterizan por lesiones papulovesiculares rojas, con exudado o costra, que, si son persistentes, dan lugar a una **acantosis** reactiva y una **hiperqueratosis** que produce placas descamativas elevadas (fig. 25-22). Un ejemplo

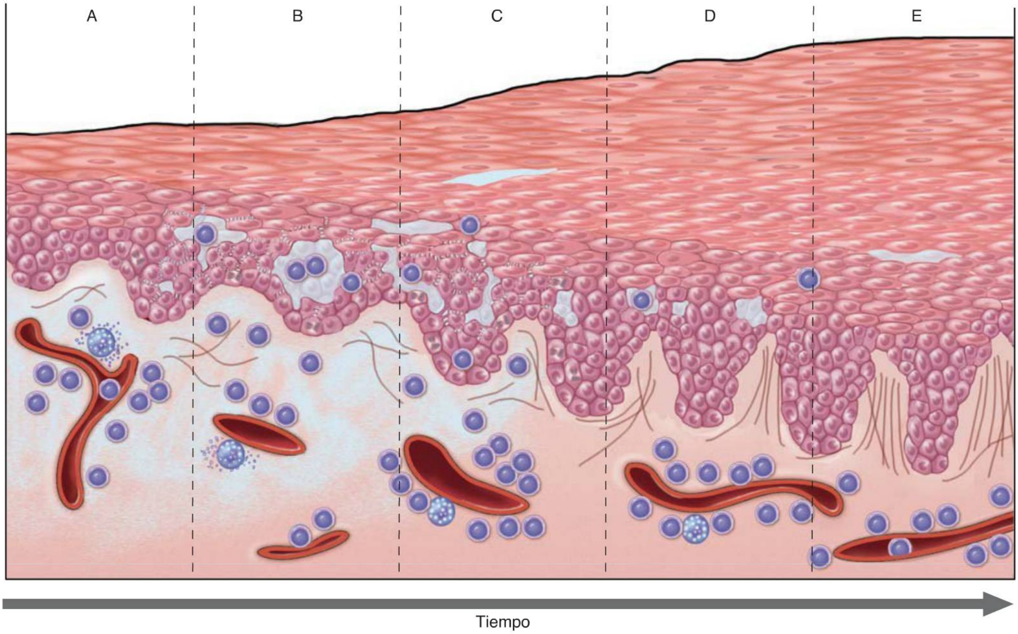


Figura 25-22 Estadios en el desarrollo del eccema. **A.** Al edema dérmico y a la infiltración perivascular por células inflamatorias iniciales les siguen a las 24-48 h **(B)** una espongiosis epidérmica y la formación de microvesículas. **C.** Aparece una descamación anómala, incluida la paraqueratosis, junto con una acantosis progresiva **(D)** y una hiperqueratosis **(E),** a medida que la lesión se hace crónica.

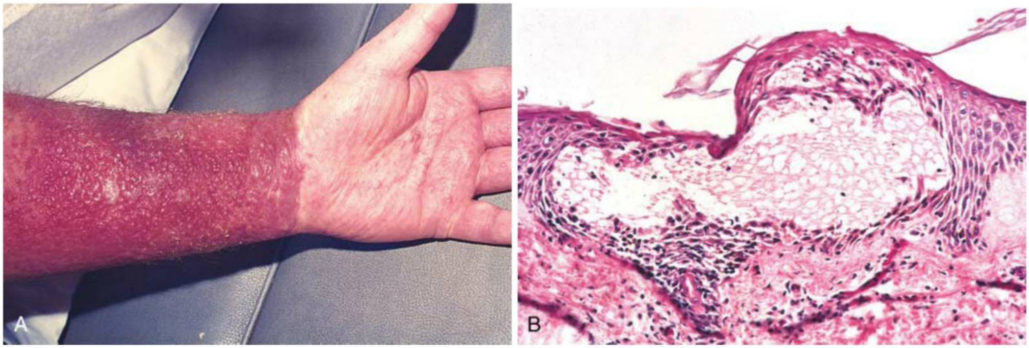


Figura 25-23 Dermatitis eccematosa. **A.** Dermatitis de contacto alérgica aguda debida a la exposición al antígeno (en este caso, en el detergente), caracterizada por numerosas lesiones vesiculosas sobre piel eritematosa. **B.** El edema crea pequeñas vesículas intraepidérmicas llenas de líquido.

llamativo de eccema es la reacción aguda de contacto a antígenos tópicos, como el uroshiol de la hiedra o el roble venenoso *(Rhus toxicodendron),* caracterizada por placas exudativas, edematosas y pruriginosas que contienen a menudo ampollas pequeñas y grandes (vesículas y ampollas) (fig. 25-23*A*). Estas lesiones tienden a la sobreinfección bacteriana, que produce una costra amarilla (impetiginización). Con el tiempo, las lesiones persistentes se hacen menos «húmedas» (no exudan o forman vesículas) y se hacen progresivamente hiperqueratósicas y acantósicas. La **espongiosis** caracteriza a las dermatitis eccematosas agudas, de ahí el sinónimo histológico de dermatitis espongiótica. Al contrario que la urticaria, en la que el edema se limita a la dermis superficial, el edema rezuma a los espacios intercelulares de la epidermis, separando los queratinocitos, en particular en el estrato espinoso. El estiramiento mecánico de las zonas de unión intercelular (desmosomas) y de las membranas celulares por la progresiva acumulación de líquido intercelular puede dar lugar a la formación de vesículas intraepidérmicas (fig. 25-23*B*).

Durante las primeras fases de la dermatitis eccematosa hay un infiltrado linfocítico superficial y perivascular asociado a un edema dérmico papilar y una desgranulación de los mastocitos. El patrón y composición de este infiltrado puede dar pistas sobre la causa subyacente. Por ejemplo, el eccema debido a ciertos fármacos ingeridos se caracteriza por un infiltrado linfocítico, a menudo con eosinófilos, alrededor de los vasos dérmicos profundos y superficiales. Por el contrario, la dermatitis eccematosa resultado del contacto con antígenos tiende a producir una reacción inflamatoria mononuclear, que afecta preferentemente a la capa dérmica superficial.

Eritema multiforme

El eritema multiforme es una reacción de hipersensibilidad autolimitada infrecuente frente a ciertas infecciones y fármacos. Afecta a sujetos de cualquier edad y se asocia a los siguientes trastornos: 1) infecciones como el herpes simple, por micoplasmas, histoplasmosis, coccidioidomicosis, tifus y lepra, entre otras; 2) exposición a ciertos fármacos (sulfamidas, penicilina, barbitúricos, salicilatos, difenilhidantoína y antipalúdicos); 3) cáncer (carcinomas y linfomas), y 4) enfermedades del colágeno vascular (lupus eritematoso, dermatomiositis y panarteritis nudosa).

Patogenia. **El eritema multiforme se caracteriza por una lesión del queratinocito mediada por linfocitos T CD8+ citotóxicos que se alojan en la piel.** Este mecanismo de lesión lo comparten otros trastornos, como la enfermedad de injerto contra anfitrión aguda, el rechazo de aloinjerto cutáneo y las erupciones fijas por fármacos. En el eritema multiforme, los linfocitos T CD8+ citotóxicos son más abundantes en la porción central de las lesiones, mientras que los linfocitos T CD4+ colaboradores y las células de Langerhans están más presentes en las partes periféricas. Siguen sin conocerse los antígenos epidérmicos que reconocen los linfocitos T infiltrantes en el eritema multiforme.

MORFOLOGÍA

Los sujetos afectados acuden a consulta con diversos tipos de lesiones (de ahí el término multiforme), incluidas máculas, pápulas, vesículas, ampollas y lesiones en diana características (fig. 25-24*A*). Las lesiones pueden mostrar diversas distribuciones. Los casos de extensión más limitada muestran, a menudo, una afectación simétrica de las extremidades. La forma febril asociada a una afectación extensa de la piel se llama **síndrome de Stevens-Johnson,** que se observa a menudo (pero no de forma exclusiva) en los niños. En el síndrome de Stevens-Johnson, las lesiones afectan no solo a la piel sino también a los labios y a la mucosa oral, la conjuntiva, la uretra y las zonas genitales y perianales. La infección secundaria de las zonas afectadas debido a la pérdida de la integridad cutánea puede provocar una septicemia peligrosa para la vida. Otra variante, denominada **necrólisis epidérmica tóxica,** se caracteriza por una necrosis difusa y un desprendimiento de las superficies epiteliales cutáneas y mucosas. La lesión epidérmica generalizada produce un cuadro clínico parecido al que se observa en los pacientes con quemaduras extensas.

En el estudio histológico, las lesiones «en diana» muestran un infiltrado linfocítico perivascular superficial asociado a edema dérmico y a la acumulación de linfocitos a lo largo de la unión dermoepidérmica, donde se asocian a queratinocitos degenerados y necrosados, un patrón llamado *dermatitis de interfase* (fig. 25-24*B*). Con el tiempo se produce una migración de los linfocitos hacia la epidermis. Se producen zonas delimitadas y confluentes de necrosis epidérmica con la formación concomitante de ampollas. La descamación epidérmica produce erosiones superficiales.

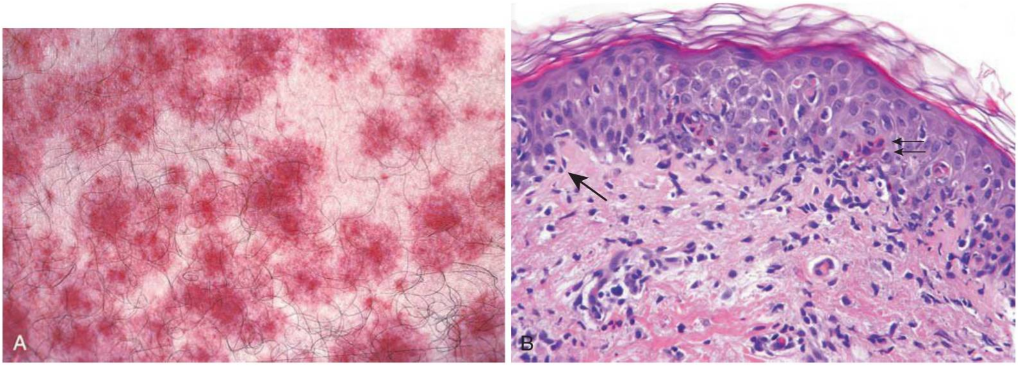


Figura 25-24 Eritema multiforme. **A.** Las lesiones en diana consisten en una ampolla central o zona de necrosis epidérmica rodeada de eritema macular. **B.** Una lesión temprana muestra linfocitos que se acumulan a lo largo de la unión dermoepidérmica, donde los queratinocitos basales han empezado a vacuolizarse *(flecha).* Con el tiempo aparecen queratinocitos necrosados/apoptósicos en el epitelio situado por encima *(flecha doble).*

Dermatosis inflamatorias crónicas

Esta categoría comprende trastornos cutáneos inflamatorios que persisten durante muchos meses a años. La superficie cutánea en algunas dermatosis inflamatorias crónicas adquiere rugosidad debido a la formación excesiva o anómala de escamas y a su desprendimiento. Sin embargo, no todas las lesiones descamativas son inflamatorias; vea las ictiosis hereditarias, descritas antes, con descamación extensa debida a defectos en la descamación.

Psoriasis

La psoriasis es una dermatosis inflamatoria crónica que parece tener una base autoinmunitaria. Es un trastorno frecuente, que afecta al 1-2% de las personas en EE. UU. de todas las edades. Aproximadamente el 15% de los pacientes con psoriasis tienen una artritis asociada. La artritis psoriásica puede ser leve o producir deformidades acentuadas que se parecen a los cambios articulares que se observan en la artritis reumatoide. Puede afectar a cualquier articulación del cuerpo y ser simétrica o afectar solo a un lado. Además, la psoriasis puede asociarse a miopatía, enteropatía y sida.

Patogenia. La psoriasis se debe a interacciones de factores génicos y ambientales. Como en el caso de muchas enfermedades autoinmunitarias, está ligada a genes situados dentro del *locus* del HLA. Hay una fuerte asociación al HLA-C, en particular al alelo *HLA-Cw*0602.* Alrededor de dos tercios de los sujetos afectados son portadores de este alelo, y los homocigotos respecto a *HLA-Cw*0602* tienen un riesgo 2,5 veces mayor de sufrir psoriasis que los heterocigotos. Por el contrario, solo alrededor del 10% de los heterocigotos respecto a *HLA-Cw*0602* sufren psoriasis, lo que indica que otros factores interactúan con esta molécula del CPH para producir la propensión a la enfermedad. Seguimos sin conocer los antígenos culpables, pero parece que poblaciones sensibilizadas de linfocitos CD4+ T_H1 y T_H17 y de linfocitos T CD8+ efectores citotóxicos entran en la piel y se acumulan en la epidermis. Estos linfocitos T pueden crear un microambiente anómalo, al estimular la secreción de citocinas y factores de crecimiento que inducen la proliferación del queratinocito, lo que da lugar a las lesiones características. Las interacciones entre los linfocitos T CD4+, los linfocitos T CD8+, las células dendríticas y los queratinocitos originan una «sopa» de citocinas dominada por las de los tipos T_H1 y T_H17, como la IL-12, el interferón γ, el factor de necrosis tumoral (TNF) y la IL-17. La importancia de estos factores la subrayan las respuestas clínicas generalmente excelentes que se observan en los pacientes tratados con tratamientos que bloquean la función del TNF. Los linfocitos también producen factores de crecimiento para los queratinocitos que pueden contribuir al espesor epidérmico. Las lesiones pediátricas pueden inducirse en los sujetos predispuestos mediante un traumatismo local, un proceso llamado *fenómeno de Koebner,* probablemente porque el traumatismo pone en movimiento una respuesta inflamatoria local que se autoperpetúa.

MORFOLOGÍA

La psoriasis afecta con mayor frecuencia a la piel de los codos, las rodillas, el cuero cabelludo, las zonas lumbosacras, los pliegues interglúteos y el glande del pene. La lesión típica es una **placa de color salmón-rosado bien delimitada cubierta por escamas blanquecinas plateadas poco adherentes** (fig. 25-25*A*). Hay variaciones, con la aparición de algunas lesiones en las configuraciones anular, lineal, circular o serpiginosa. La psoriasis es una causa de eritema y descamación en todo el cuerpo llamada eritrodermia. Se producen **cambios ungueales** en el 30% de los casos de psoriasis, que consisten en un cambio de color al amarillo marrón (a menudo como una mancha de aceite), con hoyuelos, depresiones, separación de la placa ungueal del lecho subyacente (onicólisis), engrosamiento y desmenuzamiento.

Las lesiones establecidas de psoriasis tienen un cuadro histológico característico. El aumento de la proliferación de las células epidérmicas da lugar a un engrosamiento epidérmico acentuado (acantosis), con alargamiento regular hacia abajo de las crestas interpapilares que, a veces, se describe como un aspecto en tubos de ensayo en una rejilla (fig. 25-25*B*). Es fácil identificar las figuras mitóticas bien por encima de la capa de células basales, donde se limita la actividad mitótica en la piel normal. **El estrato granuloso está adelgazado o falta y se observa una escama paraqueratósica extensa por encima.** De las placas psoriásicas es típico el adelgazamiento de la porción de la capa de células epidérmicas que se sitúa por encima de las puntas de las papilas dérmicas (placas suprapapilares) y los vasos sanguíneos dilatados y tortuosos dentro de estas papilas. Esta

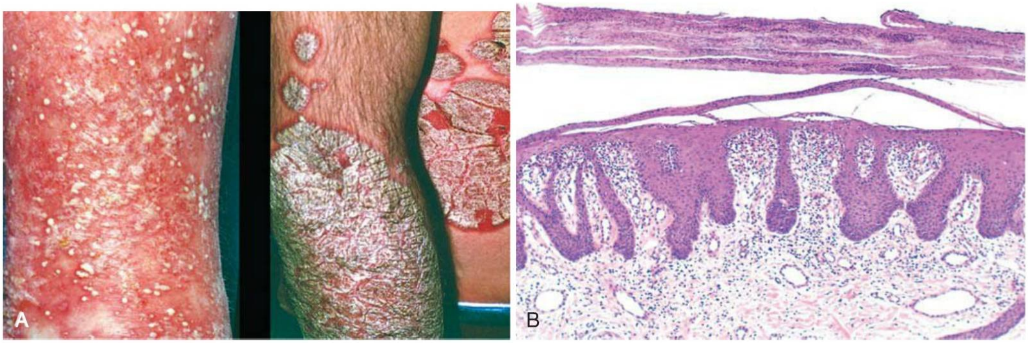


Figura 25-25 Psoriasis. **A.** Las lesiones tempranas pueden estar dominadas por la inflamación y se caracterizan por la presencia de pequeñas pústulas y eritema *(izquierda).* Las lesiones crónicas establecidas son eritematosas y están cubiertas de una escama de color blanco plateado característica *(derecha).* **B.** A nivel microscópico hay una hiperplasia epidérmica, escamas paraqueratósicas y una acumulación de neutrófilos dentro de la epidermis superficial.

constelación de cambios da lugar a una proximidad anómala de los vasos dentro de las papilas dérmicas a la escama paraqueratósica situada por encima y es responsable del fenómeno clínico característico de los múltiples pequeños puntos hemorrágicos que aparecen cuando la escama se separa de la placa **(signo de Auspitz).** Los neutrófilos forman pequeños agregados dentro de los focos ligeramente espongióticos de la epidermis superficial **(pústulas espongiformes)** y dentro del estrato córneo paraqueratósico **(microabscesos de Munro).** En la psoriasis pustulosa hay acumulaciones mayores de neutrófilos de tipo absceso directamente por debajo del estrato córneo.

Dermatitis seborreica

La dermatitis seborreica es una dermatosis inflamatoria crónica que es incluso más frecuente que la psoriasis y afecta hasta al 5% de la población general. Es clásica su afectación de regiones con una elevada densidad de glándulas sebáceas, como el cuero cabelludo, la frente (especialmente el entrecejo), el conducto auditivo externo, la zona retroauricular, los pliegues nasolabiales y la zona preesternal. A pesar de esta asociación y de su nombre, la dermatitis seborreica se asocia, sin embargo, a la inflamación de la epidermis y no es una enfermedad de las propias glándulas sebáceas.

Patogenia. Se desconoce la etiología precisa de la dermatitis seborreica. El aumento de la producción de sebo, a menudo en respuesta a los andrógenos, es un posible factor contribuyente. La afectación del sebo se ve apoyada por la observación clínica de que los pacientes con enfermedad de Parkinson suelen mostrar un aumento de la producción de sebo secundaria a una deficiencia de dopamina y tienen una incidencia muy llamativa de dermatitis seborreica. Una vez tratados con levodopa, el aspecto graso de la piel disminuye y la dermatitis seborreica mejora. Sin embargo, otros trastornos asociados al aumento de la producción de sebo, como el acné (que se expone más adelante), no se asocian a la dermatitis seborreica, y la producción de sebo se ve como necesaria, pero no suficiente para causar el trastorno. Otros estudios han señalado una relación con la colonización de la piel por ciertas especies de hongos del género *Malassezia*, pero no hay pruebas definitivas de una relación causa-efecto. En muchos sujetos infectados por el VIH con cifras bajas de linfocitos CD4 se observa una forma acentuada de dermatitis seborreica que es difícil de tratar; como en otras formas del trastorno, su etiología es también desconocida.

MORFOLOGÍA

Las lesiones individuales son máculas y pápulas sobre una base eritematosa amarillenta, a menudo grasienta, habitualmente asociadas a una descamación y formación de costras extensa. También puede haber fisuras, en particular por debajo de los pabellones auriculares. La caspa es la expresión clínica frecuente de la dermatitis seborreica del cuero cabelludo. En el estudio microscópico, la dermatitis seborreica comparte características con la dermatitis espongiótica y la psoriasis, y las primeras lesiones son más espongióticas, y las tardías, más acantósicas. Es típica la presencia de montones de paraqueratosis que contienen neutrófilos y suero en los orificios de los folículos pilosos (llamados **labios foliculares**). Existe infiltrado inflamatorio perivascular superficial, constituido generalmente por una mezcla de linfocitos y neutrófilos. En la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana puede haber, además, queratinocitos apoptósicos y células plasmáticas.

Liquen plano

Las «pápulas y placas planas, poligonales, púrpuras y pruriginosas» son las «seis p» del trabalenguas del liquen plano, un trastorno de piel y de las mucosas. El liquen plano es habitualmente autolimitado, y lo más frecuente es que se resuelva de forma espontánea 1-2 años después de su comienzo. La resolución deja a menudo un residuo de hiperpigmentación postinflamatoria. Las lesiones orales pueden, sin embargo, persistir durante años. Se ha observado que el carcinoma epidermoide aparece en las lesiones mucosas y paramucosas crónicas del liquen plano y que podría ser un ejemplo de carcinogenia en el marco de un proceso inflamatorio crónico. Como en la psoriasis, puede observarse el fenómeno de Koebner en el liquen plano.

Patogenia. La patogenia del liquen plano no se conoce. Es plausible que la expresión de antígenos alterados en las células epidérmicas basales o en la unión dermoepidérmica desencadene una respuesta mediada por linfocitos T citotóxicos (CD8+). En apoyo de esta idea, los infiltrados de linfocitos T y la hiperplasia de células de Langerhans son característicos de este trastorno.

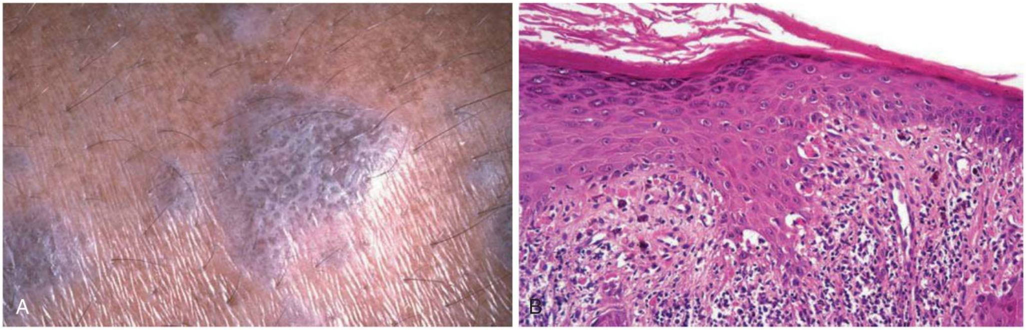


Figura 25-26 Liquen plano. **A.** Esta pápula poligonal de color rosado a púrpura y con la parte superior plana tiene un patrón en encaje de líneas blancas que se denominan estrías de Wickham. **B.** Hay un infiltrado en banda de linfocitos en la unión dermoepidérmica, hiperqueratosis y crestas interpapilares adelgazadas (dientes de sierra), y estas últimas se deben a la lesión crónica de la capa de células basales.

MORFOLOGÍA

Las lesiones cutáneas consisten en pápulas pruriginosas, violáceas y con la parte superior plana que pueden unirse de forma focal para formar placas (fig. 25-26*A*). Estas pápulas están subrayadas, a menudo, por puntos o líneas blancas llamadas **estrías de Wickham,** que se crean en zonas de hipergranulosis. En los sujetos de piel oscura, las lesiones pueden adquirir un color marrón oscuro debido a la liberación de melanina en la dermis cuando se destruye la capa de células basales. Las lesiones son habitualmente múltiples y se distribuyen de forma simétrica, en particular en las extremidades y a menudo alrededor de los codos y las muñecas. El glande es otro lugar frecuente de afectación. En el 70% de los casos hay lesiones orales en forma de zonas blancas, reticuladas o retiformes que afectan a la mucosa.

El liquen plano se caracteriza, desde el punto de vista histológico, por un infiltrado denso y continuo de linfocitos a lo largo de la unión dermoepidérmica, un ejemplo prototípico de **dermatitis de interfase** (fig. 25-26*B*). Los linfocitos se asocian de forma íntima a los queratinocitos basales, que muestran degeneración y necrosis, y se parecen en tamaño y contorno a células más maduras del estrato espinoso (escamatización). Como consecuencia de este infiltrado linfocítico destructivo, la interfase dermoepidérmica toma un contorno angulado en zigzag (dientes de sierra). Las células basales necrosadas pueden incorporarse a la dermis papilar inflamada, donde se denominan **cuerpos coloides** o **de Civatte.** Aunque característicos del liquen plano, estos cuerpos pueden detectarse en cualquier dermatitis crónica en la que se destruyan los queratinocitos basales. Aunque las lesiones muestran algunas similitudes con las del eritema multiforme, el liquen plano muestra cambios de cronicidad, sobre todo la hiperplasia epidérmica (o pocas veces la atrofia), y un engrosamiento de la capa de células granulares y del estrato córneo (hipergranulosis e hiperqueratosis, respectivamente).

CONCEPTOS CLAVE

Dermatosis inflamatorias

- Hay muchas dermatosis inflamatorias específicas, que pueden estar mediadas por anticuerpos IgE (urticaria) o linfocitos T específicos frente al antígeno (eccema, eritema multiforme y psoriasis).
- Estos trastornos se diagnostican en función de la distribución y aspecto macroscópico de las lesiones cutáneas y de los patrones microscópicos de inflamación (p. ej., dermatitis de interfase en el liquen plano y el eritema multiforme).

Enfermedades ampollosas

Aunque las vesículas y las ampollas aparecen en muchos trastornos no relacionados, como la infección por virus del herpes, la dermatitis espongiótica, el eritema multiforme y las quemaduras térmicas, existe un grupo de trastornos en los que las ampollas son las características primarias y más distintivas. Estas *enfermedades ampollosas,* como se denominan, producen lesiones llamativas y, en algunos casos, son mortales si no se tratan. Las ampollas de los diversos trastornos aparecen en diferentes niveles dentro de la piel (fig. 25-27); la evaluación histológica es esencial para un diagnóstico preciso y proporciona información sobre los mecanismos patogénicos. El conocimiento de la estructura de los desmosomas y los hemidesmosomas (descrito en el capítulo 1), que, como se recordará, proporcionan a la piel una estabilidad mecánica, es útil para entender estas enfermedades, ya que a menudo se deben a defectos adquiridos o hereditarios en las proteínas que constituyen o unen estas estructuras (fig. 25-28).

Trastornos ampollosos inflamatorios

Pénfigo

El pénfigo es un trastorno ampolloso causados por autoanticuerpos que dan lugar a la disolución de las uniones intercelulares dentro de la epidermis y el epitelio mucinoso. La patobiología de los trastornos ampollosos proporciona importantes informaciones sobre las bases moleculares de la adhesión de los queratinocitos. La mayoría de los sujetos que sufren un pénfigo tienen entre 40 y 70 años, y se afectan por igual hombres y mujeres. Hay múltiples variantes: 1) pénfigo vulgar; 2) pénfigo vegetante; 3) pénfigo foliáceo; 4) pénfigo eritematoso, y 5) pénfigo paraneoplásico. Estos trastornos son habitualmente benignos, pero en casos extremos pueden ser mortales sin tratamiento.

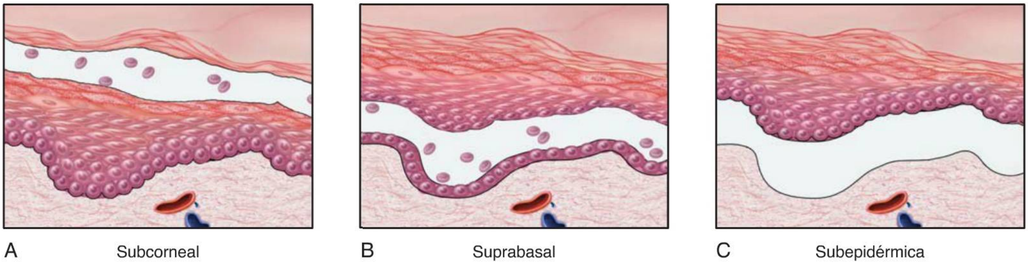


Figura 25-27 Representación esquemática de diferentes tipos de ampollas. **A.** En las ampollas subcorneales, el estrato córneo forma el techo de la ampolla (como en el pénfigo foliáceo). **B.** En una ampolla suprabasilar, una porción de la epidermis, incluido el estrato córneo, forma el techo (como en el pénfigo vulgar). **C.** En una ampolla subepidérmica, toda la epidermis se separa de la dermis (como en el penfigoide ampolloso).

- El *pénfigo vulgar,* con diferencia el tipo más frecuente (responsable de más del 80% de los casos en todo el mundo), afecta a las mucosas y la piel, especialmente del cuero cabelludo, la cara, las axilas, las ingles, el tronco y los puntos de presión. Puede manifestarse en forma de úlceras orales que pueden persistir durante meses antes de que empiece la afectación cutánea. Las lesiones primarias son vesículas superficiales y ampollas que se rompen fácilmente, dejando erosiones superficiales que se cubren de suero seco y costras (fig. 25-29*A*).
- El *pénfigo vegetante* es una forma infrecuente que habitualmente debuta sin ampollas y con presencia de unas placas vegetantes verrugosas (como verrugas) húmedas tachonadas de pústulas en las ingles, las axilas y las flexuras.
- El *pénfigo foliáceo* es una forma más benigna endémica en Brasil (donde se llama *fogo selvagem*), y que se produce de forma esporádica en otras regiones geográficas. Los lugares de predilección son el cuero cabelludo, la cara, el tórax y la espalda, y las mucosas únicamente se afectan en casos infrecuentes. Las ampollas son tan superficiales que se presentan, principalmente, como zonas de eritema y costras; representan erosiones superficiales en las zonas en que antes se rompieron las ampollas (v. fig. 25-30*A*).
- El *pénfigo eritematoso* se considera una forma localizada y menos grave de pénfigo foliáceo que puede afectar de forma selectiva a la zona malar de la cara de una forma análoga al lupus eritematoso.

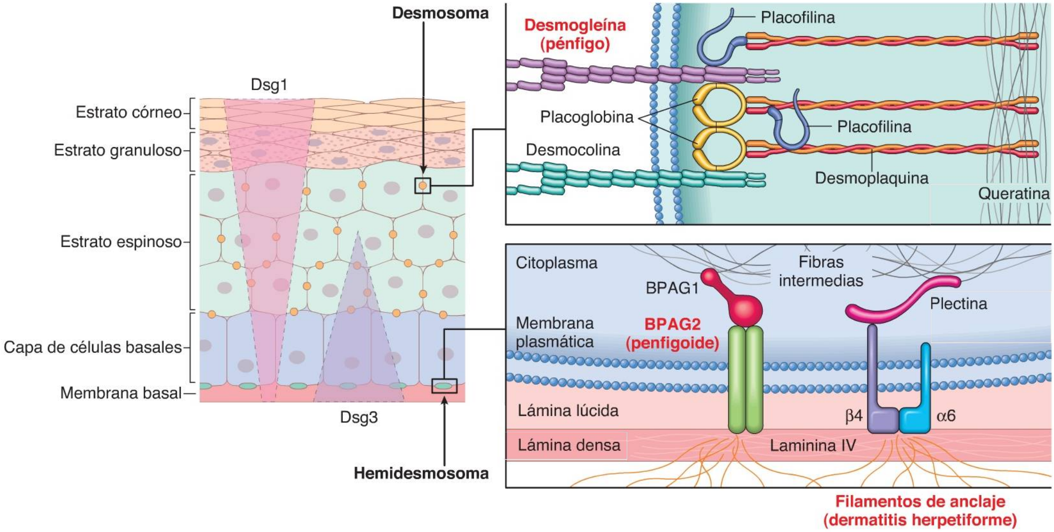


Figura 25-28 Moléculas de adhesión del queratinocito y trastornos inflamatorios ampollosos. El conocimiento de las proteínas que componen los desmosomas y los hemidesmosomas es clave para entender los trastornos ampollosos. Las desmogleínas 1 y 3 (Dsg1, Dsg3) son componentes de los desmosomas con una función intercambiable, pero tienen diferentes distribuciones dentro de la epidermis *(izquierda).* A la *derecha* se muestran las principales proteínas estructurales de los desmosomas y de los hemidesmosomas. En el pénfigo vulgar los autoanticuerpos contra Dsg1 y Dsg3 causan ampollas en la epidermis suprabasal profunda, mientras que en el pénfigo foliáceo los autoanticuerpos se dirigen solo contra Dsg1, lo que lleva a la formación de ampollas subcorneales superficiales. En el penfigoide ampolloso, los autoanticuerpos se unen a BPAG2, un componente de los hemidesmosomas, lo que lleva a la formación de la ampolla a nivel de la lámina lúcida de la membrana basal. La dermatitis herpetiforme se debe a autoanticuerpos IgA frente a las fibrillas que anclan los hemidesmosomas a la dermis.

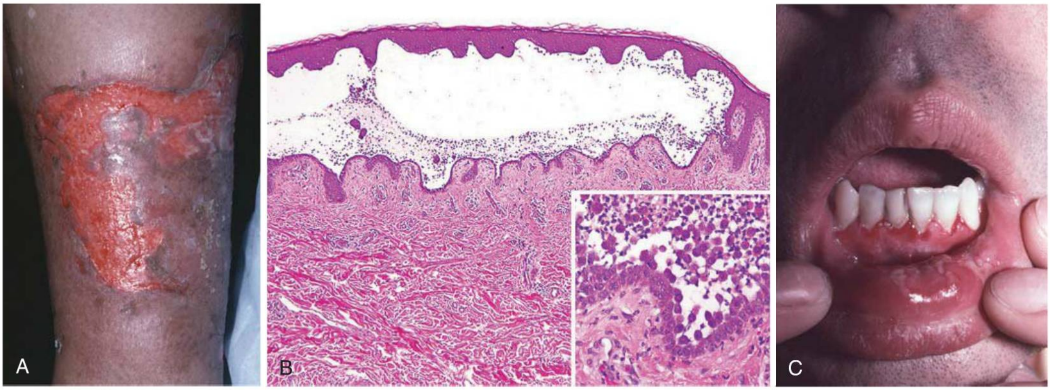


Figura 25-29 Pénfigo vulgar. **A.** Se forman placas erosionadas tras la rotura de ampollas confluentes de techo fino, que en este caso afectan a la piel de la axila. **B.** La acantólisis suprabasal da lugar a una ampolla intraepidérmica en la que hay células epidérmicas discohesivas (acantolíticas) *(recuadro).* **C.** También son frecuentes las ampollas ulceradas en la mucosa oral, como se ve aquí en el labio.

- El *pénfigo paraneoplásico* se produce asociado a varios tumores malignos, sobre todo el linfoma no hodgkiniano.

Patogenia. Todas las formas de pénfigo son enfermedades autoinmunitarias causadas por autoanticuerpos IgG contra las desmogleínas que rompen las uniones intercelulares y dan lugar a la formación de ampollas. Mediante inmunofluorescencia directa, las lesiones muestran un patrón reticular característico de depósitos intercelulares de IgG. La IgG se observa habitualmente a todos los niveles del epitelio en el pénfigo vulgar, pero tiende a ser más superficial en el pénfigo foliáceo (v. fig. 25-31). Parece que la distribución de las desmogleínas 1 y 3 en la epidermis y la presencia de autoanticuerpos frente a una o ambas proteínas explican la localización de las ampollas (v. fig. 25-28). Los anticuerpos causan estas lesiones de forma primaria al romper la función adherente intercelular de los desmosomas; también pueden actuar de manera indirecta activando las proteasas intercelulares. El pénfigo paraneoplásico surge más a menudo en el marco de neoplasias linfocíticas y se debe también a autoanticuerpos que reconocen la desmogleínas u otras proteínas implicadas en la adhesión intercelular.

MORFOLOGÍA

El denominador común de todas las formas de pénfigo es la **acantólisis,** la disolución o lisis de los puentes intercelulares que conectan las células epiteliales escamosas. Las células acantolíticas se separan las unas de las otras, pierden su forma poliédrica y se hacen redondeadas. En el pénfigo vulgar y en el pénfigo vegetante, la acantólisis afecta selectivamente a las células situadas inmediatamente por encima de la capa de células basales. En la variante vegetante hay también una hiperplasia epidérmica por encima. En el pénfigo vulgar es característica una **ampolla acantolítica** inmediatamente **suprabasal** (fig. 25-29*B*). La única capa de células basales intactas que forma la base de la ampolla se ha comparado con una fila de lápidas. En el pénfigo foliáceo, las ampollas se forman por mecanismos similares, pero, al contrario que en el pénfigo vulgar, se encuentran en la epidermis superficial a nivel del estrato granuloso (fig. 25-30*B*). Una

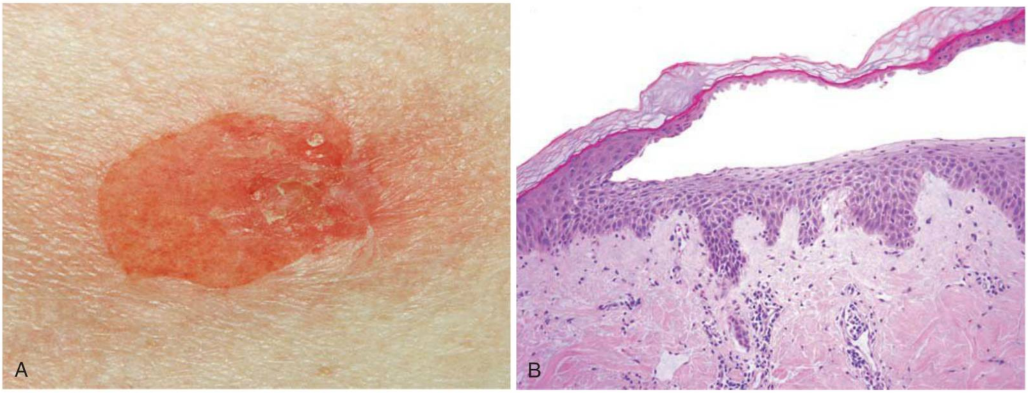


Figura 25-30 Pénfigo foliáceo. **A.** Las ampollas superficiales delicadas (subcorneales) son mucho menos erosivas que las que se ven en el pénfigo vulgar. **B.** Se observa la separación subcorneal del epitelio.

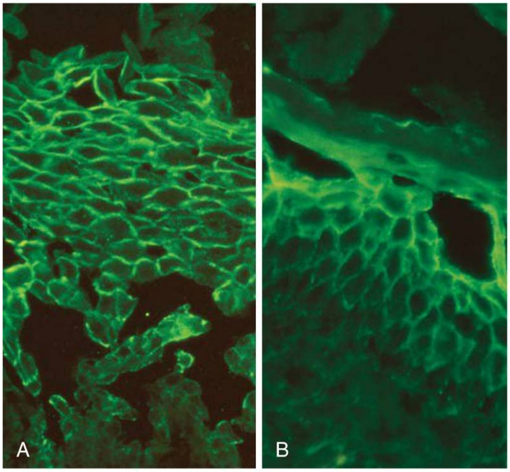


Figura 25-31 Tinción con inmunofluorescencia directa de las inmunoglobulinas en la epidermis afectada por el pénfigo. **A.** En el pénfigo vulgar hay un depósito de inmunoglobulinas a lo largo de las membranas plasmáticas de los queratinocitos en un patrón reticular en forma de red de pesca acompañado de una pérdida suprabasal de las adhesiones intercelulares (acantólisis). **B.** En el pénfigo foliáceo, los depósitos de inmunoglobulinas y la acantólisis son más superficiales.

infiltración superficial dérmica variable por linfocitos, macrófagos y eosinófilos acompaña a cada tipo de pénfigo.

La piedra angular del tratamiento en todas las formas de pénfigo son los fármacos inmunodepresores, que reducen los títulos de anticuerpos patógenos.

Penfigoide ampolloso

El penfigoide ampolloso, que suele afectar a sujetos mayores, muestra una amplia variedad de presentaciones clínicas. Los lugares de afectación son las caras internas de los muslos, las superficies flexoras de los antebrazos, las axilas, las ingles y la región inferior del abdomen. Hay lesiones orales en el 10 al 15% de los sujetos afectados, habitualmente después de las lesiones cutáneas. Algunos pacientes pueden presentar placas urticariales asociadas a un prurito intenso.

Patogenia. El penfigoide ampolloso se debe a autoanticuerpos que se unen a proteínas que son necesarias para la adherencia de los queratinocitos basales a la membrana basal. La mayoría de los depósitos de anticuerpos se producen en un patrón lineal continuo en la unión dermoepidérmica (v. fig. 25-33*A*), que contiene estructuras especializadas llamadas hemidesmosomas, que unen los queratinocitos basales a la membrana basal subyacente (v. fig. 25-33*B*). Los también conocidos como antígenos del penfigoide ampolloso (BPAG) son componentes de los hemidesmosomas (v. fig. 25-29). Se ha demostrado que la causa de la formación de las ampollas son anticuerpos contra uno de esos componentes llamado BPAG2. Los autoanticuerpos patogénicos también activan el complemento, lo que conduce al reclutamiento de neutrófilos y eosinófilos, la inflamación y la rotura de las uniones epidérmicas.

MORFOLOGÍA

Las lesiones son ampollas tensas llenas de un líquido transparente que afectan a una piel eritematosa o de aspecto normal (fig. 25-32*A*). Las ampollas suelen medir menos de 2 cm de diámetro, pero, en ocasiones, pueden alcanzar los 4 a 8 cm. No se rompen fácilmente, al contrario que las ampollas que se ven en el pénfigo, y curan sin cicatriz, a no ser que se infecten de forma secundaria. La separación del penfigoide ampolloso del pénfigo se basa en la identificación de ampollas **subepidérmicas no acantolíticas.** Las lesiones tempranas muestran un infiltrado perivascular superficial y a veces profundo de linfocitos y un número variable de eosinófilos, neutrófilos ocasionales, edema dérmico superficial y una vacuolización asociada de la capa de células basales (fig. 25-32*B*). Los eosinófilos, que muestran desgranulación, se localizan típicamente por debajo de la capa de células basales epidérmicas. La capa de células basales vacuolada se desprende finalmente, dejando un espacio para que se forme la ampolla llena de líquido.

Dermatitis herpetiforme

La dermatitis herpetiforme es un trastorno infrecuente caracterizado por urticaria y vesículas agrupadas. La enfermedad afecta predominantemente a los hombres, sobre



Figura 25-32 Penfigoide ampolloso. **A.** Las lesiones son ampollas subepidérmicas tensas que habitualmente no se rompen, ya que el techo está formado por todo el espesor epidérmico. Las úlceras se forman cuando las ampollas se rompen. **B.** Ampolla subbasilar intacta asociada a eosinófilos, linfocitos y neutrófilos ocasionales.

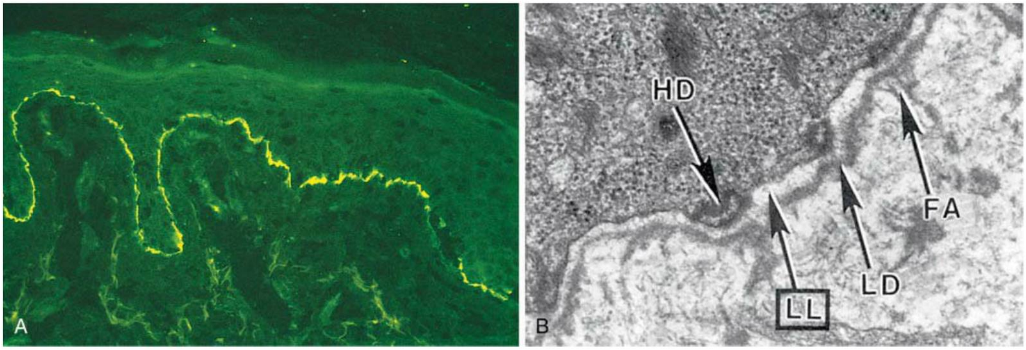


Figura 25-33 **A.** Depósito lineal de complemento a lo largo de la unión dermoepidérmica en el penfigoide ampolloso. **B.** Microfotografía electrónica que muestra las características ultraestructurales de la unión dermoepidérmica. El antígeno del penfigoide ampolloso (BPAG) se localiza en la porción basal de los queratinocitos basales asociado a los hemidesmosomas (HD), que unen la epidermis a la lámina lúcida (LL) de la membrana basal. FA, fibrillas de anclaje; LD, lámina densa. (V. también la figura 25-31.)

todo a los que están en la tercera y cuarta décadas de la vida. En algunos casos se produce asociada a la enfermedad celíaca intestinal y responde a una dieta sin gluten (v. capítulo 17). Las placas y las vesículas son sumamente pruriginosas.

Patogenia. La asociación de la dermatitis herpetiforme a la enfermedad celíaca proporciona una pista sobre su patogenia. Los sujetos con predisposición génica producen anticuerpos IgA frente al gluten de la dieta (derivado de la proteína del trigo *gliadina*). Los anticuerpos reaccionan de forma cruzada con la reticulina, un componente de las fibrillas de anclaje que fijan la membrana basal epidérmica a la dermis superficial. La lesión e inflamación resultantes producen una ampolla subepidérmica. En algunas personas con dermatitis herpetiforme y enteropatía sensible al gluten, ambos trastornos responden a una dieta sin gluten.

MORFOLOGÍA

Las lesiones son bilaterales, simétricas y agrupadas, y afectan de forma preferente a las superficies extensoras, los codos, las rodillas, la parte superior de la espalda y las nalgas (v. fig. 25-34*C*). La fibrina y los neutrófilos se acumulan de manera selectiva en las **puntas de las papilas dérmicas,** formando pequeños microabscesos (fig. 25-34*A*). Las células basales que se sitúan por encima de estos microabscesos muestran una vacuolización y una separación dermoepidérmica focal y, finalmente, se unen para formar una verdadera **ampolla subepidérmica.** Mediante inmunofluorescencia directa, la dermatitis herpetiforme muestra **depósitos granulares de IgA** discontinuos, que se localizan selectivamente en las puntas de las papilas dérmicas (fig. 25-34*B*).

Trastornos ampollosos no inflamatorios

Epidermólisis ampollosa y porfiria

Algunos trastornos caracterizados por vesículas y ampollas están mediados por defectos heredados o, en algunos casos, adquiridos que afectan a las proteínas estructurales que mantienen la organización normal de la piel. Dos de tales trastornos son la epidermólisis ampollosa y la porfiria.

Epidermólisis ampollosa. La epidermólisis ampollosa es un término colectivo para un grupo de trastornos causados por defectos hereditarios en las proteínas estructurales que aportan estabilidad mecánica a la piel. La característica común es una tendencia a formar ampollas en las zonas de presión, roce o traumatismo en el momento del nacimiento o poco después. Los cambios histológicos en todas las formas son tan sutiles que puede ser necesaria la microscopia electrónica para diferenciar entre los diversos tipos.

- En el *tipo simple,* los defectos de la capa celular basal de la epidermis casi siempre se deben a mutaciones en los genes que codifican la queratina 14 o la queratina 5. Estas dos proteínas se emparejan normalmente entre sí para formar una fibra de queratina funcional, lo que explica el fenotipo similar debido a las mutaciones en cualquiera de los genes. Las proteínas mutadas tienen una actividad negativa dominante y, como resultado del trastorno, muestran un modo autosómico dominante de herencia. Este es el tipo más frecuente de epidermólisis ampollosa y supone el 75 al 85% de los casos.
- En el *tipo de la unión,* las ampollas aparecen en piel con un aspecto histológico por lo demás normal, precisamente a nivel de la lámina lúcida (figs. 25-35; v. fig. 25-28). La mayoría de los casos se deben a defectos autosómicos recesivos en una de las subunidades de la laminina, una proteína de múltiples componentes localizada en la lámina lúcida que se une a los hemidesmosomas y a los filamentos de anclaje. Algunos de los restantes casos se deben a mutaciones en BPAG2, la misma proteína que es diana de los autoanticuerpos en el penfigoide ampolloso.
- En los *tipos distróficos* cicatriciales, las ampollas se forman por debajo de la lámina densa asociadas a fibrillas de anclaje rudimentarias o defectuosas. La epidermólisis ampollosa distrófica se debe, habitualmente, a mutaciones en el gen *COL7A1,* que codifica el colágeno de tipo VII (v. capítulo 3), un componente importante de las fibrillas de anclaje de la membrana basal. Dependiendo de la mutación, el trastorno puede seguir un modo de herencia autosómico dominante o autosómico recesivo.
- También se han determinado *tipos mixtos,* caracterizados por defectos a varios niveles.

Porfiria. La *porfiria* se refiere a un grupo de trastornos infrecuentes innatos o adquiridos del metabolismo de la

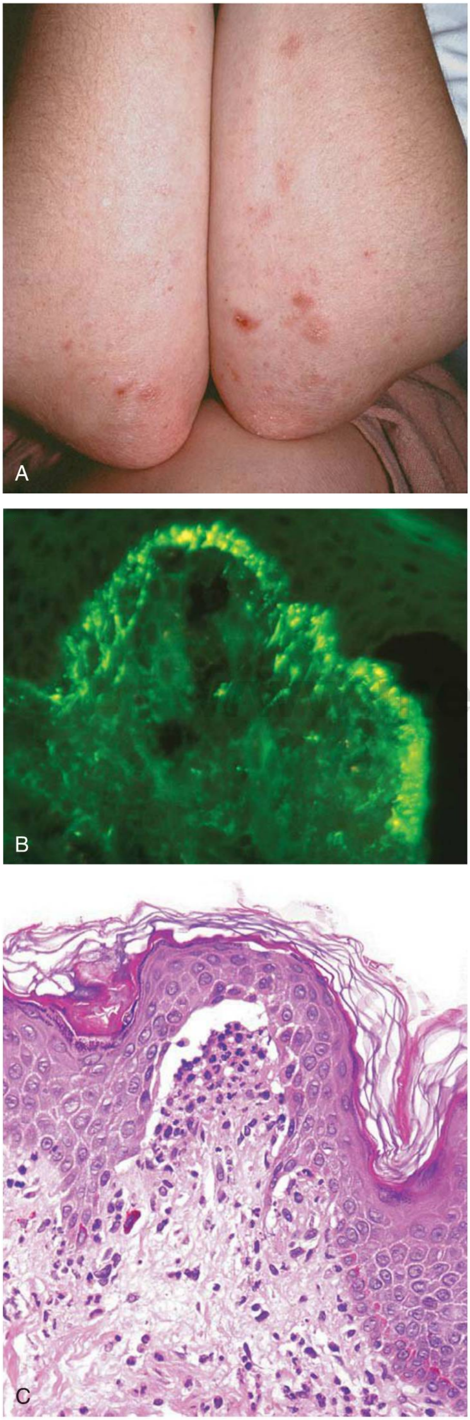


Figura 25-34 Dermatitis herpetiforme. **A.** Las lesiones consisten en ampollas eritematosas intactas y erosionadas (habitualmente arañadas) que se agrupan a menudo (aquí se ven en los codos y en los brazos). **B.** Es característico el depósito selectivo de autoanticuerpo IgA en las puntas de las papilas dérmicas. **C.** Las ampollas se asocian a la acumulación de neutrófilos (microabscesos) en las puntas de las papilas dérmicas. (**B,** por cortesía del Dr. Victor G. Prieto, Houston, Texas.)

porfirina. Las porfirinas son pigmentos que están presentes normalmente en la hemoglobina, la mioglobina y los citocromos. La clasificación de las porfirias se basa en características clínicas y bioquímicas. Los cinco tipos principales son: 1) porfiria eritropoyética congénita; 2) protoporfiria eritrohepática; 3) porfiria aguda intermitente; 4) porfiria cutánea *tarda,* y 5) porfiria mixta. Las manifestaciones cutáneas consisten en urticaria y vesículas asociadas a cicatrices que se exacerban con la exposición a la luz solar. Las vesículas son de localización subepidérmica, y la dermis adyacente contiene vasos con paredes engrosadas por depósitos cristalinos de proteínas séricas, incluidas inmunoglobulinas (fig. 25-36). Se desconoce la patogenia de estas alteraciones.

CONCEPTOS CLAVE

Trastornos ampollosos

- Los trastornos ampollosos se clasifican en función del nivel de separación epidérmica.
- Estos trastornos se deben, a menudo, a autoanticuerpos específicos frente a proteínas epiteliales o de la membrana basal que provocan la separación de los queratinocitos (acantólisis).
- El pénfigo se asocia a autoanticuerpos IgG frente a varias desmogleínas intercelulares, lo que provoca ampollas subcorneales (pénfigo foliáceo) o suprabasilares (pénfigo vulgar).
- El penfigoide ampolloso se asocia a autoanticuerpos IgG frente a proteínas de la membrana basal, y produce una ampolla subepidérmica.
- La dermatitis herpetiforme se asocia a autoanticuerpos IgA frente a las fibrillas que unen la membrana basal epidérmica a la dermis y también producen ampollas subepidérmicas.
- Algunos trastornos ampollosos inflamatorios incluyen defectos hereditarios de las proteínas que estabilizan la epidermis (p. ej., epidermólisis ampollosa) y defectos hereditarios en la síntesis de la porfirina (las porfirias) que provocan un daño de la piel inducido por el sol por medio de mecanismos inciertos.

Trastornos de los anejos dérmicos

Acné vulgar

Prácticamente universal en la época media o final de la adolescencia, el acné vulgar afecta a hombres y mujeres, aunque los primeros tienden a sufrir una enfermedad más acentuada. El acné se observa en todas las razas, pero es habitualmente más leve en las personas de origen asiático. Pueden inducirlo o exacerbarlo los fármacos (corticoesteroides, corticotropina, testosterona, gonadotropinas, anticonceptivos, trimetadiona, yoduros y bromuros), exposiciones laborales (aceites de corte, hidrocarbonos clorados y alquitranes) y condiciones que favorecen la oclusión de las glándulas sebáceas, como el exceso de ropa, los cosméticos y los climas tropicales. Algunas



Figura 25-35 Epidermólisis ampollosa. **A.** Epidermólisis ampollosa de la unión que muestra erosiones típicas en los pliegues de las flexuras. **B.** Ampolla subepidérmica a nivel de la lámina lúcida. No hay ninguna inflamación asociada.

familias parecen particularmente proclives al acné, lo que hace pensar en un componente hereditario.

El acné se divide en tipos no inflamatorio e inflamatorio, aunque ambos pueden coexistir. El acné no inflamatorio puede adoptar la forma de comedones abiertos y cerrados.

- Los *comedones abiertos* son pequeñas pápulas foliculares que contienen un tapón central negro de queratina. Este color es el resultado de la oxidación del pigmento melanina (no de suciedad).
- Los *comedones cerrados* son pápulas foliculares sin un tapón central visible. Como el tapón de queratina está atrapado por debajo de la superficie epidérmica, estas lesiones son posibles fuentes de rotura folicular e inflamación.

Patogenia. La patogenia del acné no se conoce del todo y probablemente sea multifactorial. Al menos cuatro factores contribuyen a su desarrollo: 1) queratinización de la porción inferior del infundíbulo folicular y desarrollo de un tapón de queratina que bloquea la salida de sebo a la superficie cutánea; 2) hipertrofia de las glándulas sebáceas durante la pubertad bajo la influencia de los andrógenos; 3) bacterias que sintetizan lipasas *(Propionibacterium acnes)* y colonizan las porciones superior y media del folículo piloso, y que convierten los lípidos del sebo en ácidos grasos proinflamatorios, y 4) inflamación secundaria del folículo afectado. En un principio se destacó la posible influencia de los andrógenos, cuando se observó que los hombres castrados no sufrían en general este trastorno (una compensación cuestionable). La eliminación de *P. acnes* es la razón de administrar antibióticos a los sujetos con acné inflamatoria. El derivado de la vitamina A sintética ácido 13-cis-retinoico (isotretinoína) da lugar a una mejora notable en algunos casos de acné intenso, debido a su fuerte acción antisebácea.

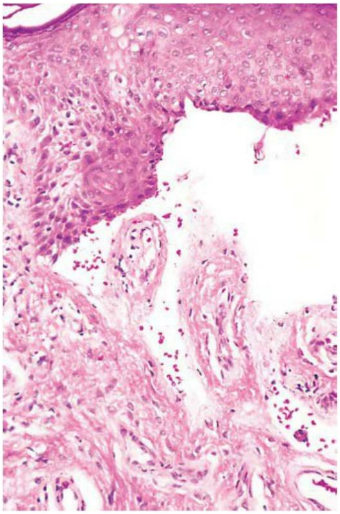


Figura 25-36 Porfiria. Ampolla no inflamatoria en la unión dermoepidérmica; obsérvense las papilas dérmicas, en apariencia rígidas, en la base que contienen vasos superficiales anómalos.

MORFOLOGÍA

El acné inflamatorio se caracteriza por pápulas eritematosas, nódulos y pústulas (fig. 25-37*A*). Las variantes intensas (p. ej., **acné *conglobata***) dan lugar a la formación de trayectos fistulosos y cicatrices dérmicas. Dependiendo del estadio de la enfermedad, pueden aparecer comedones abiertos o cerrados, pápulas, pústulas o nódulos inflamatorios profundos. Los **comedones abiertos** muestran grandes orificios distendidos, mientras que los de los **comedones cerrados** son identificables solo con el microscopio (figs. 25-37*B, C*). Hay infiltrados variables de linfocitos y macrófagos en y alrededor de los folículos afectados, y una inflamación extensa aguda acompaña a la rotura folicular. Los abscesos dérmicos pueden romperse (v. fig. 25-37*B*) y provocar cicatrices.

Rosácea

La rosácea es una enfermedad frecuente de la mediana edad y posterior que afecta hasta al 3% de la población estadounidense; es más frecuente en mujeres. Se reconocen cuatro estadios: 1) episodios de enrojecimiento (prerrosácea); 2) eritema persistente y telangiectasias; 3) pústulas y pápulas, y 4) rinofima: engrosamiento permanente de la piel de la nariz por pápulas eritematosas confluentes y folículos prominentes.

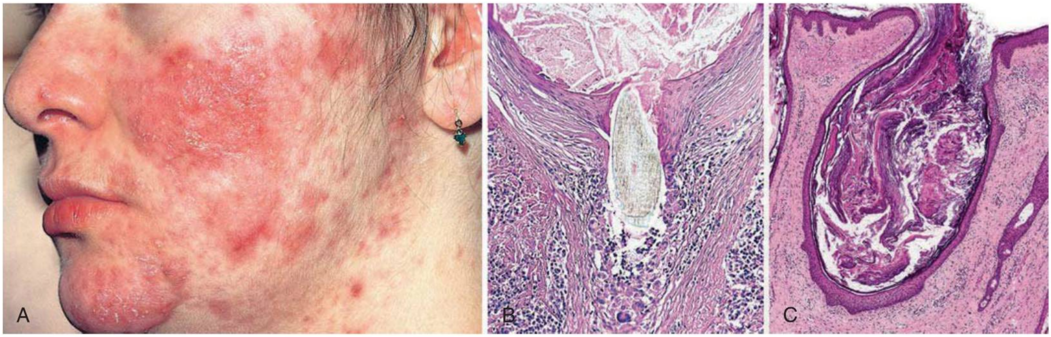


Figura 25-37 Acné. **A.** Acné inflamatorio asociado a pápulas y pústulas eritematosas. **B.** Una vaina pilosa atraviesa el epitelio folicular, lo que desencadena inflamación y fibrosis. **C.** Comedón abierto.

Patogenia. Los sujetos con rosácea tienen concentraciones cutáneas altas del péptido antimicrobiano catelicidina, un mediador importante de la respuesta inmunitaria innata cutánea. *Los péptidos de catelicidina presentes son cualitativamente diferentes de los observados en los sujetos sin rosácea debido al procesamiento alternativo por proteasas como la calicreína 5* (también conocida como enzima tríptica del estrato córneo). La inyección de péptidos de catelicidina procedentes de los pacientes en ratones induce algunos de los cambios cutáneos que se observan en la rosácea, incluidas la inflamación y la dilatación vascular. Además, se ha observado que la activación de los receptores de tipo señuelo 2 (TLR2) aumenta la expresión de calicreína 5 en los queratinocitos, lo que indica que participan factores que estimulan el TLR2. Se han propuesto varios desencadenantes microbianos, pero ninguno se ha demostrado.

MORFOLOGÍA

La rosácea se caracteriza por un infiltrado perifolicular inespecífico compuesto de linfocitos rodeado de un edema dérmico y de telangiectasias. En la fase pustulosa, los neutrófilos pueden colonizar los folículos, y la rotura folicular puede provocar una respuesta dérmica granulomatosa. El desarrollo de la rinofima se asocia a una hipertrofia de glándulas sebáceas y a tapones foliculares compuestos por restos queratósicos.

Paniculitis

Eritema nudoso y eritema indurado

La *paniculitis* es una reacción inflamatoria del tejido adiposo subcutáneo que puede afectar de modo preferente a: 1) los lobulillos de grasa, o 2) el tejido conjuntivo que separa la grasa en lobulillos. La paniculitis afecta, a menudo, a la parte inferior de las piernas. El *eritema nudoso* es la forma más frecuente y tiene habitualmente una presentación subaguda. También merece una breve exposición una segunda forma algo más distintiva, el eritema indurado.

- El *eritema nudoso* se presenta en forma de placas y nódulos eritematosos sumamente dolorosos a la presión y mal definidos, que es más fácil palpar que ver. Su aparición se asocia a menudo a infecciones (infección por estreptococos β-hemolíticos, tuberculosis y, con menor frecuencia, coccidioidomicosis, histoplasmosis y lepra), la administración de fármacos (sulfamidas, anticonceptivos orales), la sarcoidosis, la enfermedad inflamatoria intestinal y ciertas neoplasias malignas, pero muchas veces no se identifica ninguna causa. La fiebre y el malestar pueden acompañar a los signos cutáneos. Se considera causada por una reacción de hipersensibilidad tardía a antígenos microbianos o farmacológicos. En algunos casos se ha implicado a los inmunocomplejos, pero, en muchos, la patogenia sigue siendo misteriosa. En el curso de semanas, las lesiones se aplanan habitualmente y parecen hematomas, sin dejar cicatrices clínicas residuales, mientras que aparecen nuevas lesiones. Habitualmente es necesaria una biopsia de una cuña de tejido profunda para obtener abundante tejido subcutáneo con el fin de establecer el diagnóstico histológico.
- El *eritema indurado* es un tipo infrecuente de paniculitis que afecta, sobre todo, a los adolescentes y las mujeres menopáusicas. Aunque se desconoce la causa, la mayoría de los observadores lo consideran una vasculitis primaria de los vasos profundos que irrigan los lóbulos grasos del tejido subcutáneo; la reducción vascular asociada lleva a una necrosis e inflamación grasa. El eritema indurado se presenta como un nódulo eritematoso y ligeramente doloroso que habitualmente se ulcera. Al principio se consideraba una respuesta de hipersensibilidad a la tuberculosis, pero hoy se produce con más frecuencia sin ninguna enfermedad subyacente asociada.

MORFOLOGÍA

El estudio histopatológico del **eritema nudoso** es característico. En las lesiones tempranas, los tabiques del tejido conjuntivo están ensanchados por el edema, la exudación de fibrina y la infiltración de neutrófilos. Después, la infiltración por linfocitos, histiocitos, células gigantes multinucleadas y eosinófilos ocasionales se asocia a una fibrosis septal. No hay vasculitis. En el **eritema indurado,** por otra parte, el lobulillo graso se afecta por inflamación granulomatosa y zonas de necrosis caseosa. Las lesiones tempranas muestran una vasculitis necrosante que afecta a las arterias y venas de tamaño pequeño y mediano en la dermis profunda y el tejido subcutáneo.

Se han descrito muchos otros tipos de paniculitis, algunos de los cuales merecen un breve comentario.

- La *enfermedad de Weber-Christian (paniculitis nodular febril recidivante)* es una forma infrecuente de paniculitis lobular no vasculítica que se observa en los niños y en los adultos. Se caracteriza por brotes de placas o nódulos eritematosos, predominantemente en las extremidades inferiores, generados por focos profundos de inflamación que contienen agregados de macrófagos espumosos mezclados con linfocitos, neutrófilos y células gigantes.
- La *paniculitis facticia* es una forma de paniculitis secundaria causada por traumatismos realizados por el propio paciente o inyecciones de sustancias extrañas o tóxicas.
- Algunos tipos infrecuentes de *linfomas de linfocitos T* se originan en los lobulillos grasos y producen necrosis grasa e inflamación superpuesta que simulan una paniculitis.
- El *lupus eritematoso* puede, en ocasiones, producir una inflamación en el tejido subcutáneo y una paniculitis asociada.

Infección

La piel sucumbe, con frecuencia, al ataque de los microorganismos, los parásitos y los insectos. Ya hemos expuesto la posible función de las bacterias en la patogenia del acné frecuente, y las dermatosis resultado de los virus son demasiado numerosas para enumerarlas aquí. En los sujetos inmunodeprimidos, las infecciones cutáneas habitualmente triviales pueden poner la vida en peligro. Muchos trastornos, como el herpes simple y el herpes zóster, los exantemas víricos, las infecciones micóticas profundas y las reacciones inmunitarias de la piel provocadas por microorganismos infecciosos, se exponen en el capítulo 8. Aquí tratamos una muestra representativa de infecciones frecuentes que se manifiestan principalmente en la piel.

Verrugas

Las verrugas son trastornos proliferativos escamosos causados por el virus del papiloma humano. Son lesiones frecuentes de los niños y los adolescentes, aunque pueden encontrarse en cualquier edad. La transmisión de la enfermedad se produce, habitualmente, por el contacto directo entre sujetos o la autoinoculación. Las verrugas son generalmente autolimitadas, y regresan espontáneamente en un plazo de 6 meses a 2 años.

Patogenia. Se han identificado más de 150 tipos de virus del papiloma, muchos de ellos capaces de producir verrugas en los seres humanos. Las variantes clínicas de las verrugas se asocian, a menudo, a diferentes subtipos de VPH. Por ejemplo, las verrugas anogenitales se deben, sobre todo, a los VPH de los tipos 6 y 11. El VPH de tipo 16 se ha asociado al carcinoma epidermoide *in situ* de los genitales y a la *papulosis bowenoide* (lesiones genitales en adultos jóvenes con el aspecto histológico del carcinoma *in situ*, pero que habitualmente remiten de forma espontánea; v. también capítulo 21). Las relaciones entre el VPH de los subtipos 5 y 8 y el carcinoma epidermoide, en particular en los sujetos afectados por el trastorno infrecuente de la epidermodisplasia verruciforme, ya se mencionaron antes. Estos pacientes presentan múltiples verrugas planas que contienen genomas del VPH, algunos de los cuales progresan al carcinoma. La tipificación del virus puede lograrse mediante hibridación *in situ* (v. fig. 25-38*D*) o reacción en cadena de la polimerasa.

Recordará que los VPH que se asocian a un mayor riesgo de cáncer producen las proteínas E6 que anulan la función de p53 (v. capítulo 7). Por el contrario, los subtipos 5 y 8 del VPH producen las proteínas E6 variantes que no afectan a p53, lo que probablemente explique por qué estas formas de VPH tienen poco potencial oncógeno. Algunos estudios recientes señalan que las proteínas E6 del VPH de riesgo bajo interfieren en las señales de Notch, de las que se sabe que son necesarias para la maduración normal de los queratinocitos, y este efecto puede contribuir a la hiperplasia epidérmica que caracteriza a las verrugas.

MORFOLOGÍA

La clasificación de las verrugas se basa, en gran medida, en su aspecto y localización. La **verruga vulgar** es el tipo más frecuente de verruga. Las lesiones de la verruga vulgar aparecen en cualquier lugar, pero, sobre todo, en las manos, en particular en las superficies dorsales y en las zonas periungueales, donde aparecen como pápulas grisáceas blanquecinas a marrones, de planas a convexas, de 0,1 a 1 cm, con una superficie rugosa en forma de empedrado (fig. 25-38*A*). La **verruga plana** es frecuente en la cara o en las superficies dorsales de las manos. Las verrugas son pápulas ligeramente elevadas, planas, lisas y marrones, que suelen ser menores que la verruga vulgar. La **verruga plantar** y la **verruga palmar** aparecen en las plantas y las palmas, respectivamente. Las lesiones descamativas y rugosas pueden alcanzar 1 a 2 cm de diámetro, juntarse y confundirse con un callo ordinario. El **condiloma acuminado (verruga venérea)** se produce en el pene, los genitales femeninos, la uretra, la zona perianal y el recto. Las verrugas venéreas aparecen como masas blandas pardas en forma de coliflor, que, en ocasiones, alcanzan muchos centímetros de diámetro.

Las características histológicas comunes a las verrugas son la hiperplasia epidérmica, que es a menudo de carácter ondulante y se denomina **hiperplasia epidérmica verrugosa** o **papilomatosa** (fig. 25-38*B*); y la vacuolización citoplásmica (coilocitosis), que afecta a las capas más superficiales de la epidermis o que produce halos de palidez alrededor de los núcleos infectados. La microscopia electrónica de estas zonas revela numerosos viriones de VPH dentro de los núcleos. Las células infectadas pueden también mostrar gránulos de queratohialina prominentes y aparentemente condensados, y agregados intracitoplásmicos de queratina eosinófilos dentados como resultado de los efectos citopáticos del virus (fig. 25-38*C*). Estas alteraciones celulares no son tan prominentes en los condilomas; por ello, su diagnóstico se basa, sobre todo, en la arquitectura papilar hiperplásica, que contiene zonas en forma de cuña de coilocitosis.

Molusco contagioso

El molusco contagioso es una enfermedad vírica autolimitada frecuente de la piel causada por un poxvirus. El virus tiene una forma característica de ladrillo, tiene un núcleo de ADN en forma de pesa y mide 300 nm de diámetro máximo, y por ello es el poxvirus patógeno más grande de los seres humanos y uno de los más grandes de la naturaleza. La infección se propaga habitualmente mediante contacto directo, en particular entre los niños y los adultos jóvenes.

MORFOLOGÍA

Pueden aparecer múltiples lesiones en la piel y las mucosas, sobre todo en el tronco y la zona anogenital. Las lesiones individuales son pápulas umbilicadas firmes, a menudo pruriginosas, de rosadas

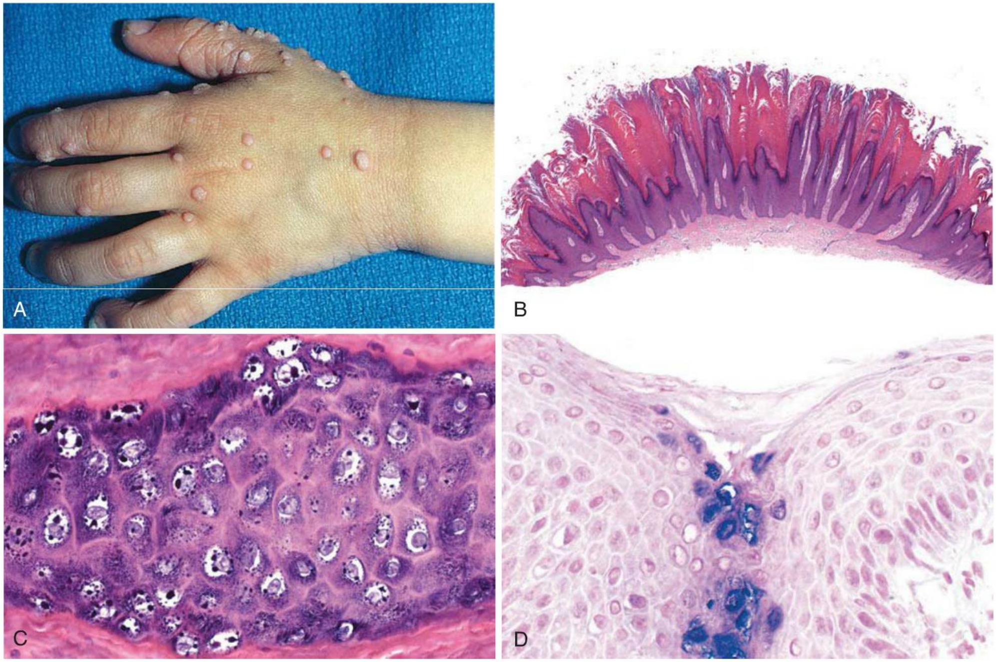


Figura 25-38 Verruga vulgar. **A.** Múltiples pápulas con superficies rugosas en empedrado. Lesiones con aumento bajo **(B)** y alto **(C)** que muestran una hiperplasia epidérmica papilomatosa y alteraciones citopáticas, incluidos la palidez nuclear y los gránulos de queratohialina prominentes. **D.** Hibridación *in situ* que muestra ADN del VPH dentro de las células epidérmicas.

a color piel, generalmente con un diámetro de 0,2 a 0,4 cm. En pocos casos se producen formas «gigantes» que miden hasta 2 cm de diámetro. La umbilicación central puede segregar un material parecido a la cuajada. La extensión de este material sobre un portaobjetos y su tinción con Giemsa muestran, a menudo, cuerpos del molusco diagnósticos.

En el estudio microscópico, las lesiones muestran una hiperplasia epidérmica verrugosa en forma de copa. La estructura específica diagnóstica es el **cuerpo del molusco,** que aparece como una inclusión citoplásmica homogénea elipsoide grande (de hasta 35 μm) en las células del estrato granuloso y del estrato córneo (fig. 25-39). En la tinción con hematoxilina y eosina, estas inclusiones son eosinófilas en el estrato granuloso de color azulado púrpura y adquieren un tono azul pálido en el estrato córneo rojo. Hay numerosos viriones dentro de los cuerpos del molusco.

Impétigo

El impétigo es una infección bacteriana superficial frecuente. Es muy contagioso y se observa, con frecuencia, en niños por lo demás sanos, así como ocasionalmente en adultos enfermos. La infección afecta habitualmente a la piel expuesta, en particular la de la cara y las manos. Hay dos formas, que reciben el nombre clásico de *impétigo contagioso* e *impétigo ampolloso;* difieren entre sí simplemente por el tamaño de las pústulas. En la

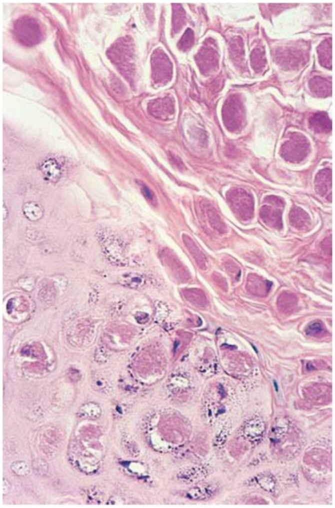


Figura 25-39 Molusco contagioso. Foco de hiperplasia epidérmica verrugosa que contiene numerosas células con inclusiones citoplásmicas elipsoides (cuerpos de molusco) dentro del estrato granuloso y del estrato córneo.

última década se ha observado un cambio notable en su etiología. Aunque antes el impétigo contagioso se debía casi exclusivamente a estreptococos β-hemolíticos del grupo A y el impétigo ampolloso a *Staphylococcus aureus,* actualmente ambos se deben habitualmente a *Staphylococcus aureus.*

Patogenia. Las especies bacterianas en la epidermis inducen una respuesta inmunitaria innata que causa una lesión epidérmica, que conduce a un exudado seroso local y a la formación de una costra de escamas. La patogenia de la formación de la ampolla en el impétigo se relaciona con la producción bacteriana de una toxina que escinde de forma específica la desmogleína 1, la proteína responsable de la adhesión intercelular dentro de las capas epidérmicas superiores. Recuerde que en el pénfigo foliáceo, que tiene un plano similar de formación de la ampolla, la desmogleína 1 no se ve afectada por una toxina, sino por un autoanticuerpo (v. fig. 25-28). Como casi no hay afectación de la dermis, una vez eliminada la bacteria, las lesiones se curan sin cicatriz.

MORFOLOGÍA

El impétigo se presenta como una mácula eritematosa, pero pueden superponerse con rapidez múltiples pústulas pequeñas. A medida que las pústulas se rompen se forman erosiones superficiales cubiertas de suero seco, lo que da el aspecto de **costras de color miel.** Si no se quita la costra, se forman nuevas lesiones alrededor de la periferia y puede surgir un daño epidérmico extenso. En los niños se produce principalmente una forma ampollosa de impétigo.

La característica microscópica principal del impétigo es una **acumulación de neutrófilos por debajo del estrato córneo,** que, a menudo, produce una pústula subcorneal que contiene proteínas séricas y células inflamatorias. Las tinciones especiales revelan la presencia de bacterias en estos focos. A estos hallazgos les acompañan alteraciones epidérmicas reactivas inespecíficas y una inflamación dérmica superficial. La rotura de las pústulas libera suero, neutrófilos y restos celulares, que se acumulan y se secan hasta formar la costra característica.

Infecciones micóticas superficiales

A diferencia de las infecciones micóticas profundas de la piel, donde se afectan, sobre todo, la dermis o el tejido subcutáneo, las infecciones micóticas superficiales de la piel se limitan al estrato córneo y se deben, sobre todo, a dermatofitos. Estos microorganismos crecen en el suelo y en los animales, y producen diversas lesiones con distribuciones características, como sigue:

- La *tiña de la cabeza* se produce habitualmente en los niños y solo en escasas ocasiones se observa en lactantes y adultos. Es una dermatofitosis del cuero cabelludo caracterizada por placas asintomáticas de piel, a menudo sin pelo, asociadas a un eritema leve, costras y descamación.
- La *tiña de la barba* es una infección por dermatofitos de la zona de la barba que afecta a hombres adultos; es un trastorno relativamente infrecuente.
- La *tiña del cuerpo,* por otra parte, es una infección micótica superficial frecuente de la superficie del cuerpo que afecta a personas de todas las edades, pero particularmente a los niños. Los factores predisponentes son el calor y la humedad excesiva, la exposición a animales infectados y la dermatofitosis crónica de los pies o las uñas. El tipo más frecuente es una placa ligeramente eritematosa redonda y en expansión con un borde descamativo elevado (fig. 25-40*A*).
- La *tiña crural* se produce, sobre todo, en la zona inguinal de los hombres obesos durante la estación cálida. El calor, la fricción y la maceración predisponen a su desarrollo. La infección aparece primero habitualmente en la cara interna y superior de los muslos en forma de placas húmedas y rojas con bordes descamativos elevados.
- La *tiña del pie (pie de atleta)* afecta del 30 al 40% de la población en algún momento de su vida. Aparecen eritema y descamación difusos, a menudo localizados al principio en los espacios interdigitales. La mayor parte de la reacción inflamatoria parece, sin embargo, el resultado de una sobreinfección bacteriana y no se relaciona directamente con la dermatofitosis primaria. La propagación (o infección primaria) a las uñas se denomina *onicomicosis.* Esto produce un cambio de color, un engrosamiento y una deformidad de la placa ungueal.
- La *tiña versicolor* se produce habitualmente en la parte superior del tronco y tiene un aspecto muy característico. Las lesiones, causadas por *Malassezia furfur* (una levadura, no un dermatofito), consisten en grupos de máculas de tamaño y color variados, con una descamación periférica fina.

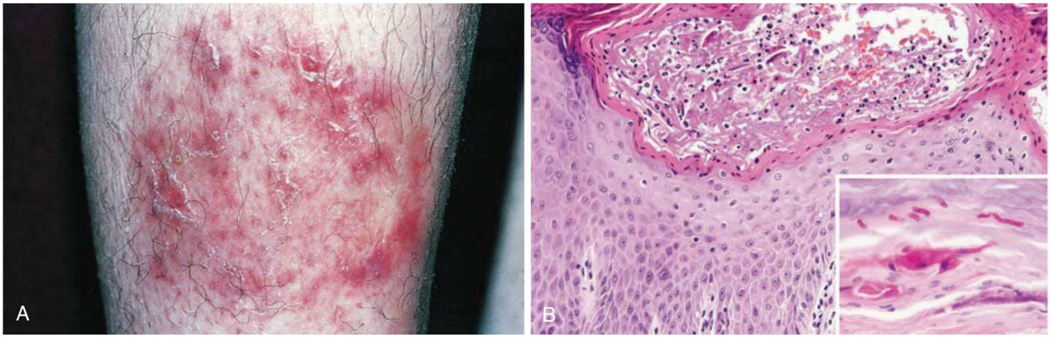


Figura 25-40 Tiña. **A.** Placa característica en una tiña del cuerpo. **B.** El estudio histológico habitual muestra una dermatitis eccematosa leve (espongiótica) y abscesos focales de neutrófilos. Una tinción con ácido peryódico de Schiff *(recuadro)* revela hifas de color rojo intenso dentro del estrato córneo.

MORFOLOGÍA

Las características histológicas de las dermatofitosis son variables, dependiendo de las propiedades del microorganismo, la respuesta del anfitrión y el grado de sobreinfección bacteriana. Puede haber una dermatitis eccematosa leve asociada a neutrófilos intraepidérmicos (fig. 25-40*B*). Debido a las paredes celulares ricas en mucopolisacáridos, los hongos se tiñen de rosa brillante a rojo con la tinción de ácido peryódico-Schiff. Se encuentran en la capa córnea anucleada de la piel, el pelo o las uñas afectadas (v. fig. 25-40*B*, *recuadro*). El cultivo del material raspado de estas zonas permite, habitualmente, identificar las especies causales.

LECTURAS RECOMENDADAS

Melanoma y nevos displásicos

Breslow A: Prognosis in cutaneous melanoma: tumor thickness as a guide to treatment. *Pathol Annu* 15:1, 1980. *[Artículo que describe la importancia del crecimiento vertical del melanoma, que sigue siendo el mejor factor pronóstico de esta enfermedad.]*

Clark WH Jr, Remmer RR, Greene M, et al: Origin of familial malignant melanomas from heritable melanocytic lesions. "The B-K mole syndrome." *Arch Dermatol* 114:732, 1978. *[Artículo clásico que describe los nevos displásicos familiares y su posible relación con el melanoma.]*

Elder DE: Dysplastic nevi: an update. *Histopathology* 56:112, 2010. *[Exposición actualizada de las características histológicas y la patogenia de los nevos displásicos y su relación con el melanoma.]*

Horn S, Figl A, Rachakonda PS, et al: TERT promoter mutations in familial and sporadic melanoma. *Science,* publicado *online* el 24/1/2013.

Huang FW, Hodis E, Xu MJ, et al: Highly recurrent TERT promoter mutations in human melanoma. *Science* publicado *online* el 24/1/2013. *[Dos artículos de referencia que registran mutaciones frecuentes en el promotor del gen que codifica la subunidad catalítica de la telomerasa en el melanoma.]*

Ibrahim N, Haluska FG: Molecular pathogenesis of cutaneous melanocytic neoplasms. *Annu Rev Pathol* 4:551, 2009. *[Las vías génicas importantes en el melanoma indican futuras intervenciones terapéuticas.]*

Mellman I, Coukos G, Dranoff G: Cancer immunotherapy comes of age. *Nature* 480:480, 2012. *[Actualización sobre el interesante progreso realizado en el tratamiento del melanoma con fármacos inmunoterápicos.]*

Ribas A, Flaherty KT: BRAF targeted therapy changes the treatment paradigm in melanoma. *Nat Rev Clin Oncol* 8:426, 2011. *[Repercusión de los inhibidores de la cinasa BRAF mutada en el tratamiento del melanoma.]*

Tumores cutáneos epidérmicos

Epstein EH: Basal cell carcinomas: attack of the hedgehog. *Nat Rev Cancer* 8:743, 2008. *[Se revisan de forma sucinta la epidemiología, la presentación clínica, la patogenia molecular y las nuevas opciones terapéuticas.]*

Hafner C, Hartmann H, Vogt T, et al: High frequency of FGFR3 mutations in adenoid seborrheic keratoses. *J Invest Dermatol* 126:2404, 2006. *[Descripción de las mutaciones activadoras en FGFR3 en las queratosis seborreicas.]*

Ratushny V, Gober MD, Hick R, et al: From keratinocyte to cancer: the pathogenesis and modeling of cutaneous squamous cell carcinoma. *J Clin Invest* 112:464, 2012. *[Exposición de las características clínicas y moleculares de las neoplasias cutáneas y de los abordajes experimentales usados para estudiar esta enfermedad.]*

Mastocitosis y linfoma cutáneo de linfocitos T

George TI, Horny HP: Systemic mastocytosis. *Hematol Oncol Clin North Am* 25:1067, 2011. *[Exposición de las características clínicas, el diagnóstico, la patogenia y el tratamiento de la enfermedad mastocítica sistémica.]*

Wong HK, Mishra A, Hake T, et al: Evolving insights into the pathogenesis and therapy of cutaneous T-cell lymphoma (mycosis fungoides and Sezary syndrome). *Br J Haematol* 155:150, 2011. *[Un resumen de la epidemiología, la estadificación, la evolución natural y la inmunopatogenia del linfoma cutáneo de linfocitos T.]*

Trastornos autoinmunitarios e inflamatorios de la piel

Coenraads PJ: Hand eczema. *N Eng J Med* 367:1829, 2012. *[Una exposición exhaustiva de las causas y el tratamiento de una forma frecuente de eccema.]*

Nestle FO, Kaplan DH, Barker J: Psoriasis. *N Engl J Med* 361:496, 2009. *[Se exponen la patogenia, las características clínicas y las opciones terapéuticas dirigidas.]*

Schaefer P: Urticaria: evaluation and treatment. *Am Fam Physician* 83:1078, 2011. *[Una exposición práctica de la evaluación clínica y el tratamiento de la urticaria.]*

Sharma A, Bialynicki-Birula R, Schwatz RA, et al: Lichen planus: an update and review. *Cutis* 90:17, 2012. *[Revisión de las características anatomopatológicas y clínicas, evolución natural y el tratamiento.]*

Trastornos ampollosos

Bonciani D, Verdelli A, Bonciolini V, et al: Dermatitis herpetiformis: from genetics to the development of skin lesions. *Clin Dev Immunol* 2012, en prensa. *[Descripción de los factores y mecanismos de la enfermedad que subyacen a este trastorno infrecuente.]*

Ujiie H, Shibaki A, Nishie W, et al: What's new in bullous pemphigoid. *J Dermatol* 37:194, 2010. *[Revisión de la patogenia del penfigoide ampolloso.]*

Yokoyama T, Amagai M: Immune dysregulation of pemphigus in humans and mice. *J Dermatol* 37:205, 2010. *[Revisión de los trastornos inmunitarios que pueden subyacer al pénfigo.]*

Trastornos de los anejos cutáneos y del tejido subcutáneo

Knutsen-Larson S, Dawson AL, Dunnick CA, et al: Acne vulgaris: pathogenesis, treatment, and needs assessment. *Dermatol Clin* 30:99, 2012. *[Revisión de la epidemiología, la patogenia y el tratamiento del acné en EE. UU.]*

Nakatsuji T, Gallo RL: Antimicrobial peptides: old molecules with new ideas. *J Invest Dermatol* 132:887, 2012. *[Exposición de la posible función de los péptidos antimicrobianos y la catelicidina en la rosácea, la psoriasis y la dermatitis atópica.]*

Véase *TARGETED THERAPY* (TRATAMIENTO DIRIGIDO), disponible *online* en **www.studentconsult.com**

CAPÍTULO 26

Huesos, articulaciones y tumores de partes blandas

Andrew Horvai

ÍNDICE DEL CAPÍTULO

Queremos agradecer las aportaciones realizadas por el Dr. Andrew Rosenberg a las ediciones previas de este capítulo.

HUESO

Estructura básica y función del hueso

El esqueleto humano adulto está formado por 206 huesos y representa aproximadamente el 12% del peso corporal. Las funciones del hueso son soporte mecánico, transmisión de las fuerzas generadas por los músculos, protección de las vísceras, homeostasia mineral y provisión de un espacio para la producción de células sanguíneas. Los componentes del hueso son la matriz extracelular y las células especializadas responsables de la producción y del mantenimiento de la matriz.

Matriz

La matriz ósea es el componente extracelular del hueso. Está formada por un componente orgánico denominado osteoide (35%) y por un componente mineral (65%). El osteoide está formado, predominantemente, por colágeno de tipo I, con menores cantidades de glucosaminoglucanos y otras proteínas, que se clasifican en la tabla 26-1 según su función. De estas proteínas, solo la osteopontina (también denominada osteocalcina) es exclusiva del hueso. La producen los osteoblastos y participa en la formación y en la mineralización del hueso, y en la homeostasia del calcio. Puede cuantificarse en el suero, y es un marcador específico y sensible de la actividad osteoblástica. Varias citocinas y factores de crecimiento regulan también la proliferación, la maduración y el metabolismo de las células óseas, desempeñando así un papel crucial en la conversión de las señales mecánicas y metabólicas en actividad celular local y, finalmente, en la adaptación del hueso.

La característica singular de la matriz ósea, su dureza, proviene de una molécula inorgánica, la hidroxiapatita [$Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$], que actúa también como depósito del 99% del calcio y del 85% del fósforo del organismo. La matriz ósea se sintetiza en una de dos formas histológicas, reticular o laminar (fig. 26-1). El hueso reticular se produce rápidamente, como sucede durante el desarrollo fetal o la reparación de una fractura, pero la disposición aleatoria de las fibras de colágeno proporciona menos integridad estructural que las fibras de colágeno paralelas en el hueso laminar producido lentamente. En un adulto, la presencia de hueso reticular siempre es anómala, pero no es específica de ninguna enfermedad ósea, porque puede estar presente en distintos trastornos (v. más adelante). Un corte transversal de un hueso largo típico muestra una cortical externa densa y una cavidad medular central formada por trabéculas óseas separadas por médula ósea.

Tabla 26-1 Proteínas de la matriz ósea

Proteínas derivadas del osteoblasto
Colágeno de tipo I
Proteínas de unión al calcio
Osteonectina, sialoproteína ósea
Proteínas de adhesión celular
Osteopontina, fibronectina, trombospondina
Citocinas
IL-1, IL-6, RANKL
Enzimas
Colagenasa, fosfatasa alcalina
Factores de crecimiento
IGF-1, TGF-β, PDGF
Proteínas implicadas en la mineralización
Osteocalcina
Proteínas concentradas procedentes del suero
Albúmina
β_2-microglobulina

IGF, factor de crecimiento insulínico; IL, interleucina; PDGF, factor de crecimiento derivado de plaquetas; RANKL, ligando del receptor activador del factor κB nuclear; TGF, factor de crecimiento transformador.

Células

El componente celular del hueso maduro consiste en osteoblastos y osteocitos, que sintetizan hueso, y osteoclastos, que resorben hueso.

- Los **osteoblastos,** localizados en la superficie de la matriz, sintetizan, transportan y ensamblan la matriz, y regulan su mineralización (fig. 26-2*A*). La síntesis de la matriz está regulada firmemente por mediadores locales y hormonales, que se describen en detalle más adelante. Con el tiempo, los osteoblastos pueden volverse inactivos, lo que se manifiesta por una disminución de su citoplasma. Algunas

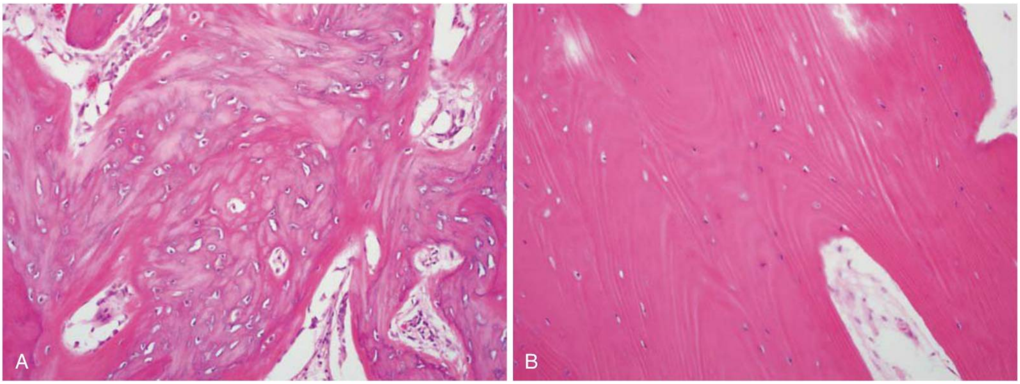


Figura 26-1 El hueso reticular **(A)** contiene más células y está menos organizado que el hueso laminar **(B).**

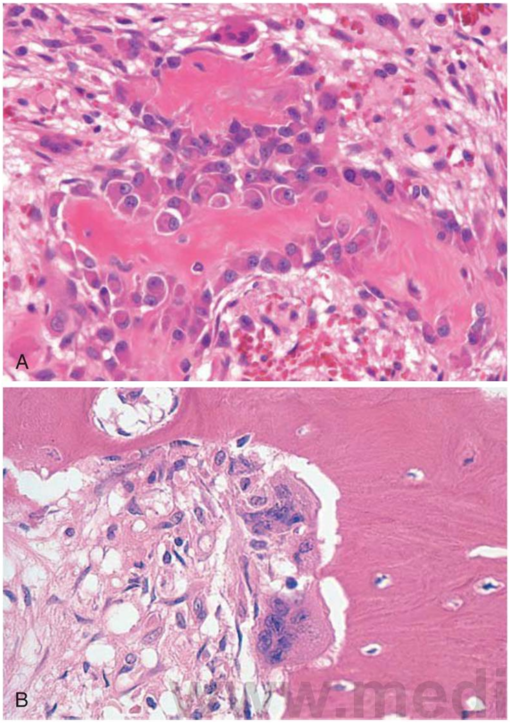


Figura 26-2 A. Osteoblastos activos sintetizando matriz ósea. Las células fusiformes circundantes representan células osteoprogenitoras. **B.** Dos osteoclastos resorbiendo hueso.

células inactivas permanecen en la superficie de las trabéculas. Si no, pueden quedar incrustadas en el interior de la matriz (osteocitos).

- Los **osteocitos** están interconectados por una red compleja de prolongaciones citoplásmicas dendríticas mediante túneles denominados canalículos. Los osteocitos ayudan a regular las concentraciones de calcio y de fósforo en el microambiente, y detectan las fuerzas mecánicas y las convierten en actividad biológica –un proceso denominado mecanotransducción–.
- Los **osteoclastos** son macrófagos multinucleados especializados derivados de los monocitos circulantes y son los responsables de la resorción ósea (fig. 26-2*B*). Los osteoclastos están conectados a la matriz ósea mediante las integrinas de la superficie celular y crean una fosa extracelular sellada (cavidad de resorción). La secreción de proteasas ácidas y neutras (predominantemente metaloproteinasas de la matriz [MMP]) en el interior de la cavidad provoca la disolución de los componentes orgánico e inorgánico del hueso.

Formación

Durante la embriogenia, la mayoría de los huesos se forman a partir de un molde de cartílago mediante un proceso de osificación endocondral. El molde de cartílago *(primordio)* lo sintetizan las células precursoras mesenquimatosas. A las 8 semanas de gestación, aproximadamente, una presunta célula mononuclear denominada condroclasto elimina la porción central del molde, creando la cavidad medular. Al mismo tiempo, en la zona central del hueso *(diáfisis),* los osteoblastos empiezan a depositar la cortical bajo el periostio emergente. El *centro de osificación primario* resultante permite el crecimiento radial del hueso. En cada extremo longitudinal *(epífisis),* la osificación endocondral avanza de manera centrífuga *(centro de osificación secundario).* Finalmente, una lámina del primordio de cartílago queda atrapada entre dos centros de osificación expansivos, formando la *fisis* o *cartílago de crecimiento* (fig. 26-3). Los condrocitos en el interior del cartílago de crecimiento presentan proliferación, hipertrofia y apoptosis de manera secuencial. En la región de apoptosis, la matriz se mineraliza y es invadida por capilares que proporcionan los nutrientes para que los osteoblastos se activen y sinteticen osteoide. Aunque la matriz de cartílago calcificada se resorbe, persisten puntales residuales y actúan como una plantilla para que se deposite hueso sobre sus superficies. Estas estructuras se denominan *esponjosa primaria* y son las primeras trabéculas óseas (v. fig. 26-3). Este proceso hace que se deposite hueso nuevo progresivamente en el fondo del cartílago de crecimiento y, como consecuencia, se produce un crecimiento óseo longitudinal.

Por el contrario, los huesos planos se forman mediante osificación intramembranosa. Los huesos del cráneo, por ejemplo, los forman los osteoblastos directamente a partir de una capa fibrosa de tejido derivada del mesénquima, sin un primordio de cartílago. El aumento de tamaño de los huesos se consigue mediante depósito de hueso nuevo sobre una superficie preexistente, porque solo los osteoblastos forman hueso. Este mecanismo de crecimiento por aposición es clave para la formación y el modelado del hueso.

La formación de hueso está regulada por varios factores locales y sistémicos:

- La adenohipófisis segrega la hormona del crecimiento (GH). Actúa en los condrocitos en reposo para iniciar y mantener la proliferación.

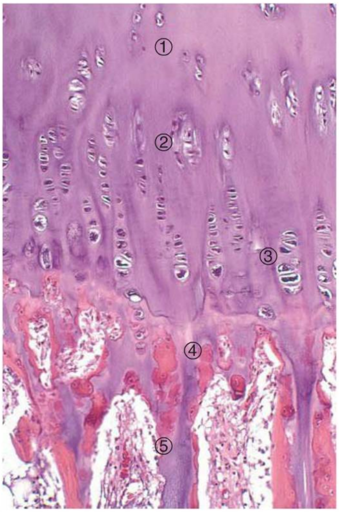


Figura 26-3 Cartílago de crecimiento activo con osificación endocondral en curso. 1. Zona de reserva. 2. Zona de proliferación. 3. Zona de hipertrofia. 4. Zona de mineralización. 5. Esponjosa primaria.

- La glándula tiroidea segrega la hormona tiroidea (T3), y actúa en los condrocitos proliferantes para causar hipertrofia.
- Ihh (del inglés *Indian hedgehog*) es un regulador segregado localmente, sintetizado por los condrocitos prehipertróficos, que coordina la proliferación y la diferenciación de los condrocitos, y la proliferación de los osteoblastos.
- La proteína relacionada con la hormona paratiroidea (PTHrP) es un factor local expresado por las células estromales pericondrales y los condrocitos proliferantes iniciales, que activa el receptor de PTH y mantiene la proliferación de los condrocitos.
- Wnt es una familia de factores segregados, expresados a una concentración máxima en la zona proliferante, que se unen a los receptores Frizzled y LRP5/6 para activar la señalización de β-catenina. Pueden estimular tanto la proliferación como la maduración de los condrocitos.
- SOX9 es un factor de transcripción, expresado por los condrocitos proliferantes, pero no por los hipertróficos, esencial para la diferenciación de las células precursoras en condrocitos.
- RUNX2 es un factor de transcripción implicado en la diferenciación de los condrocitos y de los osteoblastos. Lo expresan los condrocitos hipertróficos iniciales y las células mesenquimatosas inmaduras, y regula la diferenciación final de los condrocitos y de los osteoblastos, respectivamente.
- Las distintas células mesenquimatosas segregan los factores de crecimiento de fibroblastos (FGF). El FGF (principalmente FGF3) actúa sobre los condrocitos hipertróficos para inhibir la proliferación y estimular la diferenciación.
- Las proteínas morfógenas óseas (BMP) pertenecen a la familia TGF-β. Se expresan en distintas etapas del desarrollo del condrocito en el cartílago de crecimiento y tienen diversos efectos en la proliferación y en la hipertrofia de los condrocitos.

Homeostasia y remodelación

El esqueleto adulto parece estático, pero, en realidad, se recambia constantemente mediante un proceso estrictamente regulado denominado remodelación. Cada año se renueva aproximadamente el 10% del esqueleto. Este proceso puede reparar daños microscópicos o cambios de la forma de los huesos en respuesta a las demandas estructurales y mecánicas. La remodelación tiene lugar a nivel microscópico en lo que se denomina la unidad multicelular ósea (o básica; BMU, del inglés *bone multicellular unit*), que está formada por una unidad de actividad osteoblástica y osteoclástica acoplada en la superficie del hueso. En la BMU se produce una secuencia ordenada de adhesión de osteoclastos, resorción, adhesión y proliferación de osteoblastos y, por último, síntesis de la matriz.

Los acontecimientos que ocurren en la unidad multicelular ósea están regulados mediante interacciones célula-célula y citocinas. No se conocen por completo los mecanismos de regulación, pero se han identificado varias vías de señalización de especial importancia (fig. 26-4). En una de estas vías intervienen tres factores: 1) receptor transmembrana RANK (receptor activador de NF-κB), expresado en los precursores de los osteoclastos; 2) ligando RANK (RANKL), expresado en los osteoblastos y en las células estromales de la médula ósea, y 3) osteoprotegerina (OPG), un receptor «señuelo» sintetizado por los osteoblastos y por otros tipos de células que puede unirse a RANKL, y de este modo evita su interacción con RANK. Cuando se estimula por RANKL, la señalización RANK activa el factor de transcripción NF-κB, que es

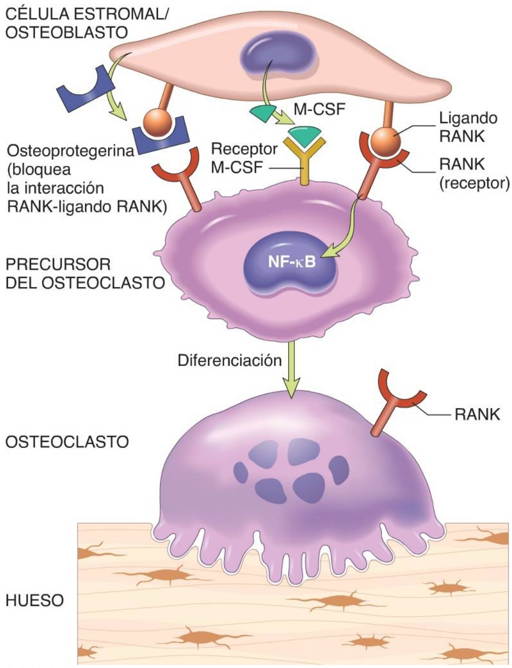


Figura 26-4 Mecanismos moleculares paracrinos que regulan la formación y la función de los osteoclastos. Estos proceden de las mismas células mononucleares que se diferencian en macrófagos. RANKL asociado a membrana de célula estromal/osteoblasto se une a su receptor RANK localizado en la superficie celular de precursores de osteoclastos. Esta interacción con el factor estimulador de colonias de macrófagos (M-CSF) hace que las células precursoras produzcan osteoclastos funcionales. Las células estromales producen también osteoprotegerina (OPG), que actúa como receptor «señuelo» para RANKL, impidiendo su unión al receptor RANK en los precursores de los osteoclastos. Por tanto, la OPG impide la resorción ósea al inhibir la diferenciación de los osteoclastos.

fundamental para la generación y la supervivencia de los osteoclastos. Otra vía importante implica al factor estimulante de colonias de monocitos (M-CSF) producido por los osteoblastos. La activación del receptor M-CSF presente en los precursores de los osteoclastos estimula una cascada tirosina cinasa que también es esencial para la generación de osteoclastos. También es importante la vía WNT/β-catenina. Las proteínas WNT producidas por células osteoprogenitoras se unen a los receptores LRP5 y LRP6 en los osteoblastos y, de este modo, activan la β-catenina y la producción de osteoprotegerina (fig. 26-5). Por el contrario, la esclerostina, producida por los osteocitos, inhibe la vía WNT/β-catenina. La importancia de estas vías queda demostrada por las infrecuentes, pero instructivas, mutaciones de línea germinal en los genes *OPG, RANK, RANKL* y *LRP5,* que producen desajustes graves en el metabolismo óseo (descritos más adelante).

El equilibrio entre formación y resorción ósea está regulado por las señales que conectan con las vías de señalización RANK y WNT. Por ejemplo, dado que la OPG y RANKL se oponen entre sí, la resorción ósea o la formación ósea pueden verse favorecidas por una oscilación del cociente RANK/OPG. Los factores sistémicos que influyen en este equilibrio son hormonas (hormona paratiroidea, estrógenos, testostero-

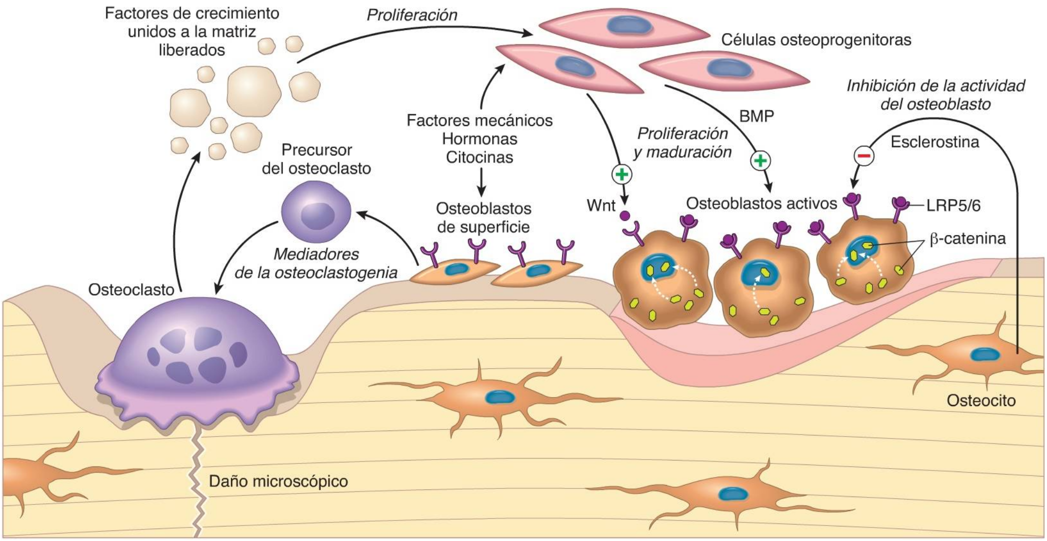


Figura 26-5 Células óseas y sus actividades interrelacionadas. Las hormonas, las citocinas, los factores de crecimiento y las moléculas de transducción de la señal son esenciales en su formación y maduración, y permiten la comunicación entre osteoblastos y osteoclastos. La resorción y la formación ósea son procesos de remodelación acoplados regulados por factores sistémicos y citocinas locales, algunas depositadas en la matriz ósea. BMP, proteína morfógena ósea; LRP5/6, proteínas 5 y 6 relacionadas con el receptor LDL.

na y glucocorticoides), vitamina D, citocinas inflamatorias (p. ej., IL-1) y factores de crecimiento (p. ej., factores morfógenos óseos). Cada uno de estos actúa presumiblemente alterando los niveles de señalización RANK/NF-κB y WNT/β-catenina en los osteoblastos. Los mecanismos son complejos, pero la hormona paratiroidea, la IL-1 y los glucocorticoides estimulan la diferenciación de los osteoclastos y el recambio óseo. Por el contrario, las proteínas morfógenas óseas y las hormonas sexuales bloquean, por lo general, la diferenciación o la actividad de los osteoclastos, favoreciendo la expresión de OPG.

Otro nivel de regulación es la interacción paracrina entre los osteoblastos y los osteoclastos. La degradación de la matriz por los osteoclastos libera y activa proteínas de la matriz, factores de crecimiento, citocinas y enzimas (p. ej., colagenasa), algunos de los cuales estimulan los osteoblastos. De este modo, al descomponerse el hueso en sus unidades elementales, se liberan sustancias en el microambiente que inician su renovación (v. fig. 26-5).

La masa ósea máxima se logra al principio de la etapa adulta después de acabar el crecimiento óseo. Este punto de referencia está determinado por distintos factores, como los polimorfismos en los receptores de la vitamina D y LRP5/6, la nutrición, la actividad física, la edad y el estado hormonal. Sin embargo, a partir de la cuarta década de la vida, la resorción supera a la formación y provoca una disminución continua de la masa ósea.

Trastornos del desarrollo del hueso y del cartílago

Las anomalías del desarrollo del esqueleto están causadas, con frecuencia, por mutaciones hereditarias, y se manifiestan inicialmente durante las primeras etapas de la formación ósea. Por el contrario, las enfermedades adquiridas se detectan habitualmente en la edad adulta. La complejidad del crecimiento, del desarrollo, del mantenimiento y de las relaciones del esqueleto con otros sistemas de órganos hace que este sea muy vulnerable a las influencias adversas. La variedad de trastornos del desarrollo del esqueleto es amplia y no existe un sistema de clasificación unificado. En este capítulo clasificamos las enfermedades más importantes según su patogenia.

Las anomalías del desarrollo pueden estar causadas por problemas localizados en la migración y en la condensación del mesénquima (disostosis) o por una desorganización global del hueso y/o del cartílago (displasia). Las disostosis se limitan, por lo general, a estructuras embriológicas específicas y pueden ser trastornos aislados, o pueden formar parte de síndromes más complejos. Están causadas por defectos en la formación de las condensaciones mesenquimatosas y en su diferenciación en el primordio de cartílago. Las formas más frecuentes son la ausencia total de un hueso o de todo un dedo *(aplasia)*, la presencia de huesos o dedos adicionales *(dedo supernumerario)* y la fusión anómala de huesos (p. ej., *sindactilia, craneosinostosis*). En las disostosis son especialmente frecuentes las alteraciones genéticas que afectan a los factores de transcripción, especialmente las codificadas por los genes *homeobox,* a las citocinas y a los receptores de citocinas. Por el contrario, las displasias están causadas por mutaciones en los genes que regulan el desarrollo o la remodelación de todo el esqueleto. Es importante señalar que, en este contexto, el término displasia implica simplemente un crecimiento anómalo y no una lesión premaligna, como cuando se utiliza en el contexto de las neoplasias (v. capítulo 7).

Se han identificado más de 350 disostosis y displasias óseas, la mayoría muy infrecuentes. La clasificación ha evolucionado de unas descripciones simplemente clínicas y radiográficas a otras que incluyen también los defectos genéticos identificados

Tabla 26-2 Enfermedades del esqueleto con defectos genéticos identificables

Enfermedad	Símbolo del gen	Molécula afectada	Fenotipo clínico
Defectos en los factores de transcripción que producen anomalías de la condensación mesenquimatosa y de la diferenciación celular relacionada			
Braquidactilia de tipos D y E	*HOXD13*	Factor de transcripción	Falanges distales de los primeros dedos anchas y cortas
Displasia campomélica	*SOX9*	Factor de transcripción	Inversión sexual, desarrollo óseo anómalo
Displasia cleidocraneal	*RUNX2*	Factor de transcripción	Clavículas anómalas, huesos wormianos, dientes supernumerarios
Síndrome de Holt-Oram	*TBX5*	Factor de transcripción	Anomalías congénitas, anomalías en las extremidades superiores
Síndrome uña-rótula	*LMX1B*	Factor de transcripción	Uñas hipoplásicas, rótulas hipoplásicas o aplásicas, luxación de la cabeza radial, nefropatía progresiva
Síndrome de Waardenburg de tipos 1 y 3	*PAX3*	Factor de transcripción	Pérdida auditiva, pigmentación alterada, anomalías craneofaciales
Defectos en las hormonas y en las proteínas de transducción de la señal que producen una proliferación o una maduración anómala de osteoblastos, osteoclastos o condrocitos			
Acondroplasia	*FGFR3*	Receptor	Estatura baja, acortamiento rizomélico de las extremidades, protuberancia frontal, deficiencia mesofacial
Hipocondroplasia	*FGFR3*	Receptor	Estatura desproporcionadamente baja, micromelia, macrocefalia relativa
Osteopetrosis, autosómica dominante	*LRP5*	Receptor	Aumento de la densidad ósea, hipoacusia, fragilidad ósea
Osteopetrosis, forma infantil	*RANKL*	Ligando de receptor	Aumento de la densidad ósea
Síndrome osteoporosis-seudoglioma	*LRP5*	Receptor	Pérdida visual congénita o del lactante, fragilidad ósea
Displasia tanatofórica	*FGFR3*	Receptor	Acortamiento y arqueamiento notable de las extremidades, protuberancia frontal, hundimiento del puente nasal
Defectos en las proteínas estructurales extracelulares			
Acondrogenia de tipo 2	*COL2A1*	Colágeno de tipo II	Tronco corto
Displasia metafisaria de tipo Schmid	*COL10A1*	Colágeno de tipo X	Estatura ligeramente baja
Osteogenia imperfecta de tipos 1-4	*COL1A1, COL1A2*	Colágeno de tipo I	Fragilidad ósea
Defectos en las enzimas metabólicas y transportadores			
Osteopetrosis con acidosis tubular renal	*CA2*	Anhidrasa carbónica	Aumento de la densidad ósea, fragilidad, acidosis tubular renal
Osteopetrosis de inicio tardío de tipo 2	*CLCN7*	Canal de cloro	Aumento de la densidad ósea, fragilidad

Modificado de Mundlos S, Olsen BR: Heritable diseases of the skeleton. Part I: Molecular insights into skeletal development—transcription factors and signaling pathways. FASEB J 11:125-132, 1997; Mundlos S, Olsen BR: Heritable diseases of the skeleton. Part II: Molecular insights into skeletal development—matrix components and their homeostasis. FASEB J 11:227-233, 1997; Superti-Furga A, et al.: Molecular-pathogenetic classification of genetic disorders of the skeleton. Am J Med Genet 106:262-293, 2001; Krakow D, Rimoin DL: The skeletal dysplasias. Genet Med 2010:12(6):327-341.

en los últimos años. La tabla 26-2 enumera algunas de las anomalías del desarrollo mejor descritas basándose en la naturaleza del defecto genético. Las relaciones entre los genes y los fenotipos demuestran que distintas mutaciones puntuales en un mismo gen (p. ej., *COL2A1*) pueden causar distintos fenotipos, mientras que las mutaciones en distintos genes (p. ej., *LRP5, RANKL*) pueden dar lugar a fenotipos clínicos parecidos.

Defectos en las proteínas nucleares y en los factores de transcripción

Los defectos en las proteínas nucleares y en los factores de transcripción, particularmente en las proteínas *homeobox,* causan una condensación mesenquimatosa desorganizada y una diferenciación anómala de los osteoblastos y de los condrocitos. Estos efectos se manifiestan como huesos con un desarrollo anómalo.

- La *braquidactilia de tipos D y E*, causada por una mutación en el gen *homeobox HOXD13,* produce acortamiento de las falanges distales del pulgar y del dedo gordo del pie.
- Las mutaciones de pérdida de función en el gen *RUNX2* causan la *displasia cleidocraneal,* un trastorno autosómico dominante caracterizado por fontanelas persistentes, retraso del cierre de las suturas craneales, huesos wormianos (huesos adicionales presentes en el interior de una sutura craneal), retraso de la erupción de la dentición definitiva, clavículas primitivas y talla baja.

Defectos en las hormonas y en las proteínas de transducción de la señal

La acondroplasia es la displasia ósea más frecuente y una de las causas principales de enanismo. Es un trastorno autosómico dominante que ocasiona un retraso del crecimiento del cartílago. Las personas afectadas tienen un acortamiento de la región proximal de las extremidades, un tronco de longitud relativamente normal y una cabeza voluminosa con protuberancia frontal y hundimiento evidente de la raíz nasal. Las anomalías óseas no suelen estar asociadas a cambios en la longevidad, inteligencia o capacidad reproductora. Está causada por mutaciones de ganancia de función en el receptor FGF 3 (FGFR3). En circunstancias normales, la activación de FGFR3 mediada por FGF inhibe el crecimiento endocondral. La activación constitutiva de FGFR3 potencia este efecto, suprimiendo el crecimiento. Aproximadamente el 90% de los casos están causados por mutaciones nuevas, casi todas en el alelo paterno.

La displasia tanatofórica es la forma más frecuente de enanismo mortal y afecta a alrededor de 1 de cada 20.000 nacidos vivos. Las personas afectadas tienen un acortamiento micromélico de las extremidades, protuberancia frontal, macrocefalia relativa, una cavidad torácica pequeña y un abdomen en forma de campana. El subdesarrollo de la cavidad torácica conduce a insuficiencia respiratoria, y muchos de estos bebés mueren al nacer o poco tiempo después. Los cambios histológicos en el cartílago de crecimiento muestran dis-

Tabla 26-3 Subtipos de osteogenia imperfecta

Subtipo	Defecto del colágeno	Herencia	Signos clínicos principales	Pronóstico
I	Disminución de síntesis de la cadena pro-α1(1) Cadenas pro-α1(1) o pro-α2(1) anómalas	Autosómica dominante	Fracturas posnatales, esclerótica azul Estatura normal Fragilidad ósea Dentinogenia imperfecta Hipoacusia Laxitud articular Escleróticas azules	Compatible con supervivencia
II	Cadena pro-α1(1) demasiado corta Triple hélice inestable Pro-α2(1) anómala o insuficiente	La mayoría son autosómicas recesivas Algunas son autosómicas dominantes Mutaciones nuevas	Muerte prenatal o a los pocos días de nacer Deformidad ósea con fragilidad excesiva y múltiples fracturas Escleróticas azules	Mortal perinatal
III	Estructura alterada de propéptidos de pro-α2(1) Formación alterada de triple hélice	Autosómica dominante (75%) Autosómica recesiva (25%)	Compatible con supervivencia Retraso de crecimiento Fracturas múltiples Cifoescoliosis progresiva Escleróticas azules al nacer que se vuelven blancas Hipoacusia Dentinogenia imperfecta	Progresiva, deformante
IV	Cadena pro-α2(1) Triple hélice inestable	Autosómica dominante	Fracturas posnatales, escleróticas normales Fragilidad ósea moderada Talla baja Dentinogenia imperfecta ocasional	Compatible con la supervivencia

minución de la proliferación de los condrocitos y desorganización en la zona de proliferación. También está causada por mutaciones con ganancia de función en FGFR3 diferentes de las observadas en la acondroplasia.

La alteración de la densidad ósea puede ser consecuencia de mutaciones en los genes que regulan la diferenciación o la función de los osteoclastos. Dichas mutaciones pueden causar osteoporosis (poco hueso) u osteopetrosis (mucho hueso) y se describen con más detalle en otros apartados. De modo interesante, las mutaciones específicas en el gen del receptor *LRP5* pueden manifestarse como osteoporosis o como osteopetrosis en los adultos, según el tipo de defecto genético. Una forma de osteopetrosis infantil está relacionada con una mutación de *RANKL*, que produce una disminución o una ausencia de osteoclastos. En los animales, la osteopetrosis puede estar causada también por mutaciones en *M-CSF* y en *OPG*, que regulan la formación y la función de los osteoclastos.

Defectos en las proteínas estructurales extracelulares

La interacción de los componentes orgánicos de la matriz ósea es compleja y objeto de una intensa investigación científica. La importancia de las proteínas óseas estructurales queda reflejada en las enfermedades asociadas a alteración del metabolismo de los colágenos principales del hueso y del cartílago (tipos I, II, IX, X y XI). Sus manifestaciones clínicas son muy diversas, desde una enfermedad mortal a una artrosis prematura.

Enfermedades del colágeno de tipo I (osteogenia imperfecta)

La osteogenia imperfecta, o enfermedad de los huesos de cristal, es un trastorno con diversidad fenotípica causado por deficiencias en la síntesis de colágeno de tipo I. Es el trastorno hereditario del tejido conjuntivo más frecuente. La osteogenia imperfecta afecta principalmente al hueso, pero también a otros tejidos con abundante colágeno de tipo I (articulaciones, ojos, oídos, piel y dientes). Habitualmente está causada por mutaciones autosómicas dominantes (se han identificado más de 800) en los genes que codifican las cadenas α1 y α2 del colágeno de tipo I. Muchas de estas mutaciones provocan una sustitución de un residuo glicina por otro aminoácido en el dominio de triple hélice, provocando un ensamblado defectuoso de los polipéptidos del colágeno de orden superior. La formación de la triple hélice es necesaria para la síntesis y el transporte extracelular de colágeno, y estos defectos no solo alteran el plegamiento de los polipéptidos de colágeno mutados, sino que, además, interfieren en el ensamblado apropiado de las cadenas de colágeno de tipo natural (una pérdida negativa dominante de actividad funcional).

La anomalía fundamental en la osteogenia imperfecta es la escasez de hueso, que provoca una fragilidad ósea extrema. Otros hallazgos son las escleróticas azules causadas por una disminución del contenido de colágeno, que hace que las escleróticas sean translúcidas y permitan una visualización parcial de la coroides subyacente, pérdida auditiva relacionada tanto con un déficit neurosensorial como con dificultad en la conducción por anomalías en los huesos del oído medio y del oído interno, y alteraciones dentales (dientes pequeños, deformados y de color azul-amarillo) por deficiencia de dentina.

La osteogenia imperfecta puede dividirse en cuatro tipos clínicos de muy diversa gravedad (tabla 26-3). La gravedad de la enfermedad depende de la localización de la mutación en el interior de la proteína. Las mutaciones que disminuyen la síntesis de un colágeno cualitativamente normal se asocian a anomalías óseas leves. Los fenotipos más graves o mortales tienen cadenas de polipéptidos anómalas que no pueden organizarse en una triple hélice. La variante de tipo 2 está en un extremo del espectro y siempre es mortal durante la etapa prenatal o en el período neonatal. Se caracteriza por una fragilidad ósea extrema con numerosas fracturas en la etapa prenatal (fig. 26-6). Por el contrario, las personas con la variante de tipo 1 tienen una esperanza de vida normal, pero sufren fracturas en la infancia y con menos frecuencia después de la pubertad.

Enfermedades asociadas a mutaciones del colágeno de tipo II, IX, X y XI

El colágeno de tipo II, IX, X y XI es un componente estructural importante del cartílago hialino. Aunque son poco



Figura 26-6 Radiografía del esqueleto de un feto con osteogenia imperfecta de tipo 2 mortal. Obsérvense las numerosas fracturas en casi todos los huesos que provocan un acortamiento en acordeón de las extremidades.

frecuentes, las mutaciones en los genes que codifican estas proteínas producen un grupo de trastornos de diversa gravedad (v. tabla 26-2). En los trastornos graves, los condrocitos no segregan moléculas de colágeno de tipo II y la formación ósea es insuficiente. En los trastornos más leves existe una disminución de la síntesis de colágeno de tipo II normal.

Defectos en las vías metabólicas (enzimas, canales iónicos y transportadores)

Osteopetrosis

La osteopetrosis, también denominada *enfermedad del hueso de mármol* y *enfermedad de Albers-Schönberg,* es un grupo de enfermedades genéticas infrecuentes caracterizadas por disminución de la resorción ósea y esclerosis ósea simétrica difusa por alteración de la formación o de la función de los osteoclastos. El término *osteopetrosis* refleja la calidad pétrea de los huesos. Sin embargo, los huesos son frágiles y se fracturan con facilidad, como una barra de tiza. La osteopetrosis se clasifica en variantes según el tipo de herencia y la gravedad de los hallazgos clínicos.

Patogenia. La mayoría de las mutaciones subyacentes en la osteopetrosis interfieren en el proceso de acidificación de la cavidad de resorción osteoclástica, necesaria para la disolución de la hidroxiapatita cálcica en el interior de la matriz. Algunos ejemplos son los defectos autosómicos recesivos en el gen de la enzima anhidrasa carbónica 2 *(CA2).* La CA2 es necesaria para que los osteoclastos y las células de los túbulos renales generen protones a partir de dióxido de carbono y agua. La ausencia de CA2 impide que los osteoclastos acidifiquen la cavidad de resorción y solubilicen la hidroxiapatita, y, además, bloquea la acidificación de la orina por las células de los túbulos renales. Otras formas de la enfermedad están causadas por mutaciones en *CLCN7,* que codifica una bomba de protones localizada en la superficie de los osteoclastos.

MORFOLOGÍA

Debido a la actividad deficiente de los osteoclastos, los huesos afectados por osteopetrosis carecen de cavidad medular y los extremos de los huesos largos son bulbosos (deformidad en matraz de Erlenmeyer) y deformes (fig. 26-7). Los agujeros intervertebrales son pequeños y comprimen las raíces nerviosas salientes. La esponjosa primaria, que normalmente se elimina durante el crecimiento, persiste y ocupa la cavidad medular, no deja espacio para la médula ósea hematopoyética e impide la formación de trabéculas maduras (fig. 26-8). El hueso depositado no se remodela y suele tener una estructura reticular. El número de osteoclastos puede ser normal, alto o bajo, según el defecto genético subyacente.

Características clínicas. La osteopetrosis infantil grave es autosómica recesiva y generalmente es evidente en la etapa



Figura 26-7 Radiografía de la extremidad superior de una persona con osteopetrosis. Los huesos tienen esclerosis difusa, y las metáfisis distales del cúbito y del radio están deformadas.

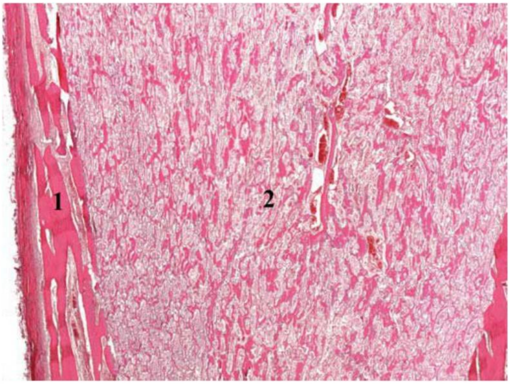


Figura 26-8 Corte de la diáfisis tibial proximal de un feto con osteopetrosis. La cortical (1) está presente, pero la cavidad medular (2) está ocupada por esponjosa primaria, que sustituye a los elementos hematopoyéticos.

prenatal o poco después de nacer. Son frecuentes las fracturas, la anemia y la hidrocefalia, que producen mortalidad posparto. Las personas afectadas que sobreviven a la etapa de lactancia tienen defectos en los pares craneales (atrofia óptica, sordera y parálisis facial) e infecciones de repetición –a menudo mortales– debido a la leucocitopenia, a pesar de una hematopoyesis extramedular extensa, que puede ocasionar una hepatoesplenomegalia prominente. Es probable que la forma autosómica dominante leve no se diagnostique hasta la adolescencia o la edad adulta, cuando se descubre en las radiografías realizadas por fracturas repetidas. Estas personas pueden tener también déficits leves de los pares craneales y anemia.

La osteopetrosis es la primera enfermedad genética tratada mediante trasplante de células madre hematopoyéticas, que es eficaz porque los osteoclastos proceden de precursores hematopoyéticos. Los osteoclastos normales producidos por las células madre donantes corrigen muchas de las anomalías óseas.

Enfermedades asociadas a defectos en la degradación de macromoléculas

Mucopolisacaridosis

Las mucopolisacaridosis, que se exponen en el capítulo 5, son un grupo de tesaurismosis lisosómicas causadas por deficiencias en las enzimas que degradan el sulfato de dermatano, el sulfato de heparano y el sulfato de queratano. Las enzimas afectadas son hidrolasas ácidas, principalmente. Las células mesenquimatosas, sobre todo los condrocitos, degradan en circunstancias normales los mucopolisacáridos de la matriz extracelular. En estas enfermedades, los mucopolisacáridos se acumulan dentro de los condrocitos y producen la muerte por apoptosis de las células, y también en el espacio extracelular, donde causan defectos estructurales en el cartílago articular. Por consiguiente, muchas manifestaciones esqueléticas de las mucopolisacaridosis son consecuencia de anomalías en el cartílago hialino, como el primordio de cartílago, los cartílagos de crecimiento, los cartílagos costales y las superficies articulares. Las personas afectadas tienen, con frecuencia, una estatura baja, anomalías en la pared torácica y huesos malformados.

CONCEPTOS CLAVE

Trastornos del desarrollo del hueso y del cartílago

Las anomalías en un solo hueso o en un grupo de huesos localizado se denominan **disostosis** y están causadas por defectos en la migración y en la condensación del mesénquima. Se manifiestan por ausencia de algún hueso, o por la presencia de huesos supernumerarios o de fusiones anómalas. La desorganización global del hueso y/o del cartílago se denomina **displasia.** Las anomalías del desarrollo pueden clasificarse según el defecto genético asociado.

- Factores de transcripción: los genes *homeobox*, como *HOXD13*, presentan mutaciones con frecuencia en algunos casos de síndromes de braquidactilia.
- Hormonas y moléculas de transducción de la señal: las mutaciones de *FGFR3* son responsables de la acondroplasia y de la displasia tanatofórica, y ambas producen enanismo.
- Proteínas estructurales: las mutaciones en los genes del colágeno de tipo I están presentes en la mayoría de los tipos de osteogenia imperfecta (enfermedad de los huesos de cristal), caracterizada por formación ósea defectuosa y fragilidad ósea.
- Enzimas metabólicas y transportadores: las mutaciones en *CA2* producen osteopetrosis (enfermedad del hueso de mármol, en la que los huesos son duros, pero frágiles) y acidosis tubular renal.

Trastornos adquiridos del hueso y del cartílago

Osteopenia y osteoporosis

El término osteopenia se refiere a una disminución de la masa ósea, y la osteoporosis se define como un grado de osteopenia que aumenta considerablemente el riesgo de fractura. Radiográficamente, la osteoporosis se considera una masa ósea al menos 2,5 desviaciones estándar por debajo de la masa ósea máxima en adultos jóvenes, y la osteopenia, como 1 a 2,5 desviaciones estándar por debajo de la media. En cualquier caso, la presencia de una fractura sin traumatismo o de una fractura por compresión vertebral indica osteoporosis. El trastorno puede estar localizado en un hueso o en una región determinada, como en la osteoporosis por desuso de una extremidad, o puede afectar a todos los huesos, como manifestación de una enfermedad ósea metabólica. Por su parte, la osteoporosis generalizada puede ser primaria o secundaria a una amplia variedad de trastornos (tabla 26-4).

Las formas más frecuentes de osteoporosis son la senil y la posmenopáusica. Se calcula que cada año más de un millón de estadounidenses sufren una fractura relacionada con osteoporosis, con un coste de 14.000 millones de dólares. Es imprescindible realizar un tratamiento y una prevención efectivos. La exposición siguiente está muy relacionada con estas formas predominantes de osteoporosis.

Patogenia. La masa ósea máxima se alcanza al principio de la edad adulta. Su magnitud está determinada, en gran medida, por factores hereditarios, especialmente polimorfismos en los genes que influyen en el metabolismo óseo (v. más adelante). La actividad física, la fuerza muscular, la alimentación y el estado hormonal son también contribuciones importantes. Una vez conseguida la masa ósea máxima se acumula un pequeño déficit de formación ósea con cada ciclo de resorción y formación de cada unidad metabólica ósea. Por tanto, la pérdida ósea relacionada con la edad, que puede alcanzar una media anual del 0,7%, es un fenómeno biológico normal y

Tabla 26-4 Categorías de osteoporosis generalizada

Primaria
Idiopática
Posmenopáusica
Senil
Secundaria
Trastornos endocrinos
Enfermedad de Addison
Diabetes de tipo 1
Hiperparatiroidismo
Hipertiroidismo
Hipotiroidismo
Tumores hipofisarios
Neoplasias
Carcinomatosis
Mieloma múltiple
Trastornos digestivos
Insuficiencia hepática
Malabsorción
Malnutrición
Deficiencia de vitamina C, D
Fármacos/drogas
Alcohol
Anticoagulantes
Antiepilépticos
Quimioterapia
Corticoesteroides
Otros
Anemia
Homocistinuria
Inmovilización
Osteogenia imperfecta
Enfermedad pulmonar

previsible. Afecta a ambos sexos por igual y más a los blancos que a los negros. Las diferencias sexuales y raciales en la masa ósea máxima pueden explicar, en parte, por qué ciertas poblaciones son propensas a sufrir este trastorno. Aunque queda mucho por saber, los descubrimientos en biología molecular de la formación y la resorción óseas han aportado nuevos conocimientos sobre la patogenia de la osteoporosis (fig. 26-9):

- Los **cambios relacionados con la edad** en la matriz y en las células óseas tienen una influencia notable en el metabolismo óseo. Los osteoblastos de personas mayores tienen menos potencial proliferativo y biosintético que los osteoblastos de personas más jóvenes. Además, la respuesta celular a los factores de crecimiento unidos a la matriz extracelular disminuye en las personas mayores. El resultado neto es una reducción de la capacidad para formar hueso. Esta forma de osteoporosis, conocida como *osteoporosis senil,* se clasifica como *variante con recambio bajo.*
- La **disminución de la actividad física** aumenta la velocidad de pérdida ósea en animales de experimentación y en el ser humano, porque las fuerzas mecánicas estimulan la remodelación ósea normal. La pérdida de hueso en una extremidad inmovilizada o paralizada, la disminución de la masa ósea en los astronautas en un ambiente sin gravedad durante períodos prolongados y el aumento de la masa ósea en los deportistas demuestran el papel de la actividad física en la prevención de la pérdida ósea. Es importante el tipo de ejercicio, porque la magnitud de la carga influye en la densidad ósea más que el número de ciclos de carga. Los ejercicios con resistencia, como el entrenamiento con pesas, son estímulos más efectivos para aumentar la masa ósea que las actividades de resistencia, como el ciclismo, porque la contracción muscular es la principal responsable de la carga ósea. La disminución de la actividad física asociada al envejecimiento normal contribuye a la osteoporosis senil.
- **Factores genéticos.** Los defectos en un gen individual (p. ej., *LRP5;* v. anteriormente) son responsables solo de una pequeña proporción de los casos. Los polimorfismos en otros genes pueden ser responsables de la variación de la densidad ósea máxima en una población. En estudios de asociación pangenómica, los principales genes asociados son *RANKL, OPG* y *RANK,* todos los cuales codifican reguladores clave de los osteoclastos. También están asociados el *locus* HLA (probablemente como reflejo de los efectos de la inflamación en el metabolismo del calcio) y el gen del receptor de estrógenos (v. más adelante). Algunos estudios han implicado también como factores de riesgo a variantes genéticas del receptor de vitamina D y a genes implicados en la señalización Wnt.
- El **calcio en la alimentación** contribuye a la masa ósea máxima. Las adolescentes (más que los adolescentes) suelen tomar poco calcio en los alimentos. Esta deficiencia de calcio ocurre durante un período de crecimiento óseo rápido, limitando la masa ósea máxima lograda finalmente. Por tanto, estas personas tienen más riesgo de sufrir osteoporosis. La deficiencia de calcio, el aumento de la concentración de PTH y la disminución de la concentración de vitamina D pueden influir también en la aparición de la osteoporosis senil.
- **Influencias hormonales.** La osteoporosis posmenopáusica se caracteriza por una aceleración de la pérdida ósea. En la década después de la menopausia, la disminución de la masa ósea puede ser hasta el 2% del hueso cortical y el 9% del hueso esponjoso. Las mujeres pueden perder hasta el 35% de su hueso cortical y el 50% de su hueso esponjoso 30 a 40 años después de la menopausia. Por tanto, no es sorprendente que las mujeres posmenopáusicas tengan fracturas osteoporóticas con más frecuencia que los hombres de la misma edad. La *deficiencia de estrógenos* es el factor más importante en este fenómeno, y casi el 40% de las mujeres



Figura 26-9 Fisiopatología de la osteoporosis posmenopáusica y senil (v. texto).

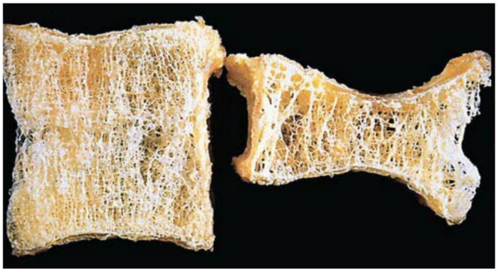


Figura 26-10 Cuerpo vertebral osteoporótico *(derecha)* con pérdida de altura por fracturas por compresión comparado con un cuerpo vertebral normal *(izquierda)*. Obsérvese que la vértebra osteoporótica tiene una pérdida característica de las trabéculas horizontales y un engrosamiento de las trabéculas verticales.

posmenopáusicas presentan osteoporosis. La disminución de la concentración de estrógenos después de la menopausia aumenta de hecho *tanto* la resorción *como* la formación ósea, pero esta última no compensa la primera, dando lugar a una osteoporosis con **recambio alto.** La disminución de estrógenos puede aumentar la secreción de citocinas inflamatorias por los monocitos sanguíneos y las células de la médula ósea. Estas citocinas estimulan el reclutamiento y la actividad de los osteoclastos, aumentando las concentraciones de RANKL, disminuyendo la expresión de OPG, disminuyendo la proliferación de osteoclastos y evitando la apoptosis de los osteoclastos. También se ha implicado en la osteoporosis posmenopáusica a citocinas como IL-6, TNF-α e IL-1, bien de manera independiente o como mediadores anterógrados de la señalización de estrógenos.

MORFOLOGÍA

La característica distintiva de la osteoporosis es el hueso histológicamente normal, pero escaso en cantidad. La osteoporosis senil y la posmenopáusica afectan a todos los huesos (fig. 26-10), pero algunos huesos suelen estar más afectados. En la osteoporosis posmenopáusica, el aumento de la actividad osteoclástica afecta, principalmente, a los huesos o a regiones de los huesos que tienen un área de superficie amplia, como el compartimento esponjoso de los cuerpos vertebrales. Las láminas esponjosas se perforan, adelgazan y pierden sus interconexiones (fig. 26-11), lo que ocasiona microfracturas y, con el tiempo, un colapso vertebral. En la osteoporosis senil, la cortical adelgaza por resorción subperióstica y endóstica, y los sistemas de Havers se ensanchan. En los casos graves, los sistemas de Havers aumentan tanto de tamaño que el hueso cortical parece hueso esponjoso.

Evolución clínica. Las manifestaciones clínicas de la osteoporosis dependen de los huesos afectados. Las fracturas vertebrales frecuentes en las regiones dorsal y lumbar son dolorosas y, cuando son múltiples, pueden ocasionar una pérdida de talla considerable y distintas deformidades, como lordosis lumbar y cifoescoliosis. Las complicaciones de las fracturas en el cuello femoral, la pelvis o la columna vertebral, como la embolia pulmonar y la neumonía, son frecuentes y causan de 40.000 a 50.000 muertes anuales.

La osteoporosis no puede detectarse con fiabilidad en las radiografías simples hasta que se pierde el 30-40% de la masa ósea, y la determinación de las concentraciones sanguíneas de calcio, fósforo y fosfatasa alcalina no son diagnósticas. Por estas razones, la osteoporosis es un trastorno difícil de detectar mediante técnicas de detección selectiva en personas asintomáticas. Las mejores cuantificaciones de la pérdida ósea, aparte de la biopsia (que apenas se utiliza), se consiguen con técnicas de imagen radiográficas especializadas, como la absorciometría dual de rayos X y la tomografía computarizada cuantitativa, que miden la densidad ósea.

La prevención y el tratamiento tanto de la osteoporosis senil como de la menopáusica incluyen ejercicio, ingesta apropiada de calcio y de vitamina D, y medicamentos, mayoritariamente bisfosfonatos, que disminuyen la actividad osteoclástica y causan apoptosis. Aunque se ha utilizado la hormonoterapia en la menopausia para prevenir las fracturas, las complicaciones, en especial la trombosis venosa profunda y el accidente cerebrovascular, han llevado a investigar moduladores más selectivos del receptor de estrógenos. El denosumab, un anticuerpo anti-RANKL, ha logrado resultados prometedores en el tratamiento de algunas formas de osteoporosis posmenopáusica. Otras vías de investigación terapéutica novedosas son los anticuerpos antiesclerostina y los inhibidores de la catepsina K.

Enfermedad de Paget (osteítis deformante)

La enfermedad de Paget produce un aumento de masa ósea desordenado y estructuralmente inapropiado. Esta singular enfermedad ósea puede dividirse en tres fases secuenciales: 1) una fase osteolítica inicial; 2) una fase mixta osteoclástica-osteoblástica que acaba con predominio de la actividad osteoblástica, y que, por último, evoluciona a 3) una fase osteoesclerótica de agotamiento inactiva final (fig. 26-12).

La enfermedad de Paget empieza por lo general al final de la edad adulta (media de edad de 70 años en el momento del diagnóstico) y aumenta progresivamente de frecuencia a partir de esta edad. Un aspecto interesante es la llamativa variación geográfica de su prevalencia. La enfermedad de Paget es relativamente frecuente en Inglaterra, Francia, Austria, regiones de Alemania, Australia, Nueva Zelanda y EE. UU. Por el contrario, la enfermedad es infrecuente en las poblaciones originarias de Escandinavia, China, Japón y África. Es difícil determinar la incidencia exacta, porque muchas personas afectadas están asintomáticas. Se calcula que el 1% de la población estadounidense mayor de 40 años está afectada y la prevalencia en Inglaterra es del 2,5% en los hombres y el 1,6% en las mujeres de 55 años o más. Estudios recientes muestran que en algunos países ha disminuido el número de casos nuevos durante los últimos 25 a 30 años.

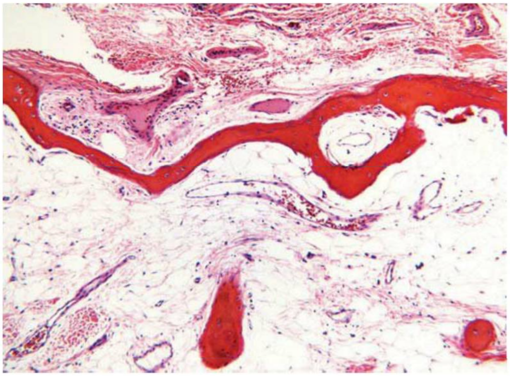


Figura 26-11 En la osteoporosis avanzada, tanto el hueso esponjoso de la médula *(abajo)* como el hueso cortical *(arriba)* están muy adelgazados.

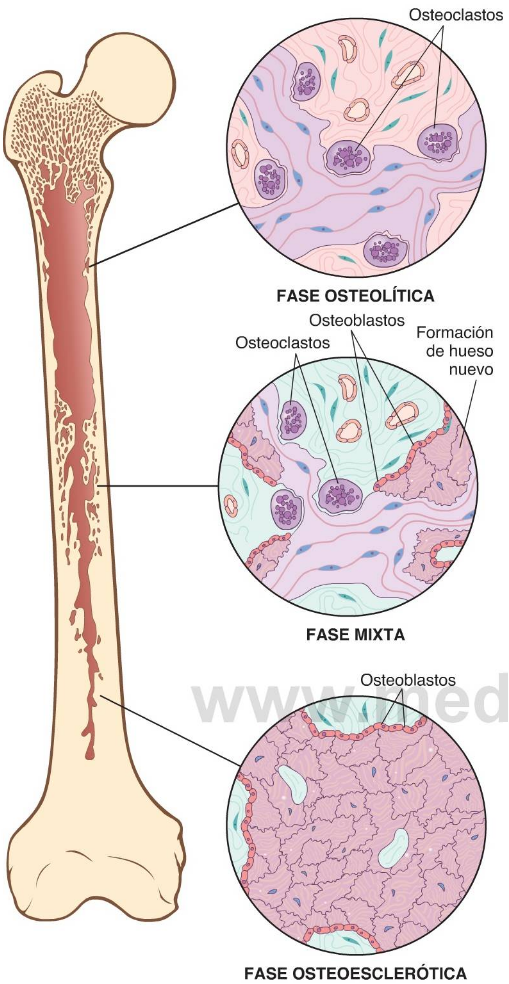


Figura 26-12 Representación en diagramas de la enfermedad de Paget ósea que muestra las tres fases en la evolución de la enfermedad.

Patogenia. Todavía no se sabe con certeza cuál es la causa de la enfermedad de Paget, y los datos disponibles en la actualidad apuntan a la contribución de factores genéticos y ambientales. El 40-50% de los casos familiares y el 5-10% de los casos esporádicos de enfermedad de Paget son portadores de mutaciones en el gen *SQSTM1.* El efecto neto de estas mutaciones es un aumento de la actividad de NF-κB, que, como ya se ha explicado, aumenta la actividad osteoclástica. Las mutaciones activadoras en *RANK* y las mutaciones desactivadoras en *OPG* son responsables de algunos casos de enfermedad de Paget juvenil. Los estudios de cultivos celulares han puesto de manifiesto la regulación de la sensibilidad a la vitamina D y de la secreción de IL-6 por osteoclastos infectados por virus. Estos hallazgos indican que la infección crónica de los precursores de osteoclastos por el virus del sarampión o por otros virus de ARN puede estar implicada en la enfermedad. La distribución geográfica indica también cierta influencia ambiental.

MORFOLOGÍA

La enfermedad de Paget tiene una notable variación histológica con el paso del tiempo y de una localización a otra. **El hallazgo distintivo es el patrón en mosaico del hueso laminar, observado en la fase esclerótica.** Esta imagen, parecida a un rompecabezas, está causada por **líneas de cemento singularmente prominentes** que conectan unidades de hueso laminar con una orientación aleatoria (fig. 26-13). Los hallazgos durante las otras fases son menos específicos. En la fase lítica inicial hay ondas de actividad osteoclástica y numerosas cavidades de resorción. Los osteoclastos tienen un tamaño grande anómalo y muchos más de los 10-12 núcleos normales. A veces tienen hasta 100 núcleos. Los osteoclastos persisten en la fase mixta, pero en esta fase muchas de las superficies óseas están revestidas por osteoblastos prominentes. La médula ósea adyacente a la superficie de formación de hueso es reemplazada por tejido conjuntivo laxo que contiene células osteoprogenitoras y numerosos vasos sanguíneos. El hueso nuevo formado puede ser reticular o laminar, pero, con el tiempo, se remodela por completo a hueso laminar. Cuando aparece el patrón en mosaico y disminuye la actividad celular, el tejido fibrovascular perióseo va desapareciendo y se sustituye por médula ósea normal. Al final, el hueso está formado por trabéculas bastas engrosadas, y corticales blandas y porosas sin estabilidad estructural. Estas características hacen que el hueso sea propenso a la deformación al aplicar fuerza y, por consiguiente, se fractura con facilidad.

Evolución clínica. Los hallazgos clínicos son muy variables, y dependen de la extensión y de la localización de la enfermedad. La mayoría de los pacientes están asintomáticos y se descubren como hallazgo radiográfico fortuito. La enfermedad de Paget es *monostótica* en el 15% de los pacientes aproximadamente, y *poliostótica* en el resto. El esqueleto del tronco y la cabeza o el fémur proximal están afectados hasta en el 80% de los pacientes. Es frecuente el dolor localizado en el hueso afectado, causado por microfracturas o por crecimiento óseo excesivo que comprime las raíces nerviosas raquídeas y los pares craneales. El aumento de tamaño del esqueleto craneofacial puede producir una *leontiasis ósea* (cara de león) y un cráneo tan pesado que la persona afectada encuentra dificultad para mantener erguida la cabeza. El hueso pagético debilitado puede producir una invaginación de la base del cráneo *(platibasia)* y una compresión de la fosa posterior. El apoyo en carga provoca un arqueamiento anterior de los fémures y de las tibias, y distor-

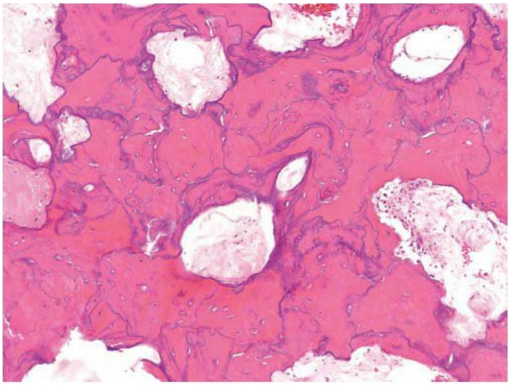


Figura 26-13 Patrón en mosaico del hueso laminar patognomónico de la enfermedad de Paget.



Figura 26-14 Enfermedad de Paget avanzada. La tibia está arqueada y la porción afectada está aumentada de tamaño, esclerosa y con un engrosamiento irregular del hueso cortical y esponjoso.

siona las cabezas femorales, provocando una *artrosis secundaria*. Las *fracturas en barra de tiza* son otra complicación frecuente y generalmente se localizan en los huesos largos de las extremidades inferiores. Las fracturas vertebrales por compresión pueden producir una lesión medular espinal y la aparición de una cifosis. La hipervascularización del hueso pagético calienta la piel que lo cubre y, en la enfermedad poliostótica grave, el aumento del flujo sanguíneo actúa como una comunicación arteriovenosa, causando una insuficiencia cardíaca con gasto elevado o el empeoramiento de una cardiopatía subyacente.

En el hueso pagético pueden originarse distintos tumores y trastornos seudotumorales. Las lesiones benignas son tumor de células gigantes, granuloma reparativo de células gigantes y masas extraóseas de tejido hematopoyético. La complicación más temida es el sarcoma, que afecta a menos del 1% de todas las personas con enfermedad de Paget y al 5-10% de los que tienen una enfermedad poliostótica grave. Estos sarcomas suelen ser osteosarcomas o fibrosarcomas, y se originan en lesiones pagéticas en los huesos largos, la pelvis, el cráneo y la columna vertebral.

El diagnóstico puede realizarse con frecuencia a partir de los hallazgos radiográficos. Normalmente, el hueso pagético está aumentado de tamaño, y las corticales y el hueso esponjoso son gruesos y bastos (fig. 26-14). La enfermedad activa produce un borde de avance lítico en forma de cuña que puede progresar a lo largo de la longitud del hueso a una velocidad de 1 cm por año. Muchas personas afectadas tienen una concentración sérica alta de fosfatasa alcalina, pero la concentración sérica de calcio y de fósforo es normal.

En ausencia de transformación maligna, la enfermedad de Paget no es, por lo general, una enfermedad grave ni potencialmente mortal. La mayoría de las personas afectadas tienen síntomas leves que desaparecen de inmediato mediante el tratamiento con calcitonina y bisfosfonatos.

Raquitismo y osteomalacia

Tanto el raquitismo como la osteomalacia son manifestaciones de una deficiencia o de una alteración del metabolismo de la vitamina D (que se detallan en el capítulo 9). El defecto fundamental es una deficiencia de mineralización y la consiguiente acumulación de matriz sin mineralizar. Esto contrasta con la osteoporosis, en la que el contenido mineral del hueso es normal y la masa ósea total es escasa. *Raquitismo* se refiere al trastorno en la infancia, cuando interfiere en el depósito de hueso en los cartílagos de crecimiento. *Osteomalacia* es el equivalente adulto, en el que el hueso formado durante la remodelación está poco mineralizado y es propenso a las fracturas.

Hiperparatiroidismo

Como se expone en el capítulo 24, la hormona paratiroidea (PTH) tiene un papel primordial en la homeostasia del calcio mediante los efectos siguientes:

- Activación de los osteoclastos, aumentando la resorción ósea y la movilización de calcio. La PTH produce este efecto de manera indirecta mediante aumento de la expresión de RANKL en los osteoblastos.
- Aumento de la reabsorción de calcio por los túbulos renales.
- Aumento de la excreción urinaria de fosfatos.
- Aumento de la síntesis de vitamina D activa, $1,25(OH)_2$-D, por los riñones, que, a su vez, aumenta la absorción intestinal de calcio y moviliza el calcio óseo mediante la activación de RANKL en los osteoblastos.

El resultado neto de las acciones de la PTH es un aumento del calcio sérico que, en circunstancias normales, inhibe la producción adicional de PTH. Sin embargo, la concentración de PTH puede ser excesiva o inapropiada por secreción paratiroidea autónoma *(hiperparatiroidismo primario)* o por una nefropatía subyacente *(hiperparatiroidismo secundario)* (v. también capítulo 24).

En cualquier caso, **el hiperparatiroidismo produce cambios óseos sustanciales relacionados con la actividad osteoclástica incesante.** Está afectado todo el esqueleto, aunque algunos huesos están más afectados que otros. La PTH es la responsable directa de los cambios óseos observados en el hiperparatiroidismo primario, pero en el hiperparatiroidismo secundario otras alteraciones contribuyen a la aparición de la enfermedad ósea. En la insuficiencia renal crónica, la síntesis de $1,25\text{-}(OH)_2$-D es inadecuada, lo que, a la larga, altera la absorción intestinal de calcio. La hiperfosfatemia de la insuficiencia renal inhibe también la α1-hidrolasa renal, lo que disminuye todavía más la síntesis de vitamina D. Otras influencias adicionales son la acidosis metabólica y el depósito de aluminio en el hueso. Al disminuir la masa ósea, los pacientes afectados son más propensos a las fracturas, la deformación ósea y los problemas articulares. Por suerte, la normalización de la concentración de PTH puede revertir por completo los cambios óseos.

MORFOLOGÍA

El hiperparatiroidismo primario sintomático sin tratamiento se manifiesta por tres anomalías óseas interrelacionadas: **osteoporosis, tumores pardos** y **osteítis fibrosa quística.** La osteoporosis es

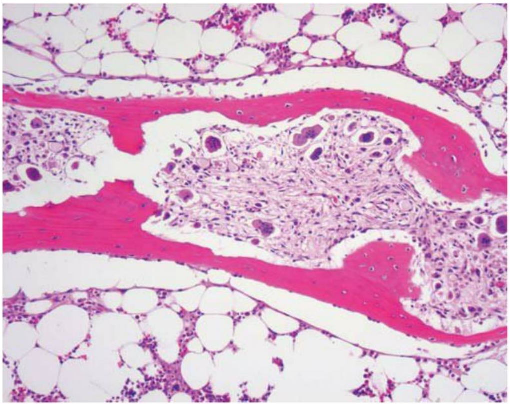


Figura 26-15 Hiperparatiroidismo con osteoclastos que penetran hacia el centro de la trabécula (osteítis disecante).

generalizada, pero es más intensa en las falanges, las vértebras y el fémur proximal. En el hiperparatiroidismo, el aumento de la actividad osteoclástica es más prominente en el hueso cortical (superficies subperióstica y endóstica), pero también afecta al hueso medular. De hecho, los osteoclastos pueden crear túneles y disecar centralmente a lo largo de las trabéculas, creando una imagen de vías de tren y produciendo lo que se denomina una **osteítis disecante** (fig. 26-15). Los espacios de la médula ósea alrededor de las superficies afectadas se sustituyen por tejido fibrovascular. El hallazgo radiográfico correspondiente es una disminución de la densidad ósea u osteoporosis.

La pérdida ósea predispone a microfracturas y a hemorragias secundarias que provocan la entrada de macrófagos y la penetración de tejido fibroso de reparación, creando una masa de tejido reactivo denominada **tumor pardo** (fig. 26-16). El color pardo es consecuencia de la vascularización, hemorragia y depósito de hemosiderina, y es relativamente frecuente que estas lesiones presenten degeneración quística. La combinación de aumento de actividad de las células óseas, fibrosis peritrabecular y tumores pardos quísticos es el signo distintivo del hiperparatiroidismo grave, y se denomina **osteítis fibrosa quística generalizada (enfermedad de von Recklinghausen del hueso).**

La osteítis fibrosa quística se observa con poca frecuencia en la actualidad, porque el hiperparatiroidismo se diagnostica generalmente mediante análisis de sangre ordinarios y se trata en una fase inicial. Por lo general, el hiperparatiroidismo secundario no es tan grave ni tan prolongado como el primario, de forma que las anomalías óseas suelen ser más leves. La corrección del hiperparatiroidismo permite la remisión o la desaparición total de los cambios óseos.

Osteodistrofia renal

El término *osteodistrofia renal* describe colectivamente los cambios óseos que ocurren en la nefropatía crónica, incluso los asociados a la diálisis. Las manifestaciones no son específicas, sino que comprenden muchas de las entidades descritas anteriormente, como: 1) osteopenia/osteoporosis; 2) osteomalacia; 3) hiperparatiroidismo secundario, y 4) retraso del crecimiento. Dado que los avances en tecnología médica han prolongado la vida de las personas con nefropatía, su impacto en la homeostasia ósea ha adquirido más importancia clínica. Los distintos cambios histológicos en el hueso en las personas con insuficiencia renal avanzada pueden dividirse en tres tipos de trastornos principales:

- La *osteodistrofia de recambio alto* se caracteriza por un aumento de la resorción y de la formación ósea, con predominio de la primera.
- La *enfermedad aplásica o de recambio bajo* se manifiesta por un hueso adinámico (escasa actividad osteoclástica y osteoblástica) y, con menos frecuencia, osteomalacia.
- Una *enfermedad mixta* con zonas de recambio alto y otras de recambio bajo.

Patogenia. La nefropatía causa anomalías óseas por tres mecanismos (fig. 26-17).

- **Disfunción tubular.** La principal enfermedad tubular que afecta al hueso es la acidosis tubular renal. El pH bajo disuelve la hidroxiapatita, provocando desmineralización de la matriz y osteomalacia.
- **Insuficiencia renal generalizada,** que altera la función glomerular y tubular, disminuye la excreción de fosfato, produce hiperfosfatemia crónica, hipocalcemia y, con el paso del tiempo, *hiperparatiroidismo secundario.* El estado metabólico resultante no es completamente igual al hiperparatiroidismo primario, porque el volumen, el recambio y la

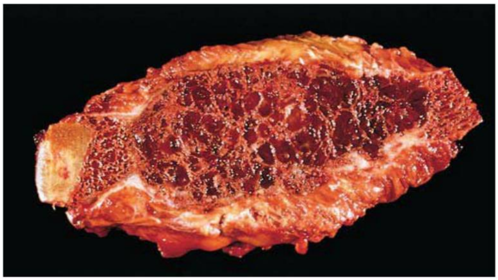


Figura 26-16 Costilla extirpada que presenta un tumor pardo expansivo junto al cartílago costal.

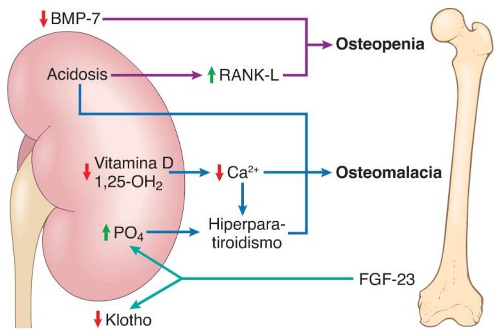


Figura 26-17 En la patogenia de la osteodistrofia renal intervienen las concentraciones de electrólitos y la señalización endocrina entre el hueso y el riñón.

mineralización del hueso pueden variar de manera independiente.

- **Disminución de la producción de factores segregados.** El riñón convierte la vitamina D en su forma activa (1,25-OH_2-vitamina D_3) y segrega las proteínas BMP-7 y Klotho. La disminución de la vitamina D_3 causa hipocalcemia y contribuye al hiperparatiroidismo secundario. La BMP-7 y el FGF-23 segregados, y la proteína de membrana Klotho participan en un mecanismo de autorregulación hormonal entre el riñón y el hueso, que regula la homeostasia del calcio y del fósforo. La BMP-7, producida por las células de los túbulos renales, estimula la diferenciación y la proliferación de los osteoblastos, mientras que el FGF-23, producido por los osteocitos, actúa sobre el riñón para regular la homeostasia del fosfato y la producción de vitamina D, que son dependientes de la producción en el riñón de la proteína Klotho unida a la membrana. No se conoce bien el mecanismo de acción de Klotho. Las concentraciones de estas señales cambian en la insuficiencia renal crónica, interrumpiendo el equilibrio, y causando osteopenia y osteomalacia.

Otros factores, como el aluminio de la diálisis, los quelantes de fosfato orales, el depósito de hierro y la diabetes mellitus pueden contribuir indirectamente a la enfermedad ósea en el contexto de la insuficiencia renal.

CONCEPTOS CLAVE

Trastornos adquiridos del hueso y del cartílago

- En la **osteopenia** y en la **osteoporosis,** el hueso es histológicamente normal, pero en cantidad escasa. La osteoporosis es suficientemente grave para aumentar mucho el riesgo de fractura. Esta enfermedad es muy frecuente, con una morbimortalidad considerable relacionada con las fracturas. Varios factores contribuyen a su patogenia, como la masa ósea máxima, la edad, la actividad, la genética, la nutrición y las influencias hormonales.
- La **enfermedad de Paget** es un trastorno de aumento local desordenado del hueso. Por lo general, es asintomática y suele ser un hallazgo fortuito. El signo distintivo histológico es un patrón de mineralización en mosaico en la fase final de la enfermedad. Se han propuesto causas genéticas y probablemente víricas.
- La **osteomalacia** se caracteriza por una mineralización insuficiente del hueso. En el esqueleto en desarrollo, las manifestaciones se caracterizan por un trastorno denominado raquitismo.
- El **hiperparatiroidismo** puede estar causado por una secreción excesiva autónoma o compensadora de PTH y puede producir **osteoporosis, tumores pardos** y **osteítis fibrosa quística.** Sin embargo, en los países industrializados en los que el diagnóstico temprano es la norma, estas manifestaciones son poco frecuentes.
- La **osteodistrofia renal** representa el conjunto de anomalías óseas (osteopenia, osteomalacia, hiperparatiroidismo y retraso de crecimiento) presentes en la insuficiencia renal crónica. Los mecanismos son complejos, pero están relacionados con una alteración de las funciones tubular, glomerular y hormonal del riñón.

Fracturas

Una fractura se define como una pérdida de la integridad ósea por una lesión mecánica y/o disminución de la solidez del hueso. Las fracturas son uno de los procesos patológicos óseos más frecuentes. Los siguientes calificativos describen los tipos de fracturas y determinan el tratamiento:

- **Cerrada:** la piel adyacente está intacta.
- **Abierta:** el hueso comunica con la superficie de la piel.
- **Conminuta:** el hueso está muy fragmentado.
- **Desplazada:** los extremos del hueso no están alineados en el foco de fractura.
- **Estrés:** una fractura de aparición lenta después de un período de aumento de la actividad física en el que el hueso soporta cargas repetitivas.
- **En «tallo verde»:** se extiende solo parcialmente a través del hueso, frecuente en la infancia cuando los huesos son blandos.
- **Patológica:** afecta a un hueso debilitado por una enfermedad subyacente, como un tumor.

Consolidación de las fracturas

El hueso tiene una capacidad de reparación extraordinaria. Este proceso implica una expresión regulada de una multitud de genes y puede dividirse en fases solapadas con características moleculares, bioquímicas, histológicas y biomecánicas especiales.

Inmediatamente después de la fractura, la rotura de vasos sanguíneos provoca un hematoma, que ocupa el foco de fractura y rodea la región de lesión ósea. La sangre coagulada crea una red de fibrina, que aísla el foco de fractura y al mismo tiempo crea un entramado para la llegada de células inflamatorias, y para la penetración de fibroblastos y de capilares nuevos. Al mismo tiempo, las plaquetas desgranuladas y las células inflamatorias migrantes liberan PDGF, TGF-β, FGF y otros factores que activan las células osteoprogenitoras en el periostio, la cavidad medular y las partes blandas circundantes, y estimulan la actividad osteoclástica y osteoblástica. De este modo, al final de la primera semana, los cambios principales son la organización del hematoma, la producción de matriz en los tejidos adyacentes y la remodelación de los extremos óseos fracturados. Este tejido fusiforme y predominantemente no calcificado –denominado *callo blando* o *procallo*– proporciona cierto grado de unión entre los extremos óseos fracturados, pero no rigidez estructural para soportar carga.

Después de 2 semanas aproximadamente, el callo de parte blanda se transforma en un *callo óseo.* Las células osteoprogenitoras activadas depositan trabéculas subperiósticas de **hueso reticular** con una orientación perpendicular al eje cortical y en el interior de la cavidad medular. En algunos casos, las células mesenquimatosas activadas en las partes blandas y en el hueso alrededor de la línea de fractura se diferencian también en condrocitos que producen fibrocartílago y cartílago hialino. El callo óseo alcanza su contorno máximo al final de la segunda o tercera semana y ayuda a estabilizar el foco de fractura. El cartílago nuevo formado a lo largo de la línea de fractura presenta una osificación endocondral, formando una cadena contigua de hueso con las nuevas trabéculas óseas depositadas en la médula y bajo el periostio. De esta manera, los extremos fracturados quedan unidos por un puente de tejido, que, al mineralizarse, aumenta la rigidez y la solidez del callo, hasta el punto de que puede realizarse apoyo en carga regulado (fig. 26-18).

En las primeras fases de formación del callo, se produce una cantidad excesiva de tejido fibroso, cartílago y hueso reticular. Al madurar el callo y soportar fuerzas de apoyo en carga, se resorben las zonas que físicamente no soportan carga.

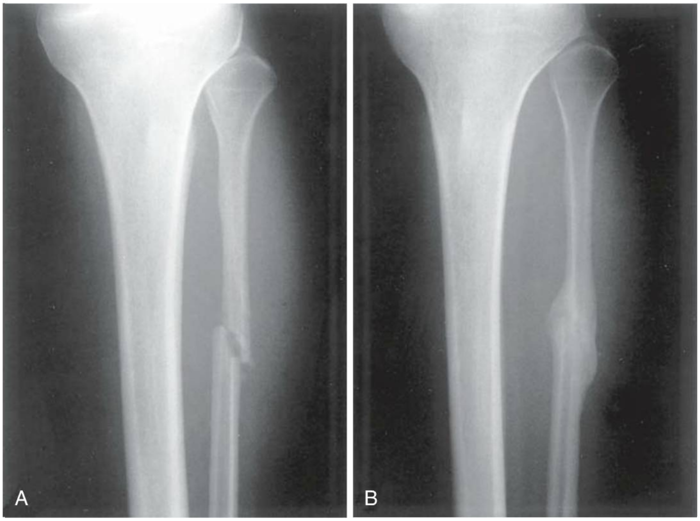


Figura 26-18 **A.** Fractura reciente del peroné. **B.** Callo abundante 6 semanas después. (Por cortesía de la Dra. Barbara Weissman, Brigham and Women's Hospital, Boston, Mass.)

De este modo, disminuye el tamaño y la forma del callo, y se restablece el contorno del hueso fracturado como *hueso laminar*. El proceso de consolidación está completo cuando se restablece la cavidad medular.

La secuencia de acontecimientos en la consolidación de una fractura puede obstaculizarse o incluso bloquearse con facilidad. Por ejemplo, las fracturas desplazadas y conminutas producen con frecuencia cierto grado de deformidad. Una inmovilización inadecuada permite el movimiento en el callo e impide su formación normal, provocando un *retraso de consolidación* o una *falta de consolidación.* Si persiste la falta de consolidación, el callo malformado sufre una degeneración quística, y la superficie luminal puede quedar revestida por células de tipo sinovial, creando una articulación falsa o *seudoartrosis.* Un obstáculo importante para la consolidación es la infección del foco de fractura, con más frecuencia en las fracturas abiertas. La malnutrición y la displasia ósea dificultan también la consolidación de las fracturas. En los niños y en los adultos jóvenes, la norma es una consolidación casi perfecta. En los adultos mayores, las fracturas se producen a menudo en el contexto de otros trastornos óseos (p. ej., osteoporosis y osteomalacia). En estas circunstancias, muchas veces es necesaria una inmovilización quirúrgica para lograr una reparación adecuada.

Osteonecrosis (necrosis avascular)

El infarto del hueso y de la médula ósea es un acontecimiento relativamente frecuente que puede ocurrir en la cavidad medular o que puede afectar tanto a la médula como a la cortical. La mayoría de los casos de necrosis ósea están relacionados con fracturas o con tratamiento corticoide. Otros factores diversos predisponen también a la osteonecrosis (tabla 26-5). Se cree que todos estos factores producen una insuficiencia vascular mediante una lesión mecánica de los vasos sanguíneos, tromboembolia, presión externa sobre los vasos u obstrucción venosa.

MORFOLOGÍA

Con independencia de la causa, los infartos medulares son localizados y afectan al hueso esponjoso y a la médula ósea. La cortical no suele estar afectada gracias a su flujo sanguíneo colateral. En los infartos subcondrales, la necrosis afecta a un segmento de tejido triangular o en forma de cuña con la lámina ósea subcondral en su base. El cartílago articular suprayacente permanece viable porque puede acceder a los nutrientes presentes en el líquido sinovial. En el análisis microscópico, el hueso necrótico se reconoce por la presencia de lagunas vacías rodeadas de adipocitos necróticos que, con frecuencia, están rotos. Los ácidos grasos liberados se unen al calcio y forman jabones de calcio insolubles que pueden persistir toda la vida. En la respuesta de reparación, los osteoclastos resorben las trabéculas necróticas. Las trabéculas que permanecen actúan como una plantilla para el depósito de hueso nuevo en un proceso denominado sustitución de arrastre. En los infartos subcondrales, la velocidad de esta sustitución es demasiado lenta para ser efectiva, de modo que se produce un colapso del hueso necrótico y distorsión, fractura o incluso desprendimiento del cartílago articular (fig. 26-19).

Tabla 26-5 Trastornos asociados a osteonecrosis

Alcoholismo
Tratamiento con bisfosfonatos (especialmente los maxilares)
Enfermedades del tejido conjuntivo
Tratamiento corticoide
Pancreatitis crónica
Enfermedad por descompresión (p. ej., enfermedad de los buzos)
Enfermedad de Gaucher
Infección
Embarazo
Radioterapia
Drepanocitosis y otras anemias (v. capítulo 14)
Traumatismos
Tumores



Figura 26-19 Cabeza femoral con una zona de osteonecrosis subcondral en forma de cuña de color amarillo claro. La separación entre el cartílago articular suprayacente y el hueso está causada por fracturas por compresión trabeculares sin reparación.

Evolución clínica. **Los síntomas dependen de la localización y de la extensión del infarto.** Normalmente, los infartos subcondrales causan dolor que al principio solo aparece con la actividad, pero al producirse cambios secundarios se vuelve constante. Los infartos subcondrales se colapsan con frecuencia y pueden provocar una artrosis secundaria grave. Por el contrario, los infartos medulares suelen ser pequeños y clínicamente asintomáticos, excepto cuando aparecen en el contexto de la enfermedad de Gaucher, la enfermedad por descompresión (p. ej., «enfermedad de los buzos»; v. capítulo 4) y la drepanocitosis. En más de 10% de las 500.000 artroplastias con prótesis que se realizan cada año en EE. UU., la causa es una complicación de la osteonecrosis.

Osteomielitis

La osteomielitis indica una inflamación del hueso y de la médula ósea, prácticamente siempre secundaria a una infección. La osteomielitis puede ser una complicación de una enfermedad sistémica, pero con frecuencia se manifiesta con un foco solitario primario de infección. Todos los microorganismos, como virus, parásitos, hongos y bacterias, pueden causar osteomielitis, pero las más frecuentes son las infecciones causadas por ciertas bacterias piógenas y micobacterias. En la actualidad, el diagnóstico y el tratamiento de la osteomielitis son difíciles en EE. UU., debido a las infecciones poco corrientes en los inmigrantes de países en desarrollo y a las infecciones oportunistas en las personas inmunodeprimidas.

Osteomielitis piógena

La osteomielitis piógena está causada casi siempre por infecciones bacterianas. Los microorganismos pueden alcanzar el hueso por: 1) diseminación hematógena; 2) extensión desde un foco contiguo, y 3) implantación directa. En los niños sanos por lo demás, la mayoría de las osteomielitis son de origen hematógeno y se localizan en huesos largos. La bacteriemia desencadenante puede estar relacionada con lesiones mucosas banales, como las que pueden producirse al defecar o al masticar con fuerza alimentos duros, o por infecciones leves de la piel. Sin embargo, en los adultos, la osteomielitis es con más frecuencia una complicación de fracturas abiertas, operaciones quirúrgicas e infecciones diabéticas de los pies.

Staphylococcus aureus es responsable del 80-90% de los casos de osteomielitis piógena con cultivo positivo. Estos microorganismos expresan proteínas de la pared celular que se unen a componentes de la matriz, como el colágeno, lo que facilita la adhesión de las bacterias al hueso. *Escherichia coli, Pseudomonas* y *Klebsiella* se identifican con más frecuencia en las personas con infecciones urinarias o en drogadictos por vía parenteral. Las infecciones bacterianas mixtas se observan en el contexto de una diseminación o de una inoculación directa de microorganismos durante una operación quirúrgica o en las fracturas abiertas. En el período neonatal son más frecuentes otras bacterias, como *Haemophilus influenzae* y los estreptococos del grupo B, y las personas con drepanocitosis son propensas a la infección por *Salmonella.* Casi en el 50% de los casos sospechosos no se identifica ningún microorganismo.

La localización de las infecciones óseas depende de la circulación sanguínea en el hueso, que cambia con la edad. En el recién nacido, los vasos metafisarios entran en el cartílago de crecimiento, y por eso es frecuente que la infección afecte a la metáfisis, a la epífisis o a ambas. En los niños, es característica la localización de los microorganismos en la metáfisis. Después del cierre del cartílago de crecimiento, los vasos metafisarios conectan con los epifisarios y crean una vía para que las bacterias lleguen a las epífisis y a las regiones subcondrales, donde se localizan con frecuencia las infecciones en el adulto.

MORFOLOGÍA

Los cambios producidos por la osteomielitis dependen de la fase (aguda, subaguda, crónica) y de la localización de la infección. En la fase aguda, proliferan las bacterias y provocan una reacción inflamatoria neutrófila. En las primeras 48 h tiene lugar una necrosis de células óseas y de la médula ósea. Las bacterias y la inflamación se propagan longitudinalmente y pueden infiltrar los sistemas de Havers hasta alcanzar el periostio. En los niños, el periostio tiene una unión laxa a la cortical. Por esta razón pueden formarse abscesos subperiósticos grandes, que pueden disecar una distancia larga a lo largo de la superficie del hueso. La elevación del periostio empeora todavía más el riego sanguíneo en la región afectada, contribuyendo a la necrosis. El hueso necrótico se denomina **secuestro.** La rotura del periostio produce un absceso de partes blandas que pueden llegar a la piel a través de una fístula. A veces, el secuestro se descompone, soltando fragmentos que salen por la fístula.

En los lactantes, pero con menos frecuencia en los adultos, la infección epifisaria se propaga a través de la superficie articular o a lo largo de las inserciones capsulares, ligamentosas y tendinosas en una articulación, produciendo una artritis séptica o supurativa, que puede destruir el cartílago articular y puede causar una incapacidad permanente. En las vértebras, el proceso es análogo, la infección destruye el platillo vertebral de cartílago hialino y el disco intervertebral, y se propaga a las vértebras adyacentes.

Después de la primera semana, las células inflamatorias crónicas liberan citocinas que estimulan la resorción ósea osteoclástica, la penetración de tejido fibroso y el depósito de hueso reactivo en la periferia. El depósito de hueso nuevo puede formar una cubierta de tejido vivo, denominada **involucro,** alrededor del segmento de hueso infectado desvitalizado (fig. 26-20). Algunas variantes morfológicas de osteomielitis tienen epónimos. El **absceso de Brodie** es un absceso intraóseo pequeño que afecta con frecuencia a la cortical y tiene una pared de hueso reactivo. La **osteomielitis esclerosante de Garré** se localiza de manera característica en la mandíbula y está asociada a una extensa formación de hueso nuevo que oculta gran parte de la estructura ósea subyacente.

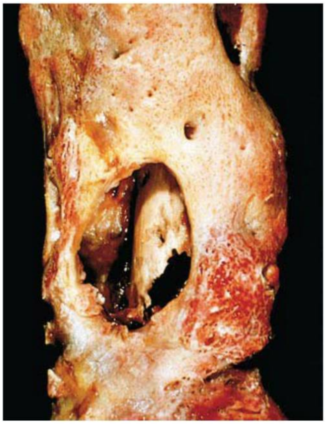


Figura 26-20 Parte del fémur extirpado a una persona con una osteomielitis con drenaje. La fístula en la cubierta subperióstica de hueso nuevo viable (involucro) permite ver la cortical necrótica nativa interna (secuestro).

Evolución clínica. La osteomielitis hematógena se manifiesta, en ocasiones, como una enfermedad sistémica aguda con malestar, fiebre, escalofríos, leucocitosis y dolor pulsátil moderado a intenso en la región afectada. En otros casos, el cuadro clínico es poco llamativo, con fiebre idiopática (más frecuente en lactantes) o dolor localizado (más frecuente en los adultos). Los hallazgos radiográficos característicos, como un foco lítico de destrucción ósea rodeado por una zona de esclerosis, deben hacer sospechar con firmeza este diagnóstico. En algunos pacientes que todavía no han recibido tratamiento, los hemocultivos son positivos, pero en la mayoría de los pacientes es necesario realizar una biopsia y cultivos de tejido óseo para identificar el microorganismo patógeno. La combinación de antibióticos y drenaje quirúrgico es curativa habitualmente.

En el 5-25% de los pacientes, la osteomielitis aguda no se cura y persiste como infección crónica. Las infecciones crónicas pueden aparecer cuando se produce un retraso diagnóstico, en presencia de necrosis extensa, por un tratamiento antibiótico o un desbridamiento quirúrgico inadecuado, o por debilidad de las defensas del anfitrión. La evolución de las infecciones crónicas puede estar salpicada de episodios de reagudización, que suelen ser espontáneos y pueden aparecer años después de inactividad de la infección. Otras complicaciones de la osteomielitis crónica son fractura patológica, amiloidosis secundaria, endocarditis, sepsis y aparición de un carcinoma epidermoide en la fístula de drenaje y de un sarcoma en el hueso infectado.

Osteomielitis por micobacterias

La incidencia de la osteomielitis por micobacterias, clásicamente un problema en los países en desarrollo, ha aumentado en el mundo industrializado debido a la inmigración y a los pacientes inmunodeprimidos. En general, el 1-3% aproximadamente de las personas con tuberculosis pulmonar o extrapulmonar tienen una infección ósea.

Los microorganismos suelen propagarse por vía hematógena y producen un foco de enfermedad visceral activa durante las fases iniciales de la infección primaria. También es posible la extensión directa (p. ej., desde un foco pulmonar a una costilla o desde los ganglios linfáticos traqueobronquiales a las vértebras cercanas) o la propagación por la circulación. La infección ósea puede persistir durante años antes de ser diagnosticada. Por lo general, las personas afectadas presentan dolor localizado, febrícula, escalofríos y pérdida de peso. La infección es solitaria habitualmente, excepto en los pacientes inmunodeprimidos. Los hallazgos histológicos, como la necrosis caseosa y los granulomas, son iguales que los de la tuberculosis en cualquier otra localización (v. capítulo 8). La osteomielitis micobacteriana suele ser más destructiva y resistente al tratamiento que la osteomielitis piógena.

La espondilitis tuberculosa (enfermedad de Pott) es especialmente destructiva. La columna vertebral está afectada en el 40% de los casos de osteomielitis micobacteriana. La infección atraviesa los discos intervertebrales para afectar varias vértebras y se extiende a las partes blandas. La destrucción de los discos y las vértebras produce, con frecuencia, fracturas por compresión permanentes que causan escoliosis o cifosis y déficits neurológicos secundarios a la compresión de la médula espinal o de los nervios raquídeos. Otras complicaciones de la osteomielitis tuberculosa son la artritis tuberculosa, la formación de una fístula de drenaje, el absceso del psoas y la amiloidosis.

Sífilis ósea

La sífilis *(Treponema pallidum)* y el pian *(Treponema pertenue)* pueden afectar al hueso. En la actualidad hay un rebrote de sífilis. No obstante, la afectación ósea sigue siendo poco frecuente, porque generalmente se diagnostica y se trata antes de que aparezca esta complicación.

En la sífilis congénita, las lesiones óseas aparecen alrededor del quinto mes de gestación y están completamente desarrolladas al nacer. Las espiroquetas tienden a localizarse en zonas de osificación endocondral activa (osteocondritis) y en el periostio (periostitis). La *tibia en sable* sifilítica está causada por un depósito voluminoso de hueso perióstico reactivo en la superficie interna y anterior de la tibia. En la sífilis adquirida, la enfermedad ósea puede comenzar al principio de la etapa terciaria, por lo general de 2 a 5 años después de la infección inicial. Los huesos afectados con más frecuencia son los de la nariz, el paladar, el cráneo y las extremidades, sobre todo los huesos tubulares largos, como la tibia.

MORFOLOGÍA

La infección ósea sifilítica se caracteriza por tejido de granulación edematoso que contiene numerosas células plasmáticas y hueso necrótico. Pueden identificarse espiroquetas en el tejido inflamatorio con tinciones histoquímicas de plata o mediante inmunohistoquímica. También pueden formarse los gomas sifilíticos característicos tanto en la sífilis congénita como en la adquirida (v. capítulo 8).

Tumores y lesiones seudotumorales del hueso

La escasa frecuencia de los tumores óseos primarios y la necesidad frecuente de realizar un tratamiento quirúrgico que a menudo produce desfiguración en este tipo de cánceres hacen que este grupo de trastornos sea especialmente problemático. Aunque las metástasis y los tumores hematopoyéticos son mucho más numerosos que las neoplasias óseas primarias, cada año se diagnostican alrededor de 2.400 casos nuevos de sarcomas óseos, que representan menos del 1% de todas las enfermedades óseas en EE. UU. Aunque no son muy frecuentes, los sarcomas óseos son mortales en el 50% de los pacientes. El tratamiento va dirigido a mejorar la supervivencia y a conservar

Tabla 26-6 Clasificación de los principales tumores primarios que afectan al hueso

Categoría y porcentaje (%)	Conducta	Tipo de tumor	Localizaciones frecuentes	Edad (años)	Morfología
Hematopoyético (20)	Maligna	Mieloma Linfoma	Vértebras, pelvis	50-60	Células plasmáticas malignas o linfocitos que ocupan la médula ósea
Formador de cartílago (30)	Benigna	Osteocondroma	Metáfisis de huesos largos	10-30	Excrecencia ósea con cubierta de cartílago
		Condroma	Huesos pequeños de manos y pies	30-50	Nódulo de cartílago hialino circunscrito en la cavidad medular
		Condroblastoma	Epífisis de huesos largos	10-20	Calcificación pericelular, circunscrita
		Fibroma condromixoide	Tibia, pelvis	20-30	Matriz de colágena a mixoide, células estrelladas
	Maligna	Condrosarcoma (convencional)	Pelvis, hombro	40-60	Se extiende desde la cavidad medular a través de la cortical en la parte blanda, condrocitos con aumento de celularidad y atipia
Formador de hueso (26)	Benigna	Osteoma osteoide	Metáfisis de huesos largos	10-20	Microtrabéculas entrelazadas, corticales de hueso reticular
		Osteoblastoma	Columna vertebral	10-20	Elementos vertebrales posteriores, histología parecida a osteoma osteoide
	Maligna	Osteosarcoma	Metáfisis de fémur distal, tibia proximal	10-20	Se extiende desde la cavidad medular, levanta el periostio, células malignas productoras de hueso reticular
Origen desconocido (15)	Benigna	Tumor de células gigantes	Epífisis de huesos largos	20-40	Destruye la cavidad medular y la cortical, capas de osteoclastos
		Quiste óseo aneurismático	Tibia proximal, fémur distal, vértebras	10-20	Cuerpo vertebral, espacios hemorrágicos separados por tabiques celulares fibrosos
	Maligna	Sarcoma de Ewing	Diáfisis de los huesos largos	10-20	Capas de células redondas pequeñas primitivas
		Adamantinoma	Tibia	30-40	Cortical, fibroso, matriz ósea con islotes epiteliales
Notocordial (4)	Maligna	Cordoma	Lámina basilar, sacro	30-60	Destruye la cavidad medular y la cortical, células espumosas en matriz mixoide

Adaptado de Unni KK, Inwards CY: Dahlin's Bone Tumors, 6th ed. Philadelphia, Lippincott-Williams & Wilkins, 2010, p 5; con autorización de Mayo Foundation.

la función de las partes del cuerpo afectadas. La mayoría de las neoplasias óseas aparecen durante las primeras décadas de la vida, sobre todo en los huesos largos de las extremidades. La aparición en ciertos grupos de edad y en localizaciones anatómicas concretas proporcionan indicios diagnósticos importantes sobre los tipos específicos de tumores. Por ejemplo, el osteosarcoma es más frecuente durante la adolescencia y, por lo general, se localiza en la rodilla, mientras que el condrosarcoma afecta a adultos mayores y se localiza en la pelvis y en la región proximal de las extremidades.

Los tumores óseos pueden manifestarse de distintas maneras. Las lesiones benignas más frecuentes suelen ser hallazgos fortuitos asintomáticos. Sin embargo, muchos tumores producen dolor o una masa de crecimiento lento. En algunas circunstancias, el primer signo de la presencia de un tumor es una fractura patológica. Las pruebas de imagen radiográficas son muy útiles para diagnosticar estas lesiones. Además de mostrar la localización y la extensión exactas del tumor, las pruebas de imagen pueden detectar características que reducen las posibilidades diagnósticas. En definitiva, en casi todos los pacientes es necesaria la biopsia para establecer un diagnóstico definitivo.

Cuando es posible, los tumores se clasifican según la célula normal o la matriz que producen. Las lesiones que no tienen un equivalente de tejido normal se agrupan según sus características clínico-patológicas (tabla 26-6). **Los tumores benignos son mucho más frecuentes que los malignos** y aparecen con más frecuencia en las tres primeras décadas de la vida, mientras que en adultos mayores es más probable que un tumor sea maligno. Con excepción de las neoplasias originadas en las células hematopoyéticas (mieloma, linfoma y leucemia), el osteosarcoma es el cáncer primario más frecuente del hueso, seguido por el condrosarcoma y el sarcoma de Ewing.

Las agresiones que producen inflamación y una lesión crónica, como los infartos óseos, la osteomielitis crónica, la enfermedad de Paget, la radioterapia y las prótesis metálicas, aumentan el riesgo de neoplasia ósea, probablemente porque la proliferación asociada a la reparación y a la inflamación crónica preparan el camino para la adquisición de mutaciones oncógenas. Como se describe más adelante, algunas de las mutaciones causales afectan a los oncogenes y a los genes supresores tumorales clásicos que están implicados en muchos otros tumores, mientras que otras afectan a los genes que participan específicamente en el desarrollo del hueso y solo están mutados en los tumores óseos.

Tumores formadores de hueso

Todos los tumores de este tipo producen osteoide sin mineralizar o hueso reticular mineralizado.

Osteoma osteoide y osteoblastoma

El osteoma osteoide y el osteoblastoma son tumores benignos productores de hueso con características histológicas idénticas, pero difieren en tamaño, lugar de origen y síntomas. Los osteomas osteoides son, por definición, menores de 2 cm de diámetro y habitualmente afectan a hombres jóvenes en la adolescencia o en la tercera década de la vida. Estos tumores pueden aparecer en cualquier hueso, sobre todo en los huesos de las extremidades. Alrededor del 50% de estos tumores se localizan en el fémur o en la tibia, normalmente en la cortical y, con menos frecuencia, en la cavidad medular. Por lo general, tienen una cubierta gruesa de hueso cortical reactivo que puede ser el único hallazgo radiográfico. A pesar del pequeño tamaño, producen dolor nocturno intenso, que mejora con ácido acetilsalicílico y otros fármacos antiinflama-

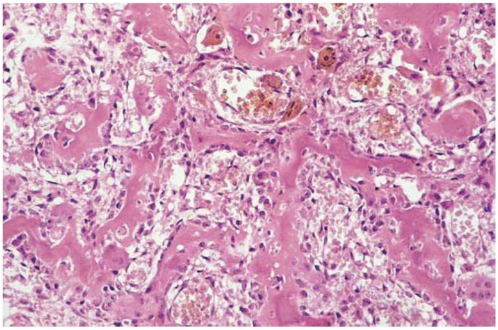


Figura 26-21 Osteoma osteoide con trabéculas de hueso reticular interconectadas de manera aleatoria revestidas por osteoblastos prominentes. Los espacios intertrabeculares contienen tejido conjuntivo laxo vascularizado.

torios no esteroideos. Es probable que el dolor esté causado por la prostaglandina E_2 (PGE_2) producida por los osteoblastos proliferantes. El osteoblastoma mide más de 2 cm y afecta con más frecuencia a la región posterior de las vértebras (láminas y pedículos). El dolor no mejora con ácido acetilsalicílico y el tumor no produce habitualmente una reacción ósea considerable. El osteoma osteoide se trata, a menudo, mediante ablación por radiofrecuencia, mientras que el tratamiento del osteoblastoma es el legrado o la extirpación en bloque. Es infrecuente la transformación maligna.

MORFOLOGÍA

El osteoma osteoide y el osteoblastoma son masas redondas a ovaladas de tejido pardo granular hemorrágico. Están bien delimitados y contienen trabéculas de hueso reticular interconectadas de manera aleatoria con un revestimiento prominente de una sola capa de osteoblastos (fig. 26-21). El estroma que rodea el hueso neoplásico está formado por tejido conjuntivo laxo que contiene numerosos capilares dilatados y congestivos. El tamaño relativamente pequeño, los límites bien definidos y las características citológicas benignas de los osteoblastos neoplásicos ayudan a distinguir estos tumores del osteosarcoma. Los osteomas osteoides provocan la formación de abundante cantidad de hueso reactivo que rodea la lesión. El tumor verdadero (denominado nido) se ve en las radiografías como una radiotransparencia redonda pequeña que puede estar mineralizada en el centro (fig. 26-22).



Figura 26-22 Radiografía de una pieza de resección con un osteoma osteoide intracortical. La radiotransparencia redonda con mineralización central representa la lesión y está rodeada de abundante hueso reactivo que ha provocado un engrosamiento cortical considerable.

Osteosarcoma

El osteosarcoma es un tumor maligno en el que las células cancerosas producen matriz osteoide o hueso mineralizado. Es el tumor maligno primario más frecuente del hueso, aparte del mieloma y del linfoma, y representa aproximadamente el 20% de los cánceres óseos primarios. El osteosarcoma afecta a todos los grupos de edad, aunque tiene una distribución bimodal por edad. El 75% de los casos afectan a personas menores de 20 años. El segundo pico de incidencia, de menor cuantía, afecta a adultos mayores que, con frecuencia, presentan trastornos y condiciones que predisponen al osteosarcoma –enfermedad de Paget, infartos óseos y radioterapia previa–. En conjunto, afecta más a los hombres que a las mujeres (1,6:1). Puede aparecer en cualquier hueso. Los tumores se originan, por lo general, en la región metafisaria de los huesos largos de las extremidades y casi el 50% se localizan en la rodilla (es decir, fémur distal o tibia proximal).

Los osteosarcomas son habitualmente masas dolorosas que aumentan de tamaño progresivamente. A veces, el primer síntoma es una fractura aguda del hueso. Por lo general, las radiografías muestran una masa mixta lítica y blástica, grande y destructiva, con bordes infiltrantes (fig. 26-23). Con frecuencia, el tumor rompe la cortical y levanta el periostio, provocando la formación de hueso perióstico reactivo. La sombra triangular entre la cortical y los extremos levantados del periostio, denominada radiográficamente *triángulo de Codman,*

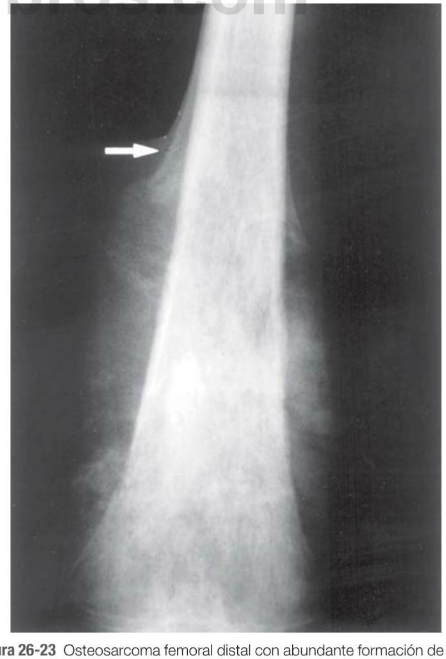


Figura 26-23 Osteosarcoma femoral distal con abundante formación de hueso que se extiende a las partes blandas. El periostio, que está levantado del hueso, ha depositado una cubierta triangular proximal de hueso reactivo denominada triángulo de Codman *(flecha).*

indica que el tumor es agresivo. Es característica, pero no diagnóstica, de osteosarcoma.

Patogenia. Aproximadamente el 70% de los osteosarcomas tienen anomalías genéticas adquiridas, como alteraciones cromosómicas numéricas y estructurales complejas. Los estudios moleculares han demostrado que estos tumores tienen habitualmente mutaciones en genes supresores tumorales y en oncogenes conocidos, como los siguientes:

- *RB,* que, como se recordará, es un regulador negativo crucial del ciclo celular. Los pacientes con mutaciones de línea germinal en *RB* tienen 1.000 veces más riesgo de osteosarcoma, y las mutaciones *RB* están presentes hasta en el 70% de los osteosarcomas esporádicos.
- *TP53,* un gen cuyo producto actúa como vigilante de la integridad genómica al promover la reparación del ADN y la apoptosis de las células con daños irreversibles (v. capítulo 7). Los pacientes con síndrome de Li-Fraumeni, que presentan mutaciones de línea germinal en el gen *TP53,* tienen una incidencia muy alta de este tumor, y en los tumores esporádicos son frecuentes las anomalías que interfieren en la función p53.
- *INK4a* está desactivado en muchos osteosarcomas. Se recordará que este gen codifica dos supresores tumorales: p16 (un regulador negativo de las cinasas dependientes de ciclina) y p14 (que potencia la función p53).
- *MDM2* y *CDK4,* que son reguladores del ciclo celular que inhiben la función p53 y RB, respectivamente, están sobreexpresados en muchos osteosarcomas de grado bajo, a menudo mediante amplificación cromosómica de la región 12q13-q15.

Los osteosarcomas tienen una incidencia máxima alrededor del brote de crecimiento de la adolescencia y se localizan con más frecuencia en la región del cartílago de crecimiento en la que los huesos crecen más deprisa. La intensa proliferación en estas regiones puede predisponer a la aparición de mutaciones que conducen a la aparición del osteosarcoma.

MORFOLOGÍA

Existen varios tipos de osteosarcomas, que se agrupan según:

- Lugar de origen (intramedular, intracortical o superficial).
- Grado histológico (bajo, alto).
- Primario (el hueso subyacente es normal) o secundario a trastornos preexistentes (tumores benignos, enfermedad de Paget, infartos óseos, radioterapia previa).
- Características histológicas (osteoblástico, condroblástico, fibroblástico, telangiectásico, células pequeñas y células gigantes).

El tipo más frecuente aparece en la metáfisis de huesos largos y es primario, intramedular, osteoblástico y de grado alto.

Los osteosarcomas son tumores voluminosos granulares, de color gris-blanco y, a menudo, contienen zonas de hemorragia y de degeneración quística (fig. 26-24). Los tumores destruyen con frecuencia las corticales circundantes y producen masas de partes blandas. La diseminación por la cavidad medular es extensa, e infiltran y sustituyen la médula ósea hematopoyética. Es infrecuente que atraviesen la lámina epifisaria o que entren en la articulación. Cuando se produce una invasión articular, el tumor crece a lo largo de estructuras tenoligamentosas o a través de la zona de inserción de la cápsula articular.

El tamaño y la forma de las células del tumor son muy diversos, y con frecuencia tienen núcleos hipercromáticos grandes. También son frecuentes las células gigantes tumorales peculiares y las mitosis, algunas anómalas (p. ej., tripolares). Las invasiones vasculares son, en general, llamativas, y en algunos tumores puede aparecer una necrosis extensa. **La formación de hueso por las células tumorales es diagnóstica** (fig. 26-25). El hueso neoplásico tiene habitualmente una estructura fina en forma de encaje, pero también puede depositarse en capas anchas o como trabéculas primitivas. Además de hueso, las células tumorales pueden producir cartílago o tejido fibroso, pero estos hallazgos no son necesarios para el diagnóstico. Cuando abunda el cartílago neoplásico maligno, el tumor se denomina **osteosarcoma condroblástico.**



Figura 26-24 Osteosarcoma del extremo proximal de la tibia. El tumor de color pardo-blanco ocupa la mayor parte de la cavidad medular de la metáfisis y de la diáfisis proximal. Ha infiltrado a través de la cortical, ha levantado el periostio y ha formado masas de partes blandas a ambos lados del hueso.

Evolución clínica. El osteosarcoma se trata con un método multimodal que comprende quimioterapia de inducción, que se administra con la presunción de que todos los pacientes tienen metástasis en el momento del diagnóstico, seguida de tratamiento quirúrgico. El pronóstico del osteosarcoma ha mejorado bastante desde la introducción de la quimioterapia, con una tasa

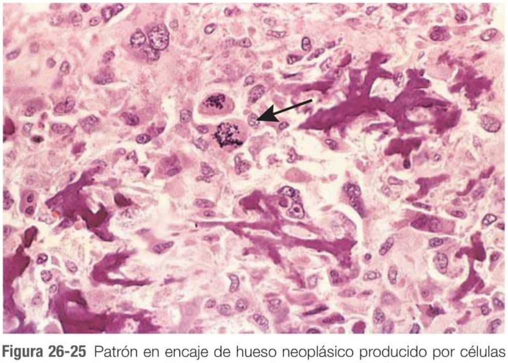


Figura 26-25 Patrón en encaje de hueso neoplásico producido por células tumorales malignas anaplásicas en un osteosarcoma. Obsérvense las formas mitóticas anómalas *(flecha).*

de supervivencia a los 5 años del 60-70% en los pacientes sin metástasis patentes en el momento del diagnóstico. Estas neoplasias agresivas se diseminan a los pulmones por vía hematógena. En el momento del diagnóstico, alrededor del 10-20% de las personas afectadas tienen metástasis pulmonares detectables. El 90% de los pacientes que mueren por este tipo de cáncer tienen metástasis en los pulmones, huesos, encéfalo y otros órganos. Por desgracia, el pronóstico de los pacientes con metástasis, recidiva de la enfermedad o un osteosarcoma secundario sigue siendo pésimo (< 20% de supervivencia a los 5 años).

Tumores formadores de cartílago

Aunque el osteosarcoma es el tumor maligno primario más frecuente del hueso, los tumores de cartílago son la mayoría de los tumores óseos primarios (tanto benignos como malignos). Se caracterizan por la formación de cartílago hialino o mixoide. El fibrocartílago y el cartílago elástico son componentes infrecuentes. Igual que la mayoría de los tumores óseos, los tumores benignos de cartílago son mucho más frecuentes que los malignos.

Osteocondroma

El osteocondroma, también denominado *exostosis*, es un tumor benigno con una cubierta de cartílago que está unido al hueso subyacente por un pedículo óseo. Es el tumor óseo benigno más frecuente, y alrededor del 85% son solitarios. El resto forma parte del *síndrome de exostosis hereditaria múltiple*, una enfermedad hereditaria autosómica dominante. Los osteocondromas solitarios se diagnostican normalmente al final de la adolescencia y al principio de la etapa adulta, mientras que los osteocondromas múltiples son aparentes en la infancia. Afecta tres veces más a los hombres que a las mujeres. Los osteocondromas aparecen solo en los huesos de origen endocondral y se localizan en la metáfisis, cerca del cartílago de crecimiento de los huesos tubulares largos, sobre todo en la rodilla. En ocasiones se localizan en los huesos de la pelvis, escápula y costillas, y en estos huesos suelen ser sésiles y tienen un pedículo corto. Los osteocondromas son masas de crecimiento lento, que pueden producir dolor si comprimen un nervio o si se fractura el pedículo. En muchos pacientes se detectan de manera fortuita. En la exostosis hereditaria múltiple, los huesos subyacentes pueden estar arqueados y acortados, como reflejo de un trastorno asociado del crecimiento epifisario.

Patogenia. Las exostosis hereditarias están asociadas a mutaciones de línea germinal con pérdida de función en los genes *EXT1* o *EXT2* y la consiguiente pérdida del alelo natural restante en los condrocitos del cartílago de crecimiento. En los osteocondromas esporádicos se ha observado también una disminución de la expresión de EXT1 o EXT2. Estos genes codifican enzimas que sintetizan glucosaminoglucanos como el sulfato de heparano. La disminución o la alteración de los glucosaminoglucanos puede impedir la difusión normal del factor Ihh, un regulador local del crecimiento del cartílago, alterando así la diferenciación de los condrocitos y la formación ósea local.

MORFOLOGÍA

Los osteocondromas son sésiles o pediculados, y su tamaño oscila entre 1 y 20 cm. La cubierta está formada por cartílago hialino benigno de grosor variable (fig. 26-26) y en la periferia está cubierto por pericondrio. El cartílago muestra un crecimiento desorganizado y sufre una osificación endocondral, de forma que el hueso nuevo forma la porción interna de la cabeza y del pedículo. La cortical del pedículo se fusiona con la cortical del hueso en el que asienta, por lo que la cavidad medular del osteocondroma está en continuidad con la del hueso subyacente.

Evolución clínica. Los osteocondromas dejan de crecer habitualmente en el momento del cierre del cartílago de crecimiento (fig. 26-27). Los tumores sintomáticos se curan mediante extirpación simple. Pocas veces en los casos esporádicos, pero con más frecuencia en la exostosis hereditaria múltiple (5-20%), el osteocondroma progresa a condrosarcoma.

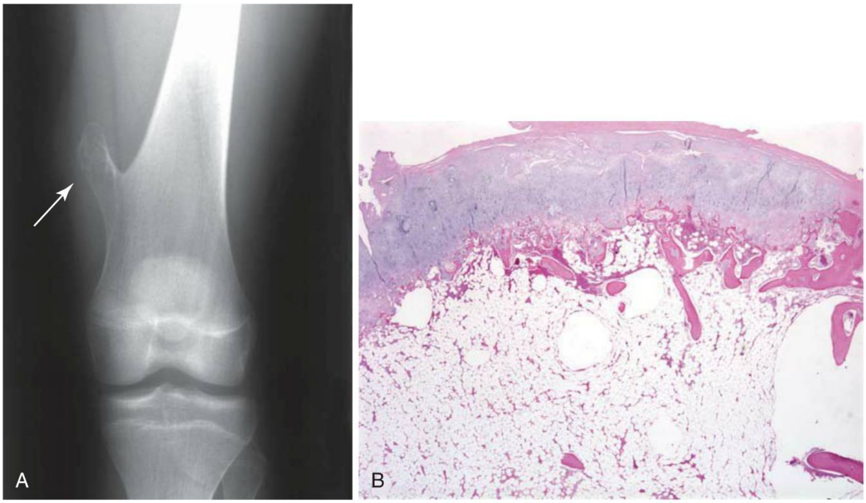


Figura 26-26 Osteocondroma. **A.** Radiografía de un osteocondroma en el fémur distal *(flecha)*. **B.** La cubierta de cartílago tiene un aspecto histológico de cartílago desorganizado parecido al cartílago de crecimiento.

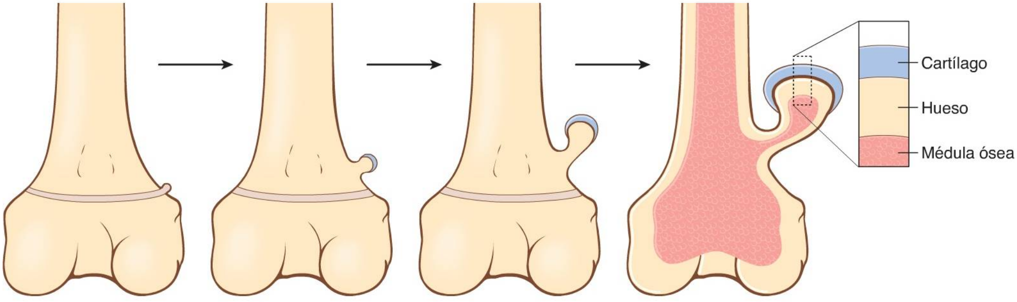


Figura 26-27 Formación de un osteocondroma a partir de una excrecencia del cartílago de crecimiento.

Condromas

Los condromas son tumores benignos de cartílago hialino que habitualmente aparecen en huesos de origen endocondral. Pueden surgir en el interior de la cavidad medular, donde se denominan *encondromas,* o en la superficie del hueso, donde se denominan *condromas yuxtacorticales*. Los encondromas son los tumores de cartílago intraóseos más frecuentes y, por lo general, se diagnostican en personas de 20 a 50 años de edad. Generalmente son lesiones metafisarias solitarias en los huesos tubulares de las manos y los pies. Las características radiográficas son lesiones radiotransparentes circunscritas con calcificaciones centrales irregulares, un borde esclerótico y una cortical intacta (fig. 26-28). La *enfermedad de Ollier* y el *síndrome de Maffucci* son trastornos no hereditarios caracterizados por numerosos encondromas. El *síndrome de Maffucci* se caracteriza, además, por la presencia de hemangiomas de células fusiformes.

La mayoría de los encondromas en los huesos grandes son asintomáticos y se detectan de manera fortuita. En ocasiones, son dolorosos y producen una fractura patológica. En las encondromatosis, los tumores pueden ser numerosos y grandes y causar deformidades graves.



Figura 26-28 Encondroma en la falange proximal. El nódulo de cartílago radiotransparente con calcificación central adelgaza, pero no penetra en la cortical.

Patogenia. Se han identificado mutaciones heterocigóticas en los genes *IDH1* e *IDH2* en los condrocitos de los encondromas sindrómicos y solitarios. Los pacientes con síndromes de encondromatosis son mosaicos, portadores de mutaciones en IDH solo en un subgrupo de células normales por lo demás a lo largo de su cuerpo. Del mismo modo, las mutaciones de IDH están presentes solo en un subgrupo de células tumorales tanto en los encondromas sindrómicos como en los solitarios. Esta situación inusual puede explicarse por las consecuencias funcionales de las mutaciones IDH1 e IDH2. Ambas hacen que las proteínas codificadas, dos isoformas de la enzima isocitrato deshidrogenasa, adquieran una actividad enzimática nueva que conduce a la síntesis de 2-hidroxiglutarato. Como se señaló en el capítulo 7, este denominado «oncometabolito» interfiere en la regulación de la metilación del ADN. Se ha planteado la hipótesis de que el 2-hidroxiglutarato producido por el subgrupo de células con mutaciones IDH en los encondromas difunde a las células adyacentes con genes IDH normales, causando así cambios epigenéticos en los adyacentes genéticamente normales (transformación por asociación).

MORFOLOGÍA

Los encondromas suelen ser menores de 3 cm, de color gris-azul y translúcidos. Están formados por nódulos bien delimitados de cartílago hialino que contienen condrocitos con características citológicas y morfológicas benignas (fig. 26-29). La porción periférica de los nódulos puede presentar una osificación endocondral, y el centro puede calcificarse e infartarse. En la enfermedad de Ollier y en el síndrome de Maffucci, los encondromas son, a veces, más celulares que los encondromas esporádicos y tienen atipia celular, lo que hace difícil distinguirlos del condrosarcoma.

Evolución clínica. El potencial de crecimiento de los condromas es limitado. El tratamiento depende de la situación clínica y, normalmente, consiste en observación o legrado. Es infrecuente que los condromas solitarios sufran una transformación sarcomatosa, pero los asociados a encondromatosis lo hacen con más frecuencia. Las personas con síndrome de Maffucci tienen también riesgo de presentar otros tipos de cáncer, como carcinomas ováricos y gliomas cerebrales.

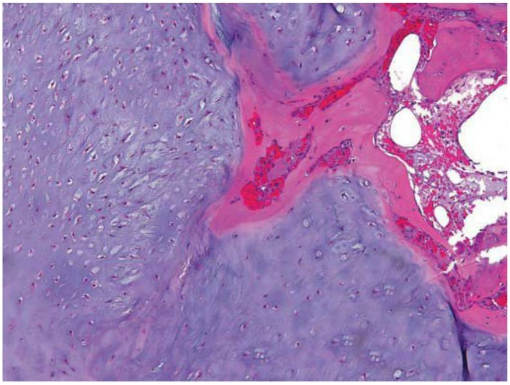


Figura 26-29 Encondroma formado por un nódulo de cartílago hialino rodeado de una capa fina de hueso reactivo.

Condrosarcoma

Los condrosarcomas son tumores malignos que producen cartílago. Se clasifican histológicamente en variantes *convencional* (produce cartílago hialino), *de células claras, desdiferenciado* y *mesenquimatoso.* Los tumores convencionales se subclasifican según la localización en *centrales* (intramedular) y *periféricos* (yuxtacortical). Los tumores centrales convencionales suponen alrededor del 90% de los condrosarcomas. El condrosarcoma es casi la mitad de frecuente que el osteosarcoma y es el segundo tumor maligno del hueso productor de matriz más frecuente. Las personas que sufren un condrosarcoma tienen habitualmente 40 años o más. La variante de células claras y, sobre todo, la mesenquimatosa afectan a personas más jóvenes, en la segunda o tercera década. La incidencia es el doble en hombres que en mujeres. Los condrosarcomas se localizan con frecuencia en el esqueleto axial, especialmente en la pelvis, el hombro y las costillas. A diferencia del encondroma benigno, no suele afectar a la región distal de las extremidades. En las pruebas de diagnóstico por imagen, la matriz calcificada se observa como focos de densidades confluentes. Un tumor de grado bajo y crecimiento lento produce un engrosamiento reactivo de la cortical, mientras que una neoplasia de grado alto más agresiva destruye la cortical y forma una masa de parte blanda. La variante de células claras es excepcional, porque se origina en las epífisis de los huesos tubulares largos. Alrededor del 15% de los condrosarcomas convencionales son secundarios y aparecen sobre un encondroma o un osteocondroma preexistente.

Aunque los condrosarcomas son genéticamente heterogéneos, se han identificado algunas anomalías reproducibles. Los condrosarcomas que aparecen en el síndrome de osteocondromatosis múltiple tienen mutaciones en los genes *EXT*, y tanto los condrosarcomas relacionados con condromatosis como los esporádicos pueden presentar mutaciones *IDH1* e *IDH2*. En los tumores esporádicos también es relativamente frecuente el silenciamiento del gen supresor tumoral *CDKN2A* por metilación del ADN.

MORFOLOGÍA

Los condrosarcomas convencionales son tumores voluminosos formados por nódulos de cartílago translúcido gris-blanco brillante, pero la matriz suele ser gelatinosa o mixoide (fig. 26-30*A*). La matriz mixoide puede rebosar en la superficie de corte. Es habitual la presencia de calcificaciones punteadas, y la necrosis central puede formar espacios quísticos. El tumor se disemina a través de la cortical al músculo o a la grasa circundante. En el análisis histológico, el cartílago infiltra la cavidad medular y rodea las trabéculas óseas preexistentes. Los tumores presentan diversos grados de celularidad, atipia citológica y actividad mitótica, y se les asigna un grado de 1 a 3. Los tumores de grado 1 tienen una celularidad relativamente baja y los condrocitos presentan núcleos vesiculares redondos con nucléolos pequeños. Por el contrario, los condrosarcomas de grado 3 se caracterizan por celularidad alta, polimorfismo extremo, células gigantes tumorales anómalas y mitosis (fig. 26-30*B*).

El **condrosarcoma desdiferenciado** es un condrosarcoma de grado bajo con un segundo componente de grado alto que no produce cartílago. El **condrosarcoma de células claras** contiene capas de condrocitos neoplásicos malignos grandes con abundante citoplasma claro, numerosas células gigantes de tipo osteoclasto y formación de hueso reactivo en el interior, que a menudo provoca confusión con el osteosarcoma. El **condrosarcoma mesenquimatoso** está formado por islotes de cartílago hialino bien diferenciado rodeados de capas de células redondas pequeñas que pueden imitar un sarcoma de Ewing.

Evolución clínica. Los condrosarcomas son habitualmente masas dolorosas que aumentan de tamaño progresivamente. Existe una correlación directa entre el grado y la conducta biológica del tumor. Por fortuna, la mayoría de los condrosarcomas convencionales son tumores de grado 1 con tasas de supervivencia del 80-90% a los 5 años (frente al 43% para los

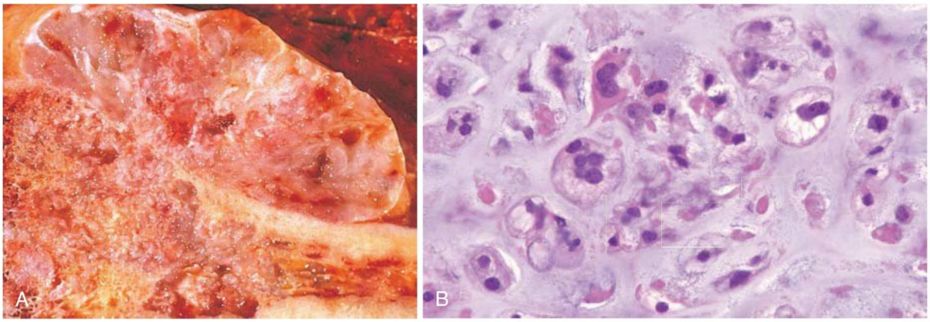


Figura 26-30 Condrosarcoma. **A.** Nódulos de cartílago hialino y mixoide que penetran en la cavidad medular crecen a través de la cortical y forman una masa de parte blanda relativamente bien delimitada. **B.** Condrocitos anaplásicos en una matriz de cartílago hialino en un condrosarcoma de grado 3.

de grado 3). Los condrosarcomas de grado 1 no suelen producir metástasis, mientras que un 70% de los tumores de grado 3 se diseminan por vía hematógena, principalmente a los pulmones. El tratamiento del condrosarcoma convencional es la extirpación quirúrgica amplia. Los condrosarcomas mesenquimatosos y desdiferenciados también se tratan mediante extirpación quirúrgica, pero se añade quimioterapia, porque su evolución clínica es más agresiva.

Tumores de origen desconocido

Tumores de la familia del sarcoma de Ewing

El **sarcoma de Ewing** es un tumor óseo maligno caracterizado por células redondas primitivas sin una diferenciación clara. Hace poco tiempo, el sarcoma de Ewing y el **tumor neuroectodérmico primitivo** (PNET) se han unificado en una misma categoría de **tumores de la familia del sarcoma de Ewing** (TFSE), basándose en características clínicas, morfológicas, bioquímicas y moleculares compartidas (v. más adelante). Aunque el PNET tiene más diferenciación neuroectodérmica que el sarcoma de Ewing, la distinción carece de relevancia clínica.

Los tumores de la familia del sarcoma de Ewing representan alrededor del 6-10% de los tumores óseos malignos primarios y siguen al osteosarcoma como segundo grupo más frecuente de sarcomas óseos en la infancia. De todos los sarcomas óseos, los TFSE son los que tienen una media de edad más baja en su presentación, porque aproximadamente el 80% son menores de 20 años. La incidencia es ligeramente más alta en niños que en niñas, sobre todo blancos. Es infrecuente en negros o en asiáticos. Los TFSE se localizan, habitualmente, en la diáfisis de huesos tubulares largos, sobre todo el fémur y los huesos planos de la pelvis. Son masas dolorosas que aumentan de tamaño y la región afectada presenta con frecuencia dolor a la palpación, aumento de temperatura y tumefacción. Algunas personas tienen signos sistémicos que imitan una infección, como fiebre, velocidad de sedimentación alta, anemia y leucocitosis. Las radiografías simples muestran un tumor lítico destructivo con bordes infiltrantes y extensión a las partes blandas circundantes. La reacción perióstica característica produce capas de hueso reactivo depositado en forma de *capas de cebolla*.

Patogenia. La mayoría de los TFSE contienen una translocación (11;22) (q24;q12) que produce una fusión dentro del marco de lectura del gen *EWS* en el cromosoma 22 con el gen *FLI1*. Las translocaciones variantes fusionan *EWS* con otros miembros de la familia del factor de transcripción ETS. Los puntos de fusión exactos difieren entre los tumores, lo que produce distintos efectos secuencia abajo. No se conoce aún cómo contribuyen a la transformación las proteínas de fusión EWS. Se han propuesto efectos en la transcripción, en el empalme del ARN y en el mecanismo del ciclo celular. Del mismo modo, todavía no se ha identificado la célula de origen. Los candidatos destacados son las células madre mesenquimatosas y las células neuroectodérmicas primitivas.

MORFOLOGÍA

Aunque surge en la cavidad medular, el sarcoma de Ewing invade habitualmente la cortical, el periostio y las partes blandas. El tumor es blando, de color pardo-blanco y, a menudo, contiene zonas de hemorragia y necrosis. Está formado por capas de células redondas pequeñas uniformes ligeramente más grandes y más cohesionadas que los linfocitos (fig. 26-31). Tienen poco citoplasma, que puede verse de color claro porque contiene abundante glucógeno. La presencia de rosetas de Homer-Wright (grupos redondos de células con un espacio fibrilar central) indica mayor grado de diferenciación neuroectodérmica. Aunque el tumor contiene tabiques fibrosos, en general comprende poco estroma. Puede aparecer una llamativa necrosis geográfica y, para la densa celularidad que contiene, este tumor suele tener relativamente pocas mitosis.

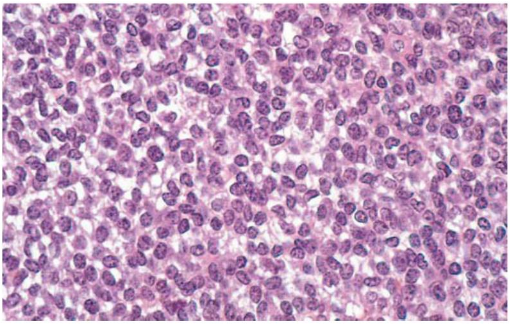


Figura 26-31 Sarcoma de Ewing formado por capas de células redondas pequeñas con pequeñas cantidades de citoplasma claro.

Evolución clínica. Los TFSE son neoplasias malignas agresivas que se tratan mediante quimioterapia de inducción seguida de extirpación quirúrgica con o sin radioterapia. La disponibilidad de quimioterapia efectiva ha conseguido una tasa de supervivencia del 75% a los 5 años y una tasa de curación a largo plazo del 50%. Un factor pronóstico importante es el grado de necrosis causado por la quimioterapia.

Tumor de células gigantes

El tumor de células gigantes recibe este nombre porque en la histología predominan las células gigantes multinucleadas de tipo osteoclasto, que son la causa del sinónimo **osteoclastoma.** Es una neoplasia benigna relativamente infrecuente, pero localmente agresiva. Por lo general, afecta a personas de entre 20 y 50 años.

Patogenia. Los datos recientes indican que las células neoplásicas del tumor de células gigantes son precursores primitivos del osteoblasto, pero representan solo una minoría de las células del tumor. La mayor parte del tumor corresponde a osteoclastos no neoplásicos y sus precursores. Las células neoplásicas expresan una concentración elevada de RANKL, que estimula la proliferación de precursores de osteoclastos y su diferenciación en osteoclastos maduros mediante RANK expresado por estas células. Sin embargo, está ausente la interacción entre los osteoblastos y los osteoclastos, que en circunstancias normales regula este proceso durante la remodelación ósea. El resultado es una resorción de matriz ósea localizada, pero muy destructiva por osteoclastos reactivos.

Los tumores de células gigantes se originan en la epífisis, pero pueden extenderse a la metáfisis. La mayoría se localiza en la rodilla (fémur distal y tibia proximal), pero puede afectar a cualquier hueso prácticamente. La localización característica de estos tumores cerca de las articulaciones produce, a menudo, síntomas parecidos a una artritis. A veces, producen fracturas patológicas. Aunque la mayoría son solitarios, en ocasiones son tumores multicéntricos, sobre todo en la región distal de las extremidades.



Figura 26-32 Este tumor de células gigantes en el peroné proximal es predominantemente lítico y expansivo, con destrucción de la cortical. También se observa una fractura patológica.

MORFOLOGÍA

Los tumores de células gigantes destruyen, a menudo, la cortical adyacente, produciendo una masa abombada de partes blandas delimitada por una cubierta delgada de hueso reactivo (fig. 26-32). Son masas grandes, de color pardo-rojizo, que a menudo presentan degeneración quística. En el análisis histológico, el tumor está formado por capas de células mononucleares ovales uniformes y numerosas células gigantes de tipo osteoclasto con 100 núcleos o más (fig. 26-33). Los núcleos de las células mononucleares y los de los osteoclastos son parecidos, ovoides con nucléolos prominentes. Por eso es difícil identificar en el análisis histológico ordinario la población neoplásica de precursores de osteoblastos. La necrosis y la actividad mitótica pueden ser prominentes. Aunque puede haber hueso reactivo, sobre todo en la periferia del tumor, las células tumorales no sintetizan hueso ni cartílago.

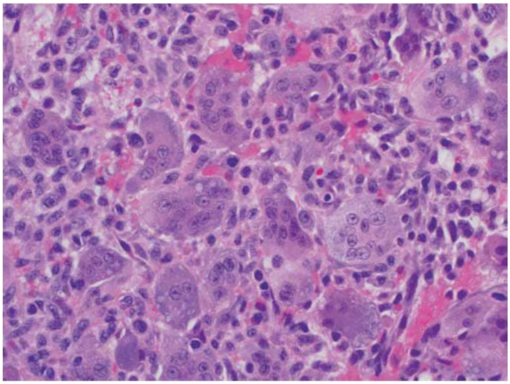


Figura 26-33 Tumor de células gigantes benigno con abundantes células gigantes multinucleadas sobre un fondo de células estromales mononucleares.

Evolución clínica. Los tumores de células gigantes se tratan, por lo general, mediante legrado, pero la tasa de recidiva local es del 40-60%. Hasta el 4% de estos tumores metastatizan en los pulmones, pero, a veces, sufren una remisión espontánea y casi nunca son mortales. En los últimos años, el denosumab, un inhibidor de RANKL, ha logrado resultados prometedores como tratamiento complementario del tumor de células gigantes.

Quiste óseo aneurismático

El quiste óseo aneurismático (QOA) es un tumor caracterizado por espacios quísticos compartimentados que contienen sangre. Los hallazgos radiográficos e histológicos característicos del QOA pueden verse también como una reacción secundaria a otros tumores óseos primarios. El QOA primario afecta a todos los grupos de edad, pero normalmente aparece durante las dos primeras décadas de vida y en ambos sexos. Se localiza con más frecuencia en la metáfisis de los huesos largos y en los elementos posteriores de la columna vertebral. Los signos y los síntomas más frecuentes son dolor y tumefacción. Cuando el QOA se localiza en las vértebras, puede comprimir los nervios y producir síntomas neurológicos. Las fracturas patológicas son infrecuentes. El QOA secundario puede asociarse a distintas neoplasias primarias, sobre todo el tumor de células gigantes y el condroblastoma.

En las radiografías, el QOA es habitualmente una lesión excéntrica expansiva con límites nítidos (fig. 26-34*A*). La mayoría de las lesiones son completamente líticas y muchas tienen una capa fina de hueso reactivo en la periferia. La tomografía computarizada y la resonancia magnética pueden poner de manifiesto los tabiques internos y los niveles líquido-líquido característicos (fig. 26-34*B*).

Patogenia. Las células fusiformes del QOA presentan, con frecuencia, reordenamientos del cromosoma 17p13 que producen una fusión de la región codificadora de *USP6* con los promotores de los genes que están muy expresados en los osteoblastos, produciendo una sobreexpresión de USP6. *USP6* codifica una proteasa específica de ubicuitina que regula la actividad del factor de transcripción NF-κB. El aumento de la actividad NF-κB puede aumentar la expresión de genes como los de las metaloproteinasas de la matriz, que producen una resorción quística del hueso. Los QOA secundarios no tienen reordenamientos *USP6* y pueden estar causados por mecanismos epigenéticos.

MORFOLOGÍA

El quiste óseo aneurismático está formado por varios espacios quísticos que contienen sangre separados por tabiques delgados de color pardo-blanquecino (fig. 26-35). Los tabiques están formados por fibroblastos uniformes redondos, células gigantes multinucleadas de tipo osteoclasto y hueso reticular reactivo. El hueso está tapizado de osteoblastos y, por lo general, se deposita siguiendo los contornos de los tabiques fibrosos. Aproximadamente un tercio de estos tumores contienen una matriz densamente calcificada inusual denominada «hueso azul». La necrosis es infrecuente, a menos que exista una fractura patológica.

Evolución clínica. El tratamiento del quiste óseo aneurismático es quirúrgico, por lo general mediante legrado o, en determinadas circunstancias, resección en bloque. La tasa de recidivas es baja, y puede producirse una remisión espontánea después de una extirpación incompleta.

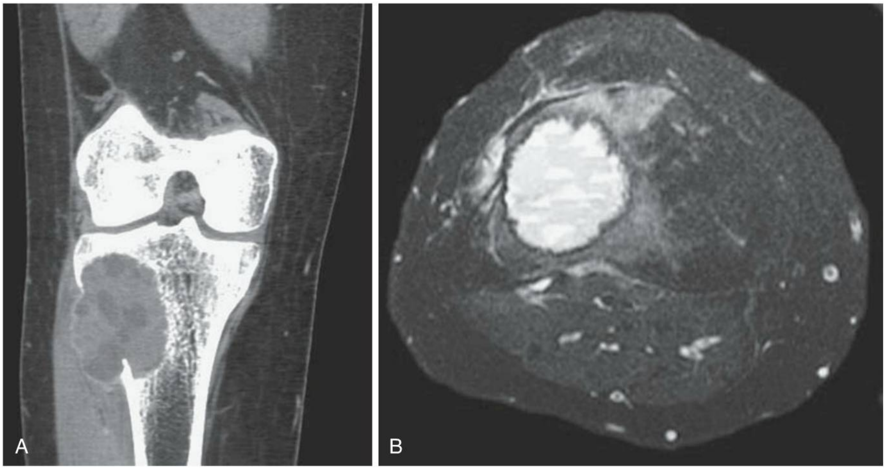


Figura 26-34 **A.** Imagen frontal de tomografía computarizada que muestra un quiste óseo aneurismático en la tibia. El componente de parte blanda está delimitado por una capa fina de hueso subperióstico reactivo. **B.** Imagen axial de resonancia magnética que muestra niveles líquido-líquido característicos.

Lesiones que simulan neoplasias primarias

Defecto fibroso cortical y fibroma no osificante

Los **defectos fibrosos corticales** (también denominados **defectos fibrosos metafisarios**) son muy frecuentes y están presentes en el 30-50% de los niños menores de 2 años. La inmensa mayoría tiene una localización excéntrica en la metáfisis distal del fémur y proximal de la tibia, y casi la mitad son bilaterales o múltiples. Suelen ser pequeños, alrededor de 0,5 cm de diámetro. Los que alcanzan 5-6 cm de tamaño se consideran **fibromas no osificantes,** que, por lo general, no se detectan hasta la adolescencia o la edad adulta.

MORFOLOGÍA

Tanto el defecto cortical fibroso como el fibroma no osificante producen lesiones radiotransparentes de contornos nítidos y con eje mayor paralelo a la cortical y un reborde fino de esclerosis (fig. 26-36). Son lesiones celulares de color gris a pardo-amarillento, que contienen fibroblastos y macrófagos. Los fibroblastos citológicamente uniformes están dispuestos con frecuencia con un patrón estoriforme (arremolinado), y los macrófagos pueden adoptar la forma de células gigantes multinucleadas o de células agrupadas con citoplasma espumoso (fig. 26-37). Es frecuente la presencia de hemosiderina.

Los defectos fibrosos corticales son asintomáticos y, por lo general, se detectan en las radiografías como hallazgo fortuito. Los hallazgos en las radiografías simples son tan específi-

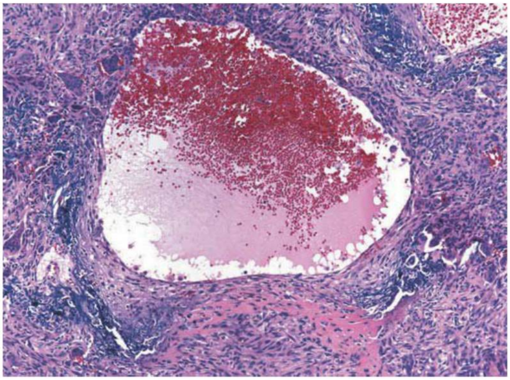


Figura 26-35 Quiste óseo aneurismático con un espacio quístico que contiene sangre rodeado por una pared fibrosa con fibroblastos proliferantes, hueso reticular reactivo y células gigantes de tipo osteoclasto.



Figura 26-36 Fibroma no osificante en la metáfisis tibial distal que produce una radiotransparencia lobulada rodeada por un borde esclerótico.

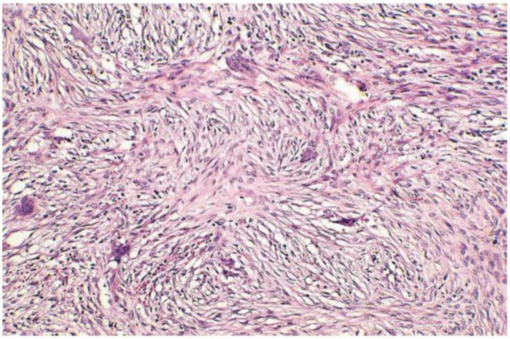


Figura 26-37 Patrón estoriforme creado por células fusiformes benignas con células gigantes de tipo osteoclasto dispersas característico de un defecto fibroso cortical y del fibroma no osificante.

cos que pocas veces es necesaria una biopsia. La mayoría de los defectos fibrosos corticales tiene un potencial de crecimiento limitado y desaparecen de modo espontáneo en varios años, siendo reemplazados por hueso cortical normal. Los pocos que aumentan de tamaño progresivamente para convertirse en fibromas no osificantes pueden causar una fractura patológica o hacen necesaria una biopsia y un legrado para descartar otros tipos de tumores.

Displasia fibrosa

La displasia fibrosa es un tumor benigno que se ha relacionado con una detención localizada del desarrollo. Están presentes todos los componentes del hueso normal, pero no se diferencian en estructuras maduras. Las lesiones aparecen durante el desarrollo del esqueleto y tienen varios patrones clínicos distintivos, aunque, en ocasiones, se solapan:

- Monostótica: afecta a un solo hueso.
- Poliostótica: afecta a varios huesos.
- *Síndrome de Mazabraud:* displasia fibrosa (habitualmente poliostótica) y mixomas de partes blandas.
- *Síndrome de McCune-Albright:* enfermedad poliostótica asociada a manchas cutáneas café con leche y anomalías endocrinas, sobre todo pubertad precoz.

Patogenia. Todas las manifestaciones señaladas están causadas por una mutación somática de ganancia de función durante el desarrollo en el gen *GNAS1,* un gen que también está mutado en los adenomas hipofisarios (v. capítulo 24). Las mutaciones producen una proteína G_2 activa constitutivamente que estimula la proliferación celular. La extensión del fenotipo depende de: 1) la fase de la embriogenia en la que se adquiere la mutación, y 2) el destino de la célula portadora de la mutación. En un extremo, una mutación durante la embriogenia produce el síndrome de McCune-Albright, mientras que una mutación en un precursor de osteoblasto, durante o después de la formación del esqueleto, produce una displasia fibrosa monostótica. Las manifestaciones óseas están causadas por la interrupción mediada por AMPc-G_s de la diferenciación normal de los osteoblastos a partir de los precursores.

MORFOLOGÍA

Las lesiones de la displasia fibrosa son circunscritas, intramedulares y de tamaño muy diverso. Las lesiones más grandes se expanden y distorsionan el hueso. El tejido es granular de color pardo-blanco y está formado por trabéculas curvas de hueso reticular rodeadas de una proliferación fibroblástica moderadamente celular. El hueso carece de revestimiento osteoblástico prominente (fig. 26-38). También hay nódulos de cartílago hialino con aspecto de cartílago de crecimiento desorganizado en el 20% de los casos aproximadamente. Otros hallazgos frecuentes son degeneración quística, hemorragia y macrófagos espumosos.

Evolución clínica. La displasia fibrosa monostótica afecta por igual a los niños y a las niñas, habitualmente al inicio de la adolescencia, y a menudo deja de crecer al cerrarse el cartílago de crecimiento. Los huesos afectados con más frecuencia son el fémur, la tibia, las costillas, los maxilares, la bóveda craneal y el húmero. La lesión suele ser asintomática y, por lo general, se detecta de manera fortuita, pero puede producir dolor, fractura y diferencia de longitud de las extremidades. La lesión se detecta con facilidad en las radiografías por su aspecto característico en vidrio deslustrado y por sus bordes nítidos. Las lesiones sintomáticas curan mediante legrado.

La displasia fibrosa poliostótica se manifiesta ligeramente antes que la monostótica y puede continuar causando problemas en la etapa adulta. Los huesos afectados, en orden descendente de frecuencia, son el fémur, el cráneo, la tibia, el húmero, las costillas, el peroné, el radio, el cúbito, la mandíbula y las vértebras. Existe afectación craneofacial en el 50% de los pacientes con un número moderado de huesos afectados y en el 100% de los pacientes con una enfermedad extendida. La enfermedad poliostótica tiende a afectar la cintura escapular y la cintura pélvica, causando una enfermedad progresiva y grave con deformidades incapacitantes y fracturas. Puede ser necesario realizar varias operaciones quirúrgicas para corregir las deformidades. Los bisfosfonatos pueden ser útiles para disminuir la intensidad del dolor óseo. Una complicación infrecuente, habitualmente en los pacientes con la forma poliostótica, es la transformación maligna de una lesión en un sarcoma.

El *síndrome de Mazabraud* presenta las características óseas de la displasia fibrosa poliostótica con varias deformidades óseas identificadas en la infancia. Los mixomas intramusculares aparecen con frecuencia en la edad adulta en la misma región anatómica afectada por la displasia fibrosa. Aunque estos tumores son benignos, pueden producir síntomas por compresión local o una deformidad adicional de una extremidad, pero la extirpación quirúrgica es curativa.

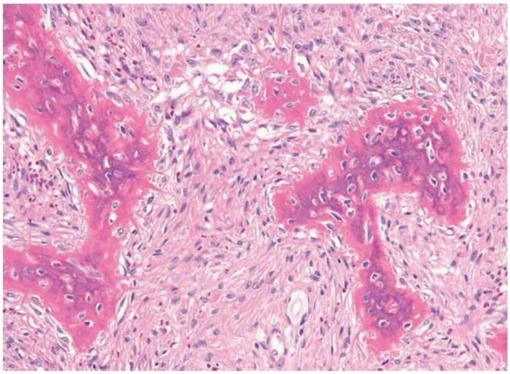


Figura 26-38 Displasia fibrosa con trabéculas curvas de hueso reticular sin un revestimiento osteoblástico visible sobre un fondo de tejido fibroso.

La manifestación clínica más frecuente del *síndrome de McCune-Albright* es un desarrollo sexual prematuro, que afecta más a menudo a las niñas. Este síndrome comprende otras endocrinopatías, como hipertiroidismo, adenomas hipofisarios que producen hormona del crecimiento e hiperplasia suprarrenal primaria. Las lesiones óseas suelen ser unilaterales y la pigmentación de la piel está limitada habitualmente al mismo lado del cuerpo. Las máculas cutáneas características son grandes, de color oscuro a café con leche, con bordes sinuosos irregulares, y se localizan principalmente en el cuello, el tórax, la espalda, el hombro y la región pélvica. Las manifestaciones óseas se tratan igual que las de la displasia fibrosa poliostótica, y las endocrinopatías se tratan con fármacos, por ejemplo, con inhibidores de la aromatasa para la pubertad precoz.

Metástasis

Las metástasis son la forma más frecuente de cáncer óseo, superando con creces el número de cánceres óseos primarios. Las vías de diseminación son: 1) extensión directa; 2) diseminación linfática o hematógena, y 3) siembra intravertebral (a través del plexo venoso de Batson). Cualquier cáncer puede propagarse al hueso, pero, en los adultos, más del 75% de las metástasis óseas tienen su origen en un cáncer de próstata, mama, riñón y pulmón. En los niños, las metástasis óseas tienen su origen en un neuroblastoma, tumor de Wilms, osteosarcoma, sarcoma de Ewing y rabdomiosarcoma.

Las metástasis óseas son generalmente multifocales. Sin embargo, el carcinoma renal y el de tiroides pueden producir lesiones solitarias. La mayoría de las metástasis afecta al esqueleto de la cabeza y del tronco (columna vertebral, pelvis, costillas, cráneo y esternón). La médula ósea roja en estas regiones, con abundantes capilares y un flujo sanguíneo lento, facilita la implantación y el crecimiento de las células tumorales. Las metástasis en los huesos pequeños de las manos y los pies son infrecuentes, y, por lo general, proceden de un cáncer de pulmón, riñón o colon.

La imagen radiográfica de las metástasis puede ser *lítica* (destrucción de hueso), *blástica* (formación de hueso) o *mixta,* lítica y blástica. Además, algunos cánceres están asociados a un patrón predominante u otro. Por ejemplo, en el adenocarcinoma prostático predominan las metástasis blásticas, mientras que los carcinomas de riñón, pulmón, tubo digestivo y el melanoma producen lesiones líticas. Las interacciones bidireccionales entre las células cancerosas metastásicas y las células del hueso nativo son responsables de los cambios que se producen en la matriz ósea. Las células tumorales no producen una resorción ósea directa en las lesiones líticas, sino que segregan sustancias como prostaglandinas, citocinas y PTHrP, que aumentan la expresión de RANKL en los osteoblastos y en las células estromales, estimulando así la actividad de los osteoclastos. Al mismo tiempo, el crecimiento de las células tumorales se ve favorecido por la liberación de factores de crecimiento unidos a la matriz (p. ej., TGF-β, IGF-1 y FGF) durante la resorción ósea. Las metástasis escleróticas pueden estar producidas por células tumorales que segregan proteínas WNT que estimulan la formación de hueso por los osteoblastos.

La presencia de metástasis óseas implica, por desgracia, un pronóstico sombrío, porque indica una diseminación extensa del cáncer. Las medidas terapéuticas van orientadas a mejorar los síntomas y a evitar una diseminación adicional. Las opciones terapéuticas son quimioterapia sistémica, radioterapia localizada y bisfosfonatos. Puede ser necesario un tratamiento quirúrgico para estabilizar las fracturas patológicas.

CONCEPTOS CLAVE

Tumores óseos y lesiones seudotumorales

Los tumores óseos primarios se clasifican según la célula normal o la matriz que producen. El resto se agrupa según las características clínico-patológicas. La mayoría de los tumores óseos primarios son benignos. Las metástasis, sobre todo las de los adenocarcinomas, son más frecuentes que las neoplasias óseas primarias.

Los tipos principales de tumores óseos primarios son:

- **Formadores de hueso:** el osteoblastoma y el osteoma osteoide contienen osteoblastos benignos que sintetizan osteoide. El osteosarcoma es un tumor de osteoblastos malignos que afecta principalmente a los adolescentes y tiene una evolución clínica agresiva.
- **Formadores de cartílago:** el osteocondroma es una exostosis polipoidea con una cubierta de cartílago. Existen formas esporádicas y sindrómicas causadas por mutaciones en los genes *EXT.* Los condromas son tumores intramedulares benignos que producen cartílago hialino y, por lo general, se localizan en los dedos de la mano. Los condrosarcomas son tumores malignos de cartílago que afectan a los adultos y se localizan en el esqueleto del tronco.
- Los **tumores de la familia del sarcoma de Ewing** son tumores malignos agresivos de células redondas pequeñas asociados con frecuencia a una translocación t(11;22).
- El **defecto cortical fibroso** y la **displasia fibrosa** son ejemplos poco frecuentes de trastornos causados por mutaciones de ganancia de función que se producen durante el desarrollo.

ARTICULACIONES

Las articulaciones permiten el movimiento y proporcionan estabilidad mecánica. Se clasifican como *sólidas (no sinoviales)* y *con cavidad (sinoviales).* Las articulaciones sólidas, también denominadas *sinartrosis,* proporcionan integridad estructural y permiten una movilidad mínima. Carecen de espacio articular y se clasifican según el tipo de tejido conjuntivo (tejido fibroso o cartílago) que une los extremos de los huesos. Las sinartrosis fibrosas comprenden las suturas craneales y las uniones entre las raíces de los dientes y los maxilares. Las sinartrosis cartilaginosas (sincondrosis) están representadas por las sínfisis (manubrioesternal y púbica). Por el contrario, las articulaciones sinoviales tienen un espacio articular que permite gran amplitud de movimiento. Situadas entre los extremos de los huesos formados por osificación endocondral, están protegidas por una cápsula fibrosa densa reforzada por ligamentos y músculos. El límite del espacio articular es la membrana sinovial que se ancla con firmeza a la cápsula subyacente y no cubre la superficie articular. Su contorno es liso, excepto cerca de la inserción ósea, donde se proyecta en numerosos pliegues vellosos. Las membranas sinoviales están tapizadas por dos tipos de células dispuestas en una a cuatro capas de espesor. Los sinoviocitos de tipo A son macrófagos especializados con actividad fagocítica. Los sinoviocitos de tipo B son parecidos a los fibroblastos y sintetizan ácido hialurónico y distintas proteínas. El revestimiento sinovial carece de membrana basal, lo que permite un intercambio eficiente de nutrientes, productos de desecho y gases entre la sangre y el líquido sinovial. El líquido sinovial es un filtrado del plas-

ma que contiene ácido hialurónico, que actúa como lubricante viscoso y nutre el cartílago hialino articular.

El cartílago hialino es un tejido conjuntivo especializado idealmente preparado para actuar como amortiguador elástico y superficie resistente al desgaste. Carece de riego sanguíneo y no tiene drenaje linfático ni inervación. El cartílago hialino está formado por agua (70%), colágeno de tipo II (10%), proteoglucanos (8%) y condrocitos. Las fibras de colágeno permiten al cartílago soportar fuerzas de tensión y transmitir fuerzas verticales. El agua y los proteoglucanos proporcionan al cartílago hialino su resistencia a la compresión y desempeñan un papel importante para disminuir la fricción. Los condrocitos sintetizan la matriz y también realizan su digestión enzimática, con una vida media de los diferentes componentes entre semanas (proteoglucanos) y años (colágeno de tipo II). Los condrocitos segregan enzimas degradantes en forma inactiva y aportan inhibidores enzimáticos a la matriz. Las enfermedades que destruyen el cartílago articular lo hacen mediante activación de enzimas catabólicas y disminución de la producción de inhibidores, acelerando así la velocidad de degradación de la matriz. Las citocinas, como IL-1 y TNF, desencadenan el proceso de degradación. Estas citocinas proceden de los condrocitos, los sinoviocitos, los fibroblastos y las células inflamatorias. La destrucción del cartílago articular por células autóctonas es un mecanismo importante en muchas artropatías.

Artrosis

La artrosis, también denominada artropatía degenerativa, se caracteriza por la degeneración del cartílago que provoca un fracaso estructural y funcional de las articulaciones sinoviales. Es el tipo más frecuente de artropatía. Los costes anuales derivados de la pérdida de productividad y del tratamiento de la artrosis superan los 65.000 millones de dólares en EE. UU. Aunque el término artrosis implica un trastorno inflamatorio, se considera que es una enfermedad intrínseca del cartílago en la que los condrocitos responden a las agresiones bioquímicas y mecánicas, provocando una degradación de la matriz.

En la mayoría de las personas, la artrosis aparece de modo gradual, sin una causa desencadenante clara, como fenómeno del envejecimiento (*artrosis primaria* o *idiopática*). En estas personas, la enfermedad es habitualmente oligoarticular (afecta a pocas articulaciones), pero puede ser generalizada. En el 5% de los casos aproximadamente la artrosis afecta a personas más jóvenes con algún trastorno predisponente, como deformidad de una articulación, una lesión articular previa o una enfermedad sistémica subyacente, como diabetes, ocronosis, hemocromatosis u obesidad pronunciada que pone en riesgo las articulaciones. En estas circunstancias, la enfermedad se denomina *artrosis secundaria*. El sexo tiene cierta influencia en su distribución. En la mujer afecta con más frecuencia a las rodillas y a las manos, y en el hombre las caderas.

Patogenia. **Las lesiones de la artrosis están causadas por degeneración y reparación distorsionada del cartílago articular.** El cartílago articular contribuye al movimiento prácticamente sin fricción de la articulación, al tiempo que proporciona resistencia a la tensión y a la compresión, por el colágeno de tipo II y por los proteoglucanos, respectivamente, sintetizados ambos por los condrocitos. Aunque antes se consideraba que la artrosis era un proceso inevitable de desgaste y rotura, este es un concepto simplista, porque, en la actualidad, se sabe que la enfermedad implica cambios patológicos complejos en los condrocitos y en la matriz.

Los cambios en los condrocitos pueden separarse en tres fases: 1) lesión del condrocito, relacionada con factores genéticos y bioquímicos; 2) artrosis inicial, en la que los condrocitos proliferan y segregan mediadores inflamatorios, colágenos, proteoglucanos y proteasas que actúan en concierto para remodelar la matriz cartilaginosa e iniciar cambios inflamatorios secundarios en la sinovial y en el hueso subcondral, y 3) artrosis final, en la que la lesión repetitiva y la inflamación crónica conducen a disminución del número de condrocitos, pérdida considerable de cartílago y cambios extensos en el hueso subcondral.

La artrosis afecta prácticamente a todos los componentes extracelulares del cartílago articular. Las metaloproteinasas de la matriz degradan el colágeno de tipo II. Aunque los condrocitos sintetizan y segregan continuamente proteoglucanos durante el avance de la enfermedad, con el tiempo la degradación supera a la síntesis, y cambia la composición de los proteoglucanos. Las células inflamatorias son escasas, pero en la artrosis se ha implicado a las citocinas y a factores difusibles asociados a otras enfermedades inflamatorias, en concreto TGF-β (que activa las metaloproteinasas de la matriz), TNF, prostaglandinas y óxido nítrico.

Las influencias ambientales y genéticas contribuyen a la patogenia de la artrosis. Los factores ambientales principales están relacionados con el envejecimiento y con la sobrecarga biomecánica. La asociación al envejecimiento es firme. La prevalencia de artrosis aumenta de modo exponencial después de los 50 años, y alrededor del 40% de las personas mayores de 70 están afectadas. Los estudios en familias y en gemelos señalan que el riesgo de artrosis es la suma de varios genes, cada uno con un efecto pequeño. Los estudios de genes candidatos y de asociación de genoma completo muestran que la artrosis es genéticamente heterogénea.

MORFOLOGÍA

En las primeras fases de la artrosis, los condrocitos proliferan formando conglomerados (la denominada clonación). Al mismo tiempo, aumenta el contenido de agua de la matriz y disminuye la concentración de proteoglucanos. Las fibras de colágeno de tipo II, que en condiciones normales tienen una disposición horizontal en la zona superficial, se escinden, creando fisuras y hendiduras en la superficie articular (fig. 26-39*A*). Esto se manifiesta por una superficie articular blanda granular. A largo plazo, los condrocitos mueren y se desprenden porciones de espesor total del cartílago. Los fragmentos de cartílago y hueso subcondral desprendidos permanecen en la articulación, formando cuerpos libres (ratones articulares). La lámina de hueso subcondral expuesta se convierte en la nueva superficie articular, y la fricción con la superficie articular opuesta alisa y pule el hueso expuesto, dándole un aspecto de marfil pulido (osteoesclerosis) (fig. 26-39*B*). Se produce un refuerzo y una esclerosis del hueso esponjoso subyacente. Son frecuentes las fracturas pequeñas a través del hueso articular, y el defecto creado por la fractura permite que el líquido sinovial se desplace de manera forzada a las regiones subcondrales en una sola dirección por un mecanismo similar al de una válvula de escape. La acumulación compartimentada de líquido aumenta de tamaño y forma quistes con una pared fibrosa. Aparecen osteófitos (excrecencias óseas) con forma de seta en los márgenes de la superficie articular cubiertos de fibrocartílago y cartílago hialino que se osifican de manera gradual. La sinovial presenta, por lo general, un grado mínimo de congestión y fibrosis, y puede contener células inflamatorias crónicas dispersas.

Evolución clínica. La artrosis es una enfermedad gradual. Los pacientes con artrosis primaria suelen estar asintomáticos hasta los 50 años. Si una persona joven tiene manifestaciones relevantes de artrosis, hay que buscar una causa subyacente. Entre

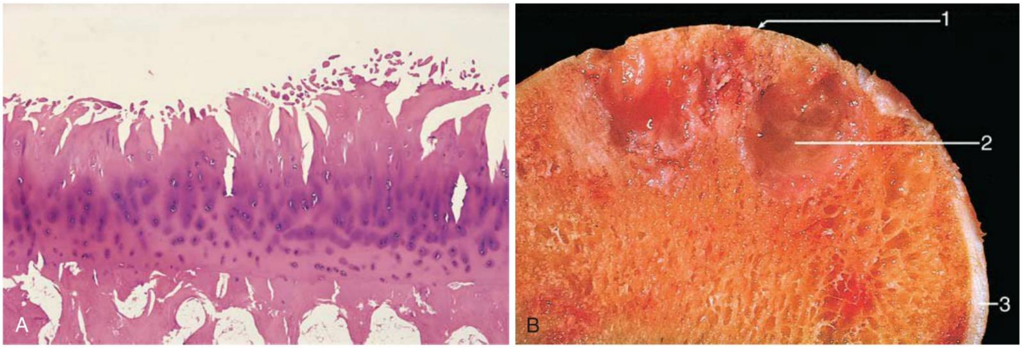


Figura 26-39 Artrosis. **A.** Demostración histológica de la fibrilación característica del cartílago articular. **B.** Superficie articular esclerótica con hueso subcondral expuesto (1), quiste subcondral (2) y cartílago articular residual (3).

los síntomas característicos están el dolor sordo y profundo que empeora con el uso, la rigidez matutina, la crepitación y la disminución de la amplitud de movimiento. Los osteófitos en los agujeros intervertebrales pueden comprimir las raíces nerviosas cervicales y lumbares, y pueden causar dolor radicular, espasmos musculares, atrofia muscular y déficits neurológicos. Por lo general, afecta solo a una articulación o a pocas articulaciones, excepto en la poco frecuente variante generalizada. Las articulaciones afectadas con más frecuencia son la cadera (fig. 26-40), la rodilla, las vértebras lumbares y cervicales bajas, las articulaciones interfalángicas proximales y distales de los dedos, la articulación carpometacarpiana del pulgar y la primera articulación tarsometatarsiana. Los *nódulos de Heberden,* osteófitos prominentes en las articulaciones interfalángicas distales, son frecuentes en la mujer (pero no en el hombre). Suele respetar la muñeca, el codo y el hombro. Con

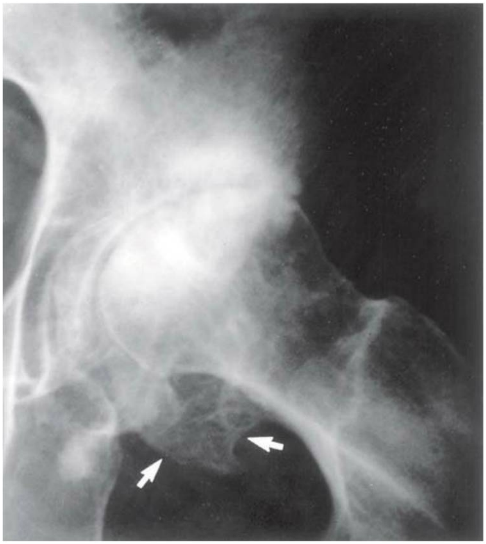


Figura 26-40 Artrosis avanzada en la cadera. El espacio articular es estrecho, y hay esclerosis subcondral con quistes radiotransparentes ovales dispersos y un reborde de osteófito periférico *(flechas).*

el paso del tiempo puede producir deformidad articular, pero, a diferencia de la artritis reumatoide (v. más adelante), no produce anquilosis (fig. 26-41). Sin embargo, el grado de afectación radiográfica no tiene una correlación directa con el dolor y la incapacidad. No existen todavía medidas satisfactorias para prevenir la artrosis primaria, ni tampoco para detener su avance. El tratamiento consiste en aliviar el dolor, modificar la actividad y, en los casos graves, artroplastia.

Artritis reumatoide

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad inflamatoria crónica de origen autoinmunitario, que puede afectar a muchos tejidos y órganos, pero principalmente a las articulaciones, produciendo una sinovitis inflamatoria y proliferativa no supurativa. En muchos pacientes, la AR avanza hasta destruir el cartílago articular y producir una anquilosis de las articulaciones. Las lesiones extraarticulares pueden afectar a la piel, los vasos sanguíneos, el corazón y los pulmones, y, por tanto, las manifestaciones clínicas pueden ser parecidas a las de otras enfermedades autoinmunitarias sistémicas, como el lupus eritematoso sistémico o la esclerodermia. La prevalencia en EE. UU. es del 1%, aproximadamente. La incidencia aumenta en la segunda a la cuarta décadas de la vida, y es tres veces más frecuente en la mujer que en el hombre.

Patogenia. La predisposición genética y los factores ambientales contribuyen a la aparición, progresión y cronicidad de la enfermedad, igual que en otras enfermedades autoinmunitarias. Los cambios patológicos están causados por anticuerpos contra autoantígenos y por inflamación provocada por citocinas, segregadas principalmente por los linfocitos T CD4+ (fig. 26-42).

Los linfocitos T colaboradores CD4+ pueden iniciar la respuesta autoinmunitaria en la AR mediante reacción con un artritógeno, probablemente microbiano o un autoantígeno. Los linfocitos T producen citocinas que estimulan otras células inflamatorias para causar una lesión tisular. Aunque en las articulaciones inflamadas pueden identificarse numerosas citocinas, las más importantes son:

- El IFN-γ procedente de los linfocitos T colaboradores 1, que activa los macrófagos y las células sinoviales residentes.
- La IL-7 procedente de los linfocitos T colaboradores 17, que atrae neutrófilos y monocitos.

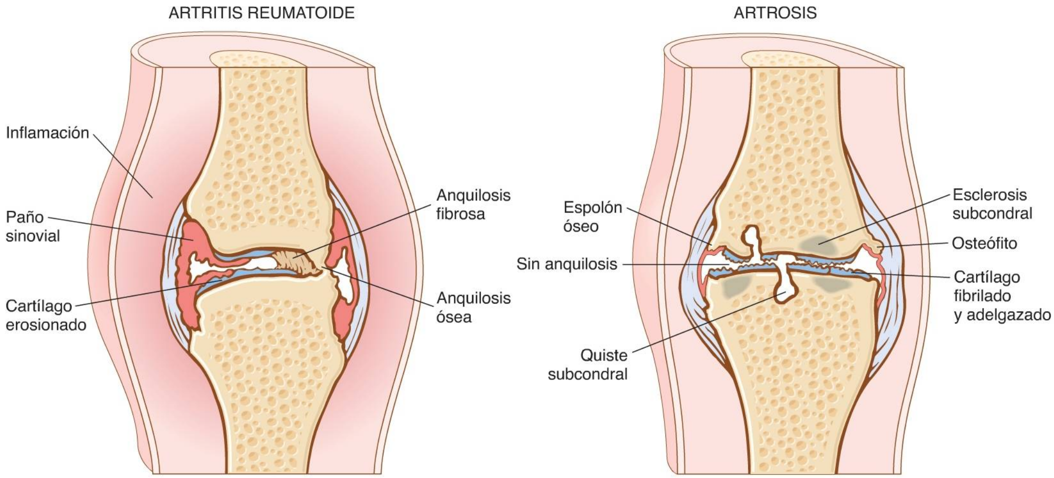


Figura 26-41 Comparación de las características morfológicas de la artritis reumatoide y la artrosis.

- El TNF y la IL-1 procedentes de los macrófagos, que estimulan las células sinoviales residentes para segregar proteasas que destruyen el cartílago hialino.
- RANKL expresado por los linfocitos T activados, que estimula la resorción ósea.

De estos, el TNF es el que está más implicado en la patogenia de la AR, y se ha comprobado que los antagonistas del TNF son bastante efectivos en esta enfermedad (v. más adelante).

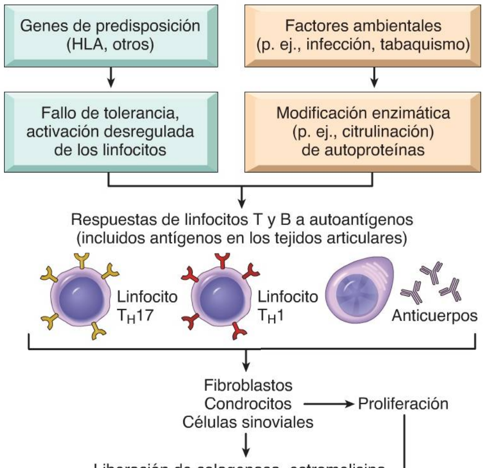


Figura 26-42 Procesos principales implicados en la patogenia de la artritis reumatoide.

La sinovial de la AR contiene centros germinales con folículos secundarios y numerosas células plasmáticas que producen anticuerpos, algunos dirigidos contra autoantígenos. Muchos anticuerpos producidos en los órganos linfáticos y en la sinovial son específicos de los *péptidos citrulinados* (CCP), en los que los residuos de arginina se convierten en citrulina después de la traducción. En la AR, se depositan en las articulaciones complejos antígeno-anticuerpo que contienen fibrinógeno citrulinado, colágeno de tipo II, α-enolasa y vimentina. Los anticuerpos contra estos péptidos son marcadores diagnósticos de la enfermedad y pueden estar implicados en la lesión articular. Los datos indican que la concentración elevada de anti-CCP, combinada con la respuesta de los linfocitos T a las proteínas citrulinadas, contribuye a que la enfermedad se haga crónica. Además, cerca del 80% de los pacientes tienen anticuerpos séricos IgM o IgA que se unen a las porciones F_c de su propia IgG. Estos autoanticuerpos se denominan *factor reumatoide* y pueden depositarse también en las articulaciones en forma de inmunocomplejos, aunque no están presentes en todos los pacientes con AR y pueden detectarse en pacientes sin esta enfermedad, por lo que su implicación en la patogenia es dudosa.

Se calcula que el 50% del riesgo de presentar una AR está relacionado con una predisposición genética hereditaria. Los alelos *HLA-DRB1* específicos están relacionados con la AR, y estos alelos comparten una secuencia de aminoácidos en una región polimorfa de la cadena β, que se denomina *epítopo compartido.* El epítopo compartido se localiza en la hendidura de unión al antígeno de la molécula DR. Se supone que esta región es el lugar de unión específico del artritógeno(s) que inicia la sinovitis inflamatoria. Los estudios de ligamiento y de asociación de genoma completo han implicado también al gen *PTPN22.* Este codifica una proteína tirosina fosfatasa que se cree que inhibe la activación de los linfocitos T.

Se desconoce el artritógeno ambiental cuyos antígenos inician la AR mediante activación de los linfocitos T o B. Los CCP se producen durante la inflamación, de manera que agresiones como la infección o el tabaco pueden favorecer la citrulinación de autoproteínas, creando epítopos nuevos que desencadenan reacciones autoinmunitarias. La intensa respuesta inmunitaria contra estos autoantígenos indica que pueden ser artritógenos importantes.

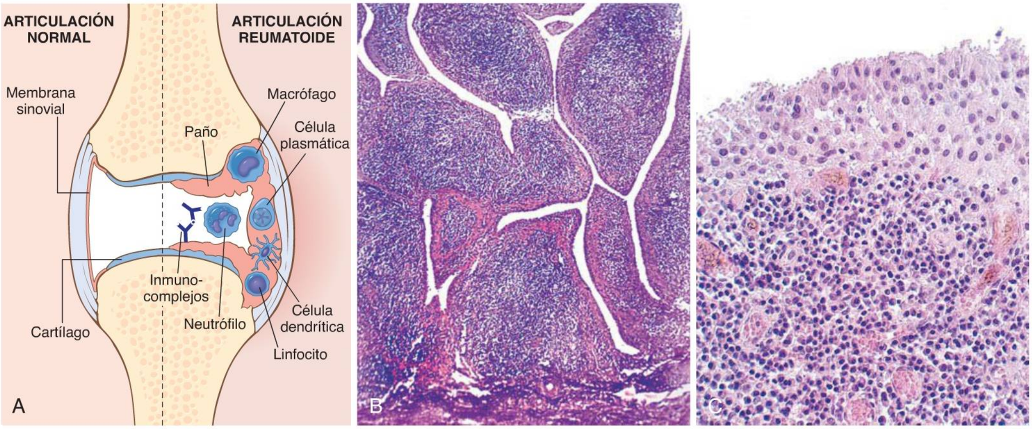


Figura 26-43 Artritis reumatoide. **A.** Vista esquemática de la lesión articular. **B.** La imagen con microscopio de poco aumento pone de manifiesto una hipertrofia sinovial notable con formación de vellosidades. **C.** Con más aumento se observa tejido subsinovial, que contiene un conglomerado linfático denso. (**A,** modificado de Feldmann M: Development of anti-TNF therapy for rheumatoid arthritis. Nat Rev Immunol 2:364, 2002.)

MORFOLOGÍA

Articulaciones. La AR se manifiesta como una artritis simétrica que afecta principalmente las articulaciones pequeñas de las manos y de los pies. La sinovial se vuelve muy edematosa, engrosada e hiperplásica, con transformación de su contorno liso en otro cubierto de vellosidades frágiles y bulbosas (figs. 26-43*A, B*). Los hallazgos histológicos característicos son: 1) **hiperplasia de las células sinoviales** y proliferación de estas; 2) **infiltrados inflamatorios densos** (que, con frecuencia, forman folículos linfáticos) de linfocitos T colaboradores CD4+, linfocitos B, células plasmáticas, células dendríticas y macrófagos (fig. 26-43*C*); 3) aumento de la vascularización mediante angiogenia; 4) exudado fibrinopurulento sobre la sinovial y las superficies articulares, y 5) actividad osteoclástica en el hueso subyacente que permite a la sinovial penetrar en el hueso y causar erosiones yuxtaarticulares y quistes subcondrales. En conjunto, los cambios mencionados producen un **paño sinovial *(pannus):*** una masa de sinovial edematosa, células inflamatorias, tejido de granulación y fibroblastos que crece sobre el cartílago articular y lo erosiona. Con el tiempo, después de destruir el cartílago, el paño sinovial se extiende entre los huesos yuxtapuestos y produce una **anquilosis fibrosa** que, finalmente, se osifica y produce una fusión de los huesos denominada **anquilosis ósea** (v. fig. 26-41).

Piel. Los **nódulos subcutáneos reumatoides** son las lesiones cutáneas más frecuentes. Están presentes en el 25% aproximadamente de las personas afectadas, por lo general en las que tienen una enfermedad grave, y se localizan en regiones de la piel sometidas a presión, como la región cubital del antebrazo, los codos, el occipucio y la región lumbosacra. Con menos frecuencia se localizan en los pulmones, el bazo, el pericardio, el miocardio, las válvulas cardíacas, la aorta y otras vísceras. Los nódulos reumatoides son firmes, indoloros a la palpación y redondos a ovales, y en la piel se localizan en el tejido subcutáneo. En el análisis microscópico parecen granulomas necrosantes con una zona central de necrosis fibrinoide rodeada de un halo prominente de macrófagos activados, y numerosos linfocitos y células plasmáticas (fig. 26-44).

Vasos sanguíneos. Las personas que presentan una enfermedad erosiva avanzada, nódulos reumatoides y títulos altos de factor reumatoide tienen riesgo de presentar **vasculitis** (v. capítulo 11). La vasculitis necrosante aguda afecta a arterias de calibre pequeño y grande. Puede afectar a la pleura, el pericardio o el pulmón, y puede evolucionar a procesos fibrosantes crónicos. Con frecuencia, algunos segmentos de las arterias pequeñas, como los vasos de los nervios y las arterias digitales, están obstruidos por una endoarteritis obliterante, lo que provoca neuropatía periférica, úlceras y gangrena. La vasculitis leucocitoclástica produce púrpura, úlceras cutáneas e infartos del lecho ungueal. Pueden ser prominentes los cambios oculares, como la uveítis y la queratoconjuntivitis (parecido al síndrome de Sjögren; v. capítulo 6).

Evolución clínica. En la mitad de los pacientes aproximadamente, el inicio de la AR es lento y gradual, con malestar general, cansancio y dolor osteomuscular generalizado, causados probablemente por IL-1 y TNF. Después de varias semanas a meses comienza a afectar las articulaciones. El tipo de afectación articular varía, aunque, por lo general, es simétrico y afecta antes a las articulaciones pequeñas que a las grandes. Los síntomas empiezan normalmente en las manos (articulaciones metacarpofalángicas e interfalángicas proximales) y en los pies,

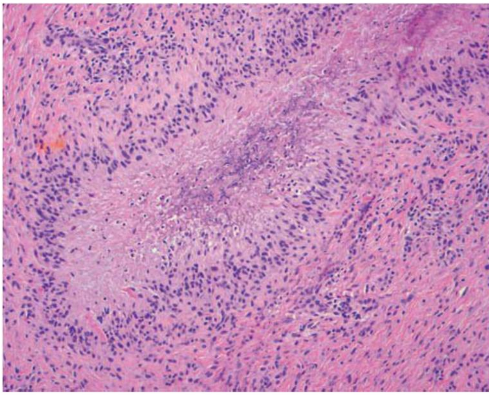


Figura 26-44 Nódulo reumatoide con necrosis central rodeada por histiocitos en empalizada.

seguidos por las muñecas, los codos y las rodillas. Es infrecuente que afecte a la región superior de la columna vertebral y, habitualmente, respeta la región lumbosacra y las caderas.

Las articulaciones afectadas están tumefactas, calientes, dolorosas y rígidas, sobre todo por la mañana o después de inactividad. El paciente típico presenta un aumento de tamaño progresivo de las articulaciones, disminución de la amplitud de movimiento que evoluciona a una anquilosis completa y sufre los mayores daños durante los primeros 4-5 años. Aproximadamente el 20% de las personas afectadas tienen períodos de remisión parcial o completa, pero los síntomas reaparecen de modo inevitable y afectan a articulaciones que hasta entonces no estaban afectadas. Una minoría de pacientes (10%) tienen un inicio agudo a lo largo de varios días, con síntomas intensos y afectación poliarticular.

La artritis se asocia con frecuencia a inflamación de los tendones, de los ligamentos y, en ocasiones, de los músculos esqueléticos colindantes, que produce la característica desviación radial de la muñeca, desviación cubital de los dedos y flexión-hiperextensión de los dedos (deformidad en cuello de cisne, deformidad en ojal). El resultado final es una articulación que carece de estabilidad y con una amplitud de movimiento mínima o nula. Pueden formarse quistes sinoviales grandes, como el *quiste de Baker* en la región posterior de la rodilla, porque el aumento de la presión intraarticular produce una hernia de la sinovial. Los signos radiográficos distintivos son derrames articulares, osteopenia yuxtaarticular, erosiones y pinzamiento del espacio articular, y pérdida de cartílago articular (fig. 26-45).

La presencia de afectación multiorgánica debe distinguirse de otros tipos de artritis crónica (lupus, esclerodermia, enfermedad de Lyme). El diagnóstico de AR se basa en: 1) hallazgos radiográficos característicos; 2) líquido sinovial turbio, pero estéril, con poca viscosidad, formación defectuosa del coágulo de mucina y neutrófilos con inclusiones, y 3) combinación de factor reumatoide y de anti-CCP (80% de los pacientes).

El tratamiento de la AR va dirigido a disminuir el dolor y la inflamación, y a ralentizar o a detener la destrucción articular incesante. El tratamiento farmacológico consiste en corticoesteroides, fármacos modificadores de la enfermedad biológicos y sintéticos como el metotrexato y, en particular, antagonistas del TNF. Estos fármacos evitan o ralentizan la destrucción articular, que es la causa principal de incapacidad, y han modificado la evolución natural de la enfermedad para mejorarla. Sin embargo, los fármacos antagonistas del TNF no son curativos y los pacientes deben seguir un tratamiento continuo con antagonistas del TNF para evitar las reagudizaciones. También están aprobados para esta enfermedad otros fármacos biológicos que interfieren en las respuestas de los linfocitos T y B.

Las complicaciones a largo plazo son la *amiloidosis sistémica* (v. capítulo 6) en el 5-10% de los pacientes y la infección por microorganismos oportunistas en los pacientes que siguen un tratamiento a largo plazo con antagonistas del TNF o con otros fármacos inmunodepresores.

Artritis idiopática juvenil

La artritis idiopática juvenil (AIJ) es un grupo heterogéneo de enfermedades de causa desconocida caracterizadas por una artritis que aparece antes de los 16 años de edad y persiste al menos 6 semanas. En EE. UU., la prevalencia es de 30.000 a 50.000 personas. En comparación con la AR, en la AIJ: 1) es más frecuente la oligoartritis; 2) es más frecuente la enfermedad sistémica; 3) se afectan con más frecuencia las articulaciones grandes que las pequeñas; 4) no suele haber nódulos reumatoides ni factor reumatoide, y 5) es frecuente la seropositividad de anticuerpos antinucleares (ANA). Se desconoce la patogenia, pero es parecida a la AR del adulto. Los factores de riesgo son variantes *HLA* y *PTPN22*. Igual que en la AR del adulto, en la AIJ el daño puede estar causado por linfocitos T colaboradores 1 y 17, y por mediadores como la IL-1, la IL-17, el TNF y el IFN-γ.



Figura 26-45 Artritis reumatoide de la mano. Los signos radiográficos característicos son osteopenia difusa, disminución considerable de los espacios articulares carpianos, metacarpianos, falángicos e interfalángicos, erosiones óseas periarticulares y desviación cubital de los dedos.

Los sistemas de clasificación de la AIJ están basados en variables clínicas (p. ej., oligoarticular, sistémica) y analíticas (títulos de factor reumatoide, ANA). Algunos de estos subgrupos (p. ej., sistémica poliarticular con factor reumatoide positivo, relacionada con entesitis que afecta las inserciones óseas del ligamento y del cartílago, oligoarticular) parecen representar entidades independientes, mientras que otros (p. ej., poliarticular con factor reumatoide negativo, psoriásica) son heterogéneos. El tratamiento es parecido al de la AR del adulto y se han logrado buenos resultados con un anticuerpo contra el receptor IL-6 en la forma sistémica. El pronóstico a largo plazo de la AIJ es muy diverso. Aunque muchas personas afectadas pueden tener una enfermedad crónica, solo alrededor del 10% presentan una incapacidad funcional importante.

Espondiloartropatías seronegativas

Las espondiloartropatías forman también un grupo heterogéneo de trastornos que comparten las siguientes características:

- Cambios patológicos en las inserciones ligamentosas en vez de en la sinovial.
- Afectación de las articulaciones sacroilíacas, con o sin afectación de otras articulaciones.
- Ausencia de factor reumatoide.
- Asociación a HLA-B27.

Las manifestaciones tienen una patogenia inmunitaria y se desencadenan por la respuesta de los linfocitos T dirigida presuntamente contra un antígeno indefinido, probablemente infeccioso, que puede producir una reacción cruzada con moléculas naturales del sistema osteomuscular.

Espondilitis anquilosante

La espondilitis anquilosante destruye el cartílago articular y produce una anquilosis ósea, sobre todo de las articulaciones sacroilíacas y apofisarias (entre tuberosidades y apófisis). También se denomina *espondilitis reumatoide* y *enfermedad de Marie-Strümpell.* Los síntomas de la enfermedad que afecta a las articulaciones sacroilíacas y las vértebras empiezan en la segunda y tercera décadas de la vida en forma de lumbago y pérdida de movilidad vertebral. Las articulaciones periféricas, como las caderas, las rodillas y los hombros, están afectadas al menos en un tercio de los pacientes. Alrededor del 90% de los pacientes son HLA-B27 positivos. También se han encontrado asociaciones al gen del receptor IL-23.

Artritis reactiva

La artritis reactiva se caracteriza por una tríada de artritis, uretritis o cervicitis no gonocócica y conjuntivitis. La mayoría de las personas afectadas son hombres de entre 20 y 40 años, y más del 80% son HLA-B27 positivos. Esta forma de artritis afecta también a las personas infectadas por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). La enfermedad está causada, probablemente, por una reacción autoinmunitaria iniciada por una infección previa del sistema genitourinario *(Chlamydia)* o del tubo digestivo *(Shigella, Salmonella, Yersinia, Campylobacter)*.

Los síntomas artríticos aparecen varias semanas después del episodio causal de uretritis o diarrea. Los primeros síntomas suelen ser rigidez articular y lumbago. Afecta con más frecuencia a los tobillos, las rodillas y los pies, a menudo con una distribución asimétrica. La sinovitis de la vaina de un tendón digital produce el dedo en salchicha de la mano o del pie, y la osificación de las zonas de inserción de tendones y ligamentos produce espolones calcáneos o excrecencias óseas. Los pacientes con una enfermedad crónica grave tienen una afectación de la columna vertebral indistinguible de la espondilitis anquilosante. La afectación extraarticular se manifiesta por balanitis inflamatoria, conjuntivitis, arritmias cardíacas e insuficiencia aórtica. Los episodios de artritis aparecen y desaparecen habitualmente durante varias semanas a 6 meses. Casi el 50% de las personas afectadas presentan una artritis de repetición, tendinitis y dolor lumbosacro.

Artritis asociada a enteritis

La artritis asociada a enteritis está causada por una infección digestiva por *Yersinia, Salmonella, Shigella o Campylobacter,* entre otros. Las membranas celulares externas de estos microorganismos tienen lipopolisacaridasas como elemento principal y estimulan diversas respuestas inmunitarias. La artritis aparece de manera brusca y tiende a afectar las rodillas y los tobillos, pero, a veces, también las muñecas y los dedos de las manos y de los pies. A diferencia de la artritis reactiva, dura alrededor de 1 año, luego desaparece, por lo general, y solo de manera infrecuente se acompaña de una espondilitis anquilosante.

Artritis psoriásica

La artritis psoriásica es una artropatía inflamatoria crónica asociada a la psoriasis que afecta a articulaciones y entesis (ligamentos y tendones) periféricas y centrales. La predisposición a esta enfermedad está determinada genéticamente y relacionada con los alelos HLA-B27 y HLA-Cw6. Los síntomas aparecen entre los 30 y los 50 años de edad. Afecta a más del 10% de las personas con psoriasis, habitualmente al mismo tiempo o después del inicio de la enfermedad cutánea. Aunque las articulaciones sacroilíacas están afectadas en el 20% de los pacientes, la artritis psoriásica es predominantemente una artritis periférica de las manos y los pies. En primer lugar afecta a las articulaciones interfalángicas distales de las manos y los pies, con una distribución asimétrica en más del 50% de los pacientes, produciendo la deformidad característica de «lápiz en copa» (a diferencia de la AR, que, como se recordará, afecta habitualmente a las articulaciones interfalángicas proximales). En el análisis histológico, la artritis psoriásica es parecida a la AR. Sin embargo, la artritis psoriásica no suele ser tan grave, las remisiones son más frecuentes y la destrucción articular es menos frecuente.

Artritis infecciosa

Cualquier microorganismo puede llegar a las articulaciones mediante diseminación hematógena. Las estructuras articulares pueden infectarse también mediante inoculación directa o por diseminación contigua desde una absceso de partes blandas o un foco de osteomielitis. La artritis infecciosa puede ser grave, porque puede producir una destrucción articular rápida que provoca deformidades permanentes.

Artritis supurativa

Las infecciones bacterianas que producen una artritis supurativa aguda entran habitualmente en las articulaciones desde focos distantes mediante diseminación hematógena. Los recién nacidos tienen una incidencia alta de diseminación contigua desde un foco de osteomielitis epifisaria subyacente. En los niños menores de 2 años predomina la artritis por *H. influenzae,* en los niños mayores y en los adultos el microorganismo responsable más frecuente es *S. aureus,* y al final de la adolescencia y en la etapa de adulto joven prevalece el gonococo. Las personas con drepanocitosis son propensas a la infección por *Salmonella* a cualquier edad. Estas infecciones afectan por igual a personas de ambos sexos, excepto la artritis gonocócica, que es más frecuente en mujeres con vida sexual activa. Las personas con deficiencias en los componentes del complejo de ataque a la membrana del complemento (C5, C6 y C7) son propensas a las infecciones gonocócicas diseminadas y, por tanto, a la artritis. Otros factores predisponentes son las inmunodeficiencias (congénitas y adquiridas), las enfermedades debilitantes, los traumatismos articulares, la artritis crónica de cualquier causa y el consumo de drogas por vía parenteral.

El cuadro clínico característico es un inicio brusco de dolor y tumefacción en una articulación con disminución de la amplitud de movimiento. Son frecuentes los hallazgos sistémicos, como fiebre, leucocitosis y velocidad de sedimentación elevada. En la infección gonocócica diseminada, los síntomas son más subagudos. En el 90% de las artritis gonocócicas, la

infección afecta solo a una articulación, con más frecuencia la rodilla, seguida de la cadera, del hombro, del codo, de la muñeca y de la articulación esternoclavicular. Las articulaciones del tronco están afectadas con más frecuencia en los drogadictos por vía parenteral. La artrocentesis es diagnóstica si se obtiene líquido purulento en el que puede identificarse el microorganismo causal. El diagnóstico y el tratamiento antibiótico efectivo inmediatos pueden evitar la destrucción articular.

Artritis por micobacterias

La artritis por micobacterias es una infección monoarticular progresiva crónica causada por *M. tuberculosis,* que puede afectar a cualquier grupo de edad, sobre todo a los adultos. Por lo general, aparece como complicación de una osteomielitis adyacente o después de una diseminación hematógena desde un foco de infección visceral (habitualmente pulmonar). El inicio es lento y produce un dolor progresivo gradual. Puede haber o no síntomas sistémicos. La siembra de micobacterias en la articulación provoca la formación de granulomas confluentes con necrosis caseosa central. La sinovial afectada puede crecer como un paño sobre el cartílago articular y puede erosionar el hueso a lo largo de los bordes. La enfermedad crónica ocasiona una anquilosis fibrosa y desaparición del espacio articular. Suele afectar articulaciones de carga, especialmente las caderas, las rodillas y los tobillos, en orden decreciente de frecuencia.

Artritis de Lyme

La artritis de Lyme está causada por la infección por la espiroqueta *Borrelia burgdorferi,* que se transmite por garrapatas del ciervo del género *Ixodes ricinus.* Es la principal enfermedad transmitida por artrópodos en EE. UU. En su forma típica, la enfermedad de Lyme afecta de manera progresiva a varios sistemas de órganos, como se explica en el capítulo 8. Varios días o semanas después de la infección cutánea inicial se produce la diseminación del microorganismo a otras estructuras, especialmente las articulaciones.

Aproximadamente el 60-80% de las personas que contraen la enfermedad y no reciben tratamiento presentan una artritis durante la fase final. La artritis afecta principalmente a articulaciones grandes, sobre todo las rodillas, los hombros, los codos y los tobillos, en orden decreciente de frecuencia. Por lo general, afecta a una o dos articulaciones en cada brote, y los brotes duran de varias semanas a meses, desplazándose a otras articulaciones. Solo es posible detectar espiroquetas en el 25% de las articulaciones con artritis, pero el diagnóstico puede confirmarse mediante análisis serológicos de anticuerpos contra *Borrelia.* La mayoría de las personas responden bien al tratamiento antibiótico.

Alrededor del 10% de las personas afectadas presentan una artritis crónica resistente a los antibióticos. En muchos de estos pacientes no se detecta *Borrelia* en el líquido articular, ni siquiera mediante reacción en cadena de la polimerasa. Se ha señalado que las respuestas celular (especialmente linfocitos T colaboradores 1) y humoral a la proteína A de la superficie externa de *Borrelia* pueden iniciar una artritis autoinmunitaria, pero no se ha confirmado.

La sinovial infectada presenta una sinovitis crónica caracterizada por hiperplasia de los sinoviocitos, depósito de fibrina, infiltrados celulares mononucleares (especialmente linfocitos T CD4+) y engrosamiento en capas de cebolla de las paredes arteriales. En los casos graves, las características morfológicas son muy parecidas a las de la artritis reumatoide.

Artritis vírica

Distintos tipos de virus pueden producir una artritis, como alfavirus, parvovirus B19, rubéola, virus de Epstein-Barr, y virus de la hepatitis B y C. Las manifestaciones de la artritis varían entre síntomas agudos y subagudos. Los síntomas articulares pueden estar causados por infección directa de la articulación por el virus, como en las infecciones por rubéola y en algunas infecciones por alfavirus, o por una reacción autoinmunitaria desencadenada por la infección, como se observa en otros tipos de artritis reactivas o postinfecciosas. Las personas infectadas por el VIH pueden presentar distintas enfermedades reumáticas, como artritis reactiva, artritis psoriásica y artritis séptica. Es probable que la patogenia de algunos de estos tipos de artritis crónica asociada a VIH sea autoinmunitaria. El tratamiento con antirretrovíricos de la infección por VIH ha disminuido la gravedad de la artritis asociada a VIH.

Artritis por cristales

Los depósitos articulares de cristales están asociados a distintos trastornos articulares agudos y crónicos. Los cristales endógenos patógenos son urato monosódico *(gota),* pirofosfato cálcico dihidratado *(seudogota)* y fosfato cálcico básico. También pueden producir una artropatía algunos cristales exógenos, como los cristales de ésteres de corticoesteroides y de talco, y biomateriales, como el polietileno y el metilmetacrilato. La silicona, el polietileno y el metilmetacrilato se utilizan en las prótesis articulares, y sus partículas, que se acumulan por uso prolongado y desgaste, pueden causar una artritis local y pueden provocar un fracaso de la prótesis. Los cristales endógenos y exógenos producen enfermedad, porque desencadenan una cascada de citocinas que destruye el cartílago.

Gota

La gota se caracteriza por crisis transitorias de artritis aguda causadas por la cristalización del urato monosódico dentro y alrededor de las articulaciones. La gota puede ser primaria o secundaria (tabla 26-7) y en ambas existe hiperuricemia. En la forma primaria (90% de los casos), la gota es la manifestación

Tabla 26-7 Clasificación de la gota

Categoría clínica	Producción de ácido úrico	Excreción de ácido úrico
Gota primaria (90%)		
Defectos enzimáticos desconocidos (85-90%)	↑ (mayoría)	Normal
	↑↑ (minoría)	↑
	Normal	↓
Defectos enzimáticos conocidos (p. ej., deficiencia parcial de HGPRT)	↑	Normal
Gota secundaria (10%)		
Aumento del metabolismo de ácidos nucleicos (p. ej., leucemia)	↑↑	↑
Nefropatía crónica	Normal	↓
Congénita (p. ej., síndrome de Lesch-Nyhan, deficiencia HGPRT)	↑↑	↑

HGPRT, hipoxantina guanina fosforribosiltransferasa.

principal de la enfermedad y la causa suele ser desconocida. En la forma secundaria (10% de los casos), la concentración de ácido úrico aumenta por una enfermedad subyacente conocida que habitualmente domina el cuadro clínico.

Patogenia. **La hiperuricemia (concentración plasmática de urato por encima de 6,8 mg/dl) es necesaria pero no suficiente para la aparición de la gota.** El aumento del ácido úrico puede estar causado por un aumento de producción alta o por una disminución de la excreción, o ambas (v. tabla 26-7). El metabolismo del ácido úrico puede resumirse como sigue:

- Síntesis: el ácido úrico es el producto final del catabolismo de las purinas. El aumento de la síntesis de urato refleja, habitualmente, una alteración en la producción de purinas. De hecho, en la síntesis de nucleótidos de purina participan dos vías interconectadas. En la vía *de novo,* los nucleótidos de purina se sintetizan a partir de precursores no purínicos, y en las vías de rescate se sintetizan a partir de bases purínicas libres procedentes de los alimentos y del catabolismo de los nucleótidos de purina.
- Excreción: el glomérulo filtra el ácido úrico de la circulación y el túbulo proximal renal lo reabsorbe casi por completo. La nefrona distal excreta una pequeña fracción del ácido úrico reabsorbido y se elimina en la orina.

La hiperuricemia puede estar causada por un aumento de producción o por una disminución de la excreción. La inmensa mayoría de la *gota primaria* está causada por un aumento de la biosíntesis de ácido úrico por razones desconocidas. Una pequeña minoría de los pacientes tiene un aumento de producción por defectos enzimáticos identificables. Por ejemplo, la deficiencia parcial de hipoxantina guanina fosforribosiltransferasa (HGPRT) interrumpe la vía de rescate, de manera que no es posible rescatar los metabolitos de purina, que se degradan y forman ácido úrico. La ausencia completa de HGPRT produce también hiperuricemia, pero las manifestaciones neurológicas considerables de esta enfermedad *(síndrome de Lesch-Nyhan)* dominan el cuadro clínico, por lo que se clasifican como *gota secundaria.* La gota secundaria puede estar causada también por aumento de producción (p. ej., lisis celular rápida durante la quimioterapia para la leucemia) o por disminución de la excreción (nefropatía crónica).

En la gota, la inflamación se desencadena por la precipitación de cristales de urato monosódico (UMS) en las articulaciones, que estimula la producción de citocinas que atraen a los leucocitos (fig. 26-46). Los macrófagos fagocitan el UMS, y el sensor intracelular, el inflamasoma (v. capítulo 3), reconoce los cristales. El inflamasoma activa la caspasa 1, que interviene en la producción de algunas citocinas con actividad biológica, entre las que destaca la IL-1. Esta es proinflamatoria y favorece la acumulación de neutrófilos y de macrófagos en la articulación. A su vez, estas células liberan otras citocinas, radicales libres, proteasas y metabolitos del ácido araquidónico, que atraen más leucocitos y dañan la articulación. Los cristales de urato pueden activar también el sistema del complemento, dando lugar a la generación de subproductos quimiotácticos del complemento. Estas cascadas desencadenan una artritis aguda, que, por lo general, remite espontáneamente en días o semanas.

La solubilidad del UMS en una articulación está regulada por la temperatura y por la composición química del líquido. El líquido sinovial es de manera inherente peor disolvente del urato monosódico que el plasma. También favorece la precipitación la temperatura más baja de las articulaciones periféricas. La cristalización depende de la presencia de elementos de nucleación, como fibras de colágeno insoluble, sulfato de condroitina, proteoglucanos y fragmentos de cartílago.

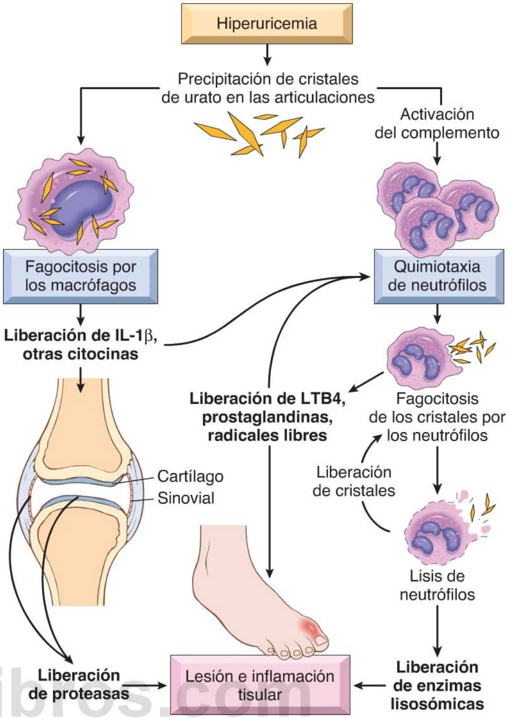


Figura 26-46 Patogenia de la artritis gotosa aguda. IL-1β, interleucina 1β; LTB4, leucotrieno B4.

La hiperuricemia no provoca necesariamente una artritis gotosa. Muchos factores contribuyen a la conversión de una hiperuricemia asintomática en una gota primaria, como los siguientes:

- Edad de la persona y duración de la hiperuricemia. La gota aparece, por lo general, después de 20 a 30 años de hiperuricemia.
- Predisposición genética. Además de las anomalías de HGPRT ligadas al cromosoma X bien caracterizadas, la gota primaria tiene una herencia multifactorial y se agrupa en familias. Los polimorfismos en los genes implicados en el transporte y en la homeostasia del urato (URAT1 y GLUT9) también están asociados a la gota.
- Consumo elevado de alcohol.
- Obesidad.
- Fármacos (p. ej., tiacidas) que disminuyen la excreción de urato.
- Intoxicación por plomo (denominada gota saturnina).

Las crisis repetidas de artritis aguda conducen a largo plazo a una artritis tofácea crónica y a la formación de tofos en las membranas sinoviales inflamadas y en el tejido periarticular. Se producen daños graves en el cartílago y se deteriora la función de las articulaciones.

MORFOLOGÍA

Los cambios morfológicos visibles en la gota son: 1) artritis aguda; 2) artritis tofácea crónica; 3) tofos en distintas localizaciones, y 4) nefropatía gotosa.

La **artritis aguda** se caracteriza por un infiltrado denso de neutrófilos que penetra en la sinovial y en el líquido sinovial. Los cristales de UMS se localizan con frecuencia en el citoplasma de los neutrófilos y forman pequeños conglomerados en la sinovial. Son largos, finos, con forma de aguja, y su birrefringencia es negativa. La sinovial está edematosa y congestiva, y también contiene linfocitos, células plasmáticas y macrófagos dispersos. Cuando el episodio de cristalización remite y los cristales vuelven a ser solubles, la crisis aguda cede.

La **artritis tofácea crónica** es consecuencia de la precipitación repetida de cristales de urato durante las crisis agudas. El UMS se incrusta en la superficie articular y forma depósitos visibles en la sinovial (fig. 26-47*A*). La sinovial se vuelve hiperplásica, fibrosa y engrosada por las células inflamatorias, y forma un paño que destruye el cartílago subyacente y causa erosiones óseas yuxtaarticulares. En los casos graves, se produce una anquilosis fibrosa u ósea que deteriora la función articular.

Los tofos son el signo patognomónico de la gota. Están formados por cúmulos grandes de cristales de urato rodeados de una intensa reacción inflamatoria de células gigantes de cuerpo extraño (figs. 26-47*B, C*). Pueden formarse tofos en el cartílago articular, los ligamentos, los tendones y las bolsas sinoviales. Con menos frecuencia se localizan en las partes blandas (lóbulo de la oreja, pulpejo de los dedos) o en los riñones. Los tofos superficiales pueden ulcerarse a través de la piel que los cubre.

La **nefropatía gotosa** (v. capítulo 20) se refiere a las complicaciones renales causadas por los cristales de UMS o por los tofos en el intersticio medular o en los túbulos del riñón. Las complicaciones son nefrolitiasis de ácido úrico y pielonefritis, especialmente cuando los uratos causan obstrucción urinaria.

Evolución clínica. La gota es más frecuente en los hombres y después de los 30 años de edad. Los pacientes con obesidad, síndrome metabólico, consumo elevado de alcohol e insuficiencia renal tienen más riesgo.

Se identifican cuatro etapas clínicas:

- La *hiperuricemia asintomática* aparece alrededor de la pubertad en el hombre y después de la menopausia en la mujer.
- La *artritis aguda* aparece después de varios años con inicio brusco de dolor articular lancinante asociado a hiperemia y aumento de la temperatura localizado. Los síntomas generales son infrecuentes, con excepción de febrícula ocasional. La mayoría de las primeras crisis son monoarticulares y el 50% se localizan en la primera articulación metatarsofalángica. A largo plazo, alrededor del 90% de las personas afectadas padecen crisis agudas en las regiones siguientes (en orden descendente de frecuencia): empeine, tobillos, talones, rodillas, muñecas, dedos de las manos y codos. Sin tratamiento, la artritis gotosa aguda puede durar horas a semanas, pero se produce una resolución completa de modo gradual.
- *Período intercrítico asintomático:* la resolución de la artritis aguda da paso a un período sin síntomas. Aunque algunos pacientes nunca tienen otra crisis, la mayoría sufre un segundo episodio agudo en meses a pocos años. En ausencia de tratamiento apropiado, las crisis se repiten a intervalos cada vez más cortos y, con frecuencia, son poliarticulares.
- La *gota tofácea crónica* aparece como media 12 años después de la crisis aguda inicial y de la aparición de una artritis tofácea crónica. En esta fase, las radiografías muestran una erosión ósea yuxtaarticular característica causada por resorción ósea osteoclástica y una disminución del espacio articular. La progresión conduce a una enfermedad incapacitante grave.

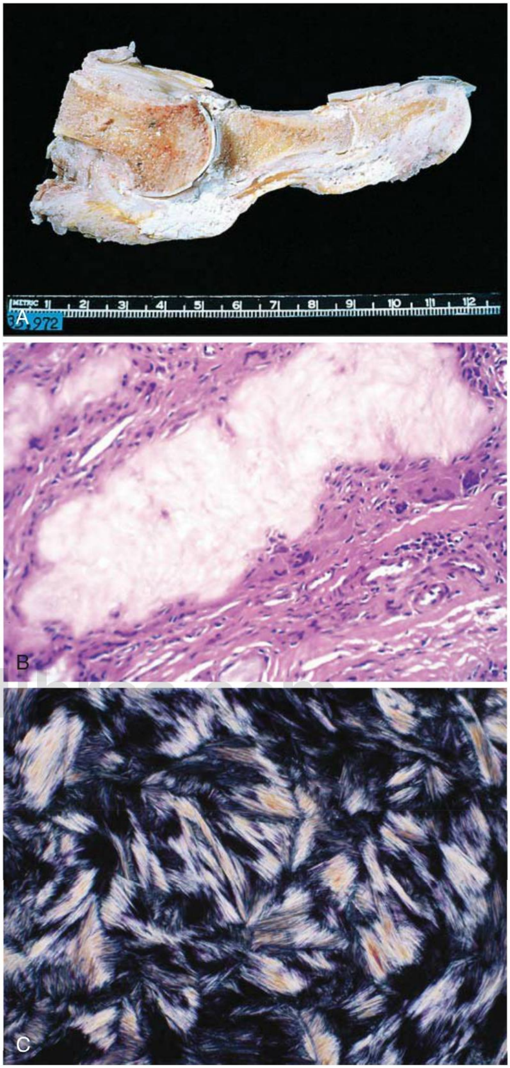


Figura 26-47 Gota. **A.** Dedo gordo amputado con tofos blancos en la articulación y en las partes blandas. **B.** Tofo gotoso: un conglomerado de cristales de urato disueltos está rodeado de fibroblastos reactivos, células inflamatorias mononucleares y células gigantes. **C.** Los cristales de urato tienen forma de aguja y birrefringencia negativa con luz polarizada.

Las manifestaciones renales aparecen, a veces, en forma de cólico renal asociado a la expulsión de arenilla y de cálculos, y pueden evolucionar a una nefropatía gotosa crónica. Alrededor del 20% de las personas con gota crónica mueren por

insuficiencia renal. Muchos fármacos son útiles para evitar o detener las crisis agudas de artritis y movilizar los depósitos tofáceos. Es importante utilizarlos, porque muchos aspectos de la enfermedad están relacionados con la duración y el grado de hiperuricemia. En general, la gota no acorta de manera material la esperanza de vida, pero puede empeorar la calidad de vida.

Enfermedad por depósito de cristales de pirofosfato cálcico (seudogota)

La enfermedad por depósito de cristales de pirofosfato cálcico (EDPC), también denominada *seudogota* y *condrocalcinosis*, afecta normalmente a personas mayores de 50 años y su prevalencia aumenta con la edad, que llega al 30-60% entre las personas de 85 años o más. Afecta por igual a los distintos sexos y razas. La EDPC puede ser esporádica (idiopática), hereditaria y secundaria. En la variante autosómica dominante, los cristales aparecen a una edad relativamente temprana, y se asocia a artrosis avanzada. La enfermedad está causada por mutaciones de línea germinal en el canal de transporte de pirofosfato. La forma secundaria se asocia a distintos trastornos, como daño articular previo, hiperparatiroidismo, hemocromatosis, hipomagnesemia, hipotiroidismo, ocronosis y diabetes.

Fisiopatología. Se desconoce el mecanismo de formación de los cristales, pero algunos estudios indican que los proteoglucanos del cartílago articular, que en condiciones normales inhiben la mineralización, se degradan y permiten la cristalización alrededor de los condrocitos. Igual que en la gota, la inflamación está causada por la activación del inflamasoma en los macrófagos (v. fig. 26-46).

MORFOLOGÍA

Al principio los cristales se depositan en el cartílago articular, los meniscos y los discos intervertebrales y, cuando los depósitos aumentan de tamaño, pueden romperse y pasar a la articulación. Los cristales forman depósitos calcáreos friables de color blanco, que, con el microscopio, se ven como conglomerados ovales de color azul-violeta en las preparaciones teñidas (fig. 26-48*A*). Los cristales son romboides, tienen un eje mayor de 0,5 a 5 μm (fig. 26-48*B*) y una birrefringencia positiva. La inflamación, si está presente, suele ser menos intensa que en la gota.

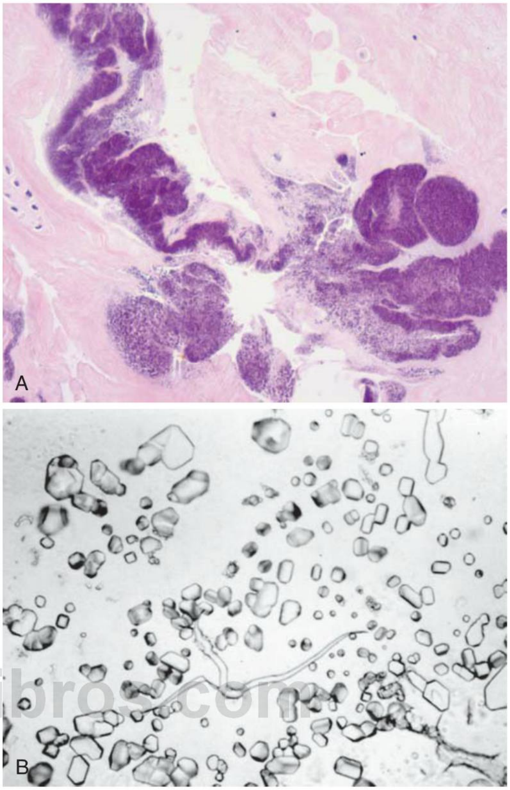


Figura 26-48 Seudogota. **A.** Depósitos en el cartílago formados por material basófilo amorfo. **B.** Preparación de una extensión de cristales de pirofosfato cálcico.

La EDPC es con frecuencia asintomática. Sin embargo, puede producir artritis aguda, subaguda o crónica, que puede confundirse con artrosis o artritis reumatoide. La afectación articular puede durar días a semanas y ser monoarticular o poliarticular. Las articulaciones afectadas con más frecuencia son las rodillas, seguidas por las muñecas, los codos, los hombros y los tobillos. A largo plazo, alrededor del 50% de las personas afectadas presentan daños articulares considerables. El tratamiento es sintomático. No hay tratamiento efectivo para prevenir o ralentizar la formación de cristales.

CONCEPTOS CLAVE

Artrosis

- La **artrosis (artropatía degenerativa),** la enfermedad más frecuente de las articulaciones, es un proceso degenerativo del cartílago articular en el que la degradación es más intensa que la síntesis de la matriz. La inflamación es mínima y habitualmente secundaria. La producción local de citocinas inflamatorias puede contribuir al avance de la degeneración articular.
- La **artritis reumatoide (AR)** es una enfermedad inflamatoria autoinmunitaria crónica que afecta principalmente a articulaciones pequeñas, pero puede ser sistémica. La AR está causada por una respuesta inmunitaria celular y humoral contra autoantígenos, en concreto las proteínas citrulinadas. El TNF tiene un papel fundamental, y los antagonistas del TNF logran buenos resultados clínicos.
- Las **espondiloartropatías seronegativas** son un grupo heterogéneo de artritis, probablemente autoinmunitarias, que afectan sobre todo a las articulaciones sacroilíacas y vertebrales, y están asociadas a HLA-B27.
- La **artritis supurativa** describe la infección directa del espacio articular por bacterias.
- La **enfermedad de Lyme** es una infección sistémica causada por *Borrelia burgdorferi* que se manifiesta, en parte, como una artritis infecciosa, probablemente con un componente autoinmunitario en las fases crónicas.
- La **gota y** la **seudogota** están causadas por respuestas inflamatorias desencadenadas por la precipitación de urato o de pirofosfato cálcico, respectivamente.

Tumores articulares y trastornos seudotumorales

Las lesiones seudotumorales reactivas, como los gangliones, los quistes sinoviales y los cuerpos libres osteocondrales, son frecuentes en las articulaciones y en las vainas tendinosas. Habitualmente están causados por traumatismos o procesos degenerativos, y son mucho más frecuentes que las neoplasias. Las neoplasias primarias son infrecuentes y por lo general benignas, y tienden a reproducir los tipos celulares y tisulares (membrana sinovial, grasa, vasos sanguíneos, tejido fibroso y cartílago) nativos de las articulaciones y de las estructuras relacionadas. Los tumores malignos son infrecuentes y se exponen más adelante con los tumores de partes blandas.

Ganglión y quiste sinovial

Un *ganglión* es un quiste pequeño (1-1,5 cm) que casi siempre se localiza cerca de una cápsula articular o de una vaina tendinosa. Una localización frecuente es alrededor de las articulaciones de la muñeca, donde aparece un nódulo translúcido del tamaño de un guisante, fluctuante y firme. La causa es una degeneración quística o mixoide del tejido conjuntivo y, por esta razón, la pared del quiste carece de revestimiento celular. La lesión puede estar multicompartimentada y aumenta de tamaño por confluencia de zonas colindantes de cambio mixoide. El líquido que ocupa el quiste es parecido al líquido sinovial, aunque no hay comunicación con el espacio articular. A pesar de su nombre, esta lesión no tiene relación con los ganglios del sistema nervioso.

La hernia de la sinovial a través de la cápsula articular o un aumento de tamaño considerable de una bolsa sinovial puede producir un *quiste sinovial*. Un ejemplo bien conocido es el quiste sinovial que se forma en el espacio poplíteo en la artritis reumatoide *(quiste de Baker)*. El revestimiento sinovial puede ser hiperplásico y contener células inflamatorias y fibrina.

Tumor de células gigantes tenosinovial

El término *tumor de células gigantes tenosinovial* se emplea para varias neoplasias benignas muy relacionadas entre sí que aparecen en el revestimiento sinovial de las articulaciones, las vainas tendinosas y las bolsas sinoviales. Las variantes clínicas del tumor de células gigantes tenosinovial son el *tipo difuso* (antes denominada *sinovitis vellonodular pigmentada*) y el *tipo localizado* (también denominado *tumor de células gigantes de la vaina tendinosa*). Mientras el tipo difuso tiende a afectar a articulaciones grandes, el tipo localizado es habitualmente un nódulo solitario unido a una vaina tendinosa, con frecuencia en la mano. Ambas variantes se diagnostican, por lo general, entre los 20 y los 50 años, y afectan a ambos sexos por igual.

Patogenia. Estos tumores son portadores de una translocación cromosómica somática recíproca, t(1;2)(p13;q37), que provoca la fusión del activador α-3 del colágeno de tipo VI en dirección 5′ de la secuencia codificadora del gen del factor estimulante de colonias de monocitos (M-CSF). Como consecuencia, las células tumorales sobreexpresan M-CSF, que, mediante efectos autocrinos y paracrinos, estimula la proliferación de macrófagos de manera parecida al tumor de células gigantes del hueso (v. anteriormente).

MORFOLOGÍA

Los tumores de células gigantes tenosinoviales son de color rojo-marrón a naranja-amarillo. En los tumores difusos, la sinovial articular, normalmente lisa, se convierte en un revestimiento enmarañado con pliegues de color rojo-marrón, proyecciones digitiformes y nódulos (fig. 26-49*A*). Por el contrario, los tumores localizados están bien delimitados. Las células neoplásicas, que representan solo el 2-16% de las células presentes en la masa, son poligonales, de tamaño intermedio y parecidas a los sinoviocitos (fig. 26-49*B*). En la variante difusa se diseminan por la superficie e infiltran el tejido subsinovial. En los tumores nodulares, las células crecen en un conglomerado sólido que puede estar unido a la sinovial por un pedículo. Ambas variantes tienen un infiltrado extenso de macrófagos y pueden contener hemosiderina o lípidos espumosos. Es frecuente la presencia de células gigantes multinucleadas dispersas y de fibrosis dispersa.

Características clínicas. El tumor de células gigantes tenosinovial difuso se localiza en la rodilla en el 80% de los casos, seguida en frecuencia por las articulaciones de la cadera, el tobillo y la calcaneocuboidea. Las personas afectadas presentan, por lo general, dolor, bloqueo y tumefacción recurrente de manera parecida a una artritis monoarticular. La progresión del tumor disminuye la amplitud de movimiento de la

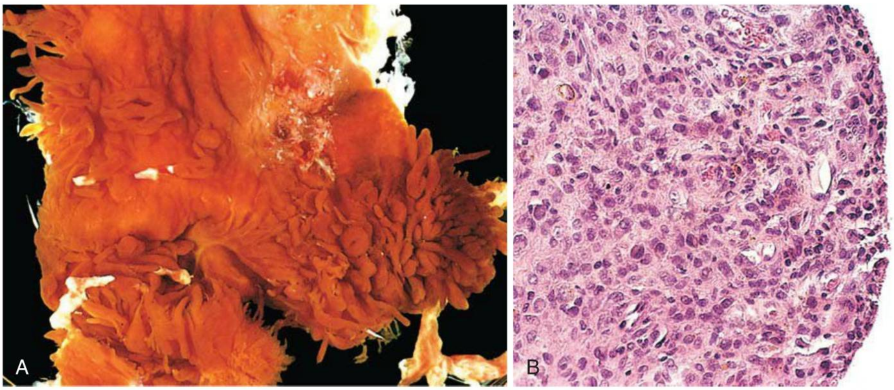


Figura 26-49 Tumor de células gigantes tenosinovial de tipo difuso. **A.** Sinovial extirpada con flecos y nódulos característicos de la sinovitis vellonodular pigmentada. **B.** Capas de células proliferantes en el tumor de células gigantes tenosinovial que abomban el revestimiento sinovial.

articulación, y hace que esta se vuelva rígida y firme. A veces se aprecia una masa palpable. Los tumores agresivos erosionan los huesos y las partes blandas próximos, por lo que pueden confundirse con otros tipos de neoplasias. Por el contrario, la variante localizada es una masa indolora de crecimiento lento y solitaria que afecta con más frecuencia a las vainas tendinosas de las muñecas y de los dedos de las manos. Es la neoplasia mesenquimatosa más frecuente de la mano. En el 15% de los casos aproximadamente hay erosión cortical del hueso adyacente. La resección quirúrgica es el tratamiento apropiado tanto en el tipo difuso como en el localizado, pero son frecuentes las recidivas. Los estudios clínicos con antagonistas de la señalización M-CSF han logrado respuestas prometedoras.

PARTES BLANDAS

En términos de entidades clínicas y patológicas, la parte blanda se refiere al tejido no epitelial, excepto los huesos, las articulaciones, el sistema nervioso central, y los tejidos hematopoyéticos y linfáticos. Aunque las enfermedades no neoplásicas pueden afectar a partes blandas, pocas veces afectan solo a este compartimento, por lo que el campo de la patología de las partes blandas se limita a las neoplasias. Con excepción de las neoplasias del músculo esquelético, los tumores benignos de partes blandas son 100 veces más numerosos que sus equivalentes malignos, los sarcomas. En EE. UU., la incidencia de sarcomas de partes blandas es de 12.000 casos al año aproximadamente, menos del 1% de todos los cánceres. Sin embargo, los sarcomas causan el 2% de todas las muertes por cáncer, lo que refleja su conducta agresiva. La mayoría de los tumores de partes blandas se localizan en las extremidades, sobre todo el muslo. Alrededor del 15% afectan a los niños, pero la incidencia aumenta con la edad.

Patogenia. La mayoría de los sarcomas son esporádicos y no existe una causa predisponente conocida. Una minoría de las neoplasias de partes blandas está asociada a mutaciones de línea germinal en genes supresores tumorales (neurofibromatosis de tipo 1, síndrome de Gardner, síndrome de Li-Fraumeni, síndrome de Osler-Weber-Rendu). Algunos tumores pueden estar relacionados con exposiciones ambientales, como radiación, quemaduras o toxinas.

Se desconoce el origen de los sarcomas, a diferencia de otros tumores, como el carcinoma de colon, que habitualmente aparece en lesiones precursoras identificables con facilidad. La mejor hipótesis es que los tumores surgen de células madre mesenquimatosas pluripotenciales que adquieren mutaciones «directoras» somáticas en oncogenes y en genes supresores tumorales. A pesar de la heterogeneidad de los mecanismos de oncogenia entre los sarcomas, es posible realizar algunas generalizaciones basadas en la complejidad de su cariotipo:

- Cariotipo simple (15-20%): igual que muchas leucemias y linfomas, los sarcomas son a menudo tumores euploides con un solo cambio cromosómico o un número limitado de ellos (tabla 26-8) que se producen en fases iniciales de la oncogenia, y son suficientemente específicos para utilizarlos como marcadores diagnósticos. Los tumores con estas características aparecen con más frecuencia en los pacientes más jóvenes y suelen tener un patrón microscópico monomorfo. Algunos ejemplos son el sarcoma de Ewing, descrito anteriormente, y el sarcoma sinovial. En algunos casos se conoce relativamente bien el efecto oncógeno de estas reordenamientos, pero en otros sigue siendo desconocido (v. tabla 26-8).
- Cariotipo complejo (80-85%): estos tumores son, por lo general, aneuploides o poliploides, y presentan diversas ganancias y pérdidas cromosómicas, ninguna de ellas recurrente, una característica que probablemente refleja una anomalía subyacente que produce inestabilidad genómica. Algunos ejemplos son los leiomiosarcomas y los sarcomas indiferenciados. Estos tumores son más frecuentes en los adultos y suelen tener un patrón microscópico polimorfo.

La clasificación de los tumores de partes blandas sigue evolucionando conforme se identifican nuevas anomalías genéticas moleculares. En el ámbito clínico, los tumores de partes blandas van desde lesiones benignas autolimitadas

Tabla 26-8 Anomalías cromosómicas en los sarcomas de partes blandas

Tumor	Anomalía citogenética	Fusión de genes	Función propuesta
Tumores de la familia del sarcoma de Ewing	t(11;22)(q24;q12) t(21;22)(q22;q12)	*EWS-FLI1* *EWS-ERG*	Proteína alterada con varias funciones, como transcripción anómala, regulación del ciclo celular, empalme de ARN y telomerasa
Condrosarcoma mixoide extraóseo	t(9;22)(q22;q12)	*EWS-CHN*	
Tumor de células redondas pequeñas desmoplásico	t(11;22)(p13;q12)	*EWS-WT1*	
Sarcoma de células claras	t(12;22)(q13;q12)	*EWS-ATF1*	
Liposarcoma: mixoide y de células redondas	t(12;16)(q13;p11)	*FUS-DDIT3*	Detiene la diferenciación adipocítica
Sarcoma sinovial	t(x;18)(p11;q11)	*SS18-SSX1* *SS18-SSX2* *SS18-SSX4*	Factores de transcripción quiméricos, se interrumpe el control del ciclo celular
Rabdomiosarcoma: tipo alveolar	t(2;13)(q35;q14) t(1;13)(p36;q14)	*PAX3-FOXO1* *PAX7-FOXO1*	Factores de transcripción quiméricos, altera la diferenciación del músculo esquelético
Dermatofibrosarcoma *protuberans*	t(17;22)(q22;q15)	*COLA1-PDGFB*	Sobreexpresión dirigida por activador de PDGF-β, estimulación autocrina
Sarcoma alveolar de parte blanda	t(X;17)(p11.2;q25)	*TFE3-ASPL*	Desconocida
Fibrosarcoma infantil	t(12;15)(p13;q23)	*ETV6-NTRK3*	La tirosina cinasa quimérica conduce a la vía Ras/MAPK constitutivamente activa
Fascitis nodular	t(22;17)	*MYH9-USP6*	Desconocida

Tabla 26-9 Tumores de partes blandas

Categoría	Conducta	Tipo de tumor	Localizaciones frecuentes	Edad (años)	Morfología
Adiposo	Benigna	Lipoma	Extremidad superficial, tronco	40-60	Tejido adiposo maduro
	Maligna	Liposarcoma diferenciado	Extremidad profunda, retroperitoneo	50-60	Tejido adiposo con células fusiformes atípicas dispersas
		Liposarcoma mixoide	Muslo, pierna	30	Matriz mixoide, vasos en «alambrada», células redondas, lipoblastos
Fibroso	Benigna	Fascitis nodular	Brazo, antebrazo	20-30	Crecimiento en cultivo de tejido, eritrocitos extravasados
		Fibromatosis profunda	Pared abdominal	30-40	Colágeno denso, fascículos largos unidireccionales
Músculo esquelético	Benigna	Rabdomioma	Cabeza y cuello	0-60	Rabdomioblastos poligonales, células «araña»
	Maligna	Rabdomiosarcoma alveolar	Extremidades, senos paranasales	5-15	Células sin cohesión redondas uniformes entre tabiques
		Rabdomiosarcoma embrionario	Vías urinarias	1-5	Células fusiformes primitivas, células «encintadas»
Músculo liso	Benigna	Leiomioma	Extremidad	20	Células eosinófilas redondas uniformes en fascículos
	Maligna	Leiomiosarcoma	Muslo, retroperitoneo	40-60	Células eosinófilas pleomorfas
Vascular	Benigna	Hemangioma	Cabeza y cuello	0-10	Masa circunscrita de conductos capilares o venosos
	Maligna	Angiosarcoma	Piel, profundidad de extremidad inferior	50-80	Conductos capilares infiltrantes
Vaina nerviosa	Benigna	Schwannoma	Cabeza y cuello	20-50	Encapsulado, estroma fibrilar, empalizada nuclear
		Neurofibroma	Amplia, piel, subcutáneo	10-20+	Colágeno fibroso, mixoide, fascículos laxos, mastocitos
	Maligna	Tumor maligno de la vaina del nervio periférico	Extremidades, cintura escapular	20-50	Fascículos comprimidos, atipia, actividad mitótica, necrosis
Tipo histológico dudoso	Benigna	Tumor fibroso solitario	Pelvis, pleura	20-70	Vasos dilatados ramificados
	Maligna	Sarcoma sinovial	Muslo, pierna	15-40	Fascículos comprimidos de células fusiformes basófilas uniformes Estructuras seudoglandulares
		Sarcoma polimorfo indiferenciado	Muslo	40-70	Células fusiformes o redondas, poligonales anaplásicas de alto grado Núcleos anómalos, mitosis atípicas, necrosis
		Sarcoma alveolar de parte blanda	Tronco, extremidades	15-35	Varios nódulos de células redondas eosinófilas, tabiques
		Sarcoma de células claras	Tendones, extremidades	20-40	Capas de células fusiformes claras o pálidas, células gigantes de tipo guirnalda

que requieren un tratamiento mínimo, a tumores de grado intermedio localmente agresivos con mínimo riesgo metastásico y a tumores malignos muy agresivos con elevado riesgo metastásico y mortalidad. El término *sarcoma* se aplica de manera algo contradictoria, porque a esta categoría pertenecen algunos tumores localmente agresivos, pero no todos. Sin duda, los tumores con alto potencial metastásico se consideran sarcomas. La clasificación patológica integra la morfología (p. ej., diferenciación muscular), la inmunohistoquímica y el diagnóstico molecular (tabla 26-9). Además de un diagnóstico exacto, el grado (nivel de diferenciación) y el estadio (tamaño y profundidad) son indicadores pronósticos importantes.

Después de esta introducción, a continuación se analizan tumores de partes blandas representativos o especialmente ilustrativos.

Tumores de tejido adiposo

Lipoma

El lipoma, un tumor benigno de grasa, es el tumor de partes blandas más frecuente en adultos. Estos tumores se clasifican como lipoma convencional, fibrolipoma, angiolipoma, lipoma de células fusiformes y mielolipoma, según las características morfológicas y/o moleculares distintivas.

MORFOLOGÍA

El lipoma convencional, el tipo más frecuente, es una masa bien encapsulada de adipocitos maduros. Habitualmente se localiza en el tejido subcutáneo de la región proximal de las extremidades y del tronco, con más frecuencia en personas de mediana edad. Con poca frecuencia, los lipomas son grandes e intramusculares y están mal delimitados.

Los lipomas son blandos, móviles e indoloros (excepto el angiolipoma) y, por lo general, su extirpación simple es curativa.

Liposarcoma

El liposarcoma es uno de los sarcomas más frecuentes en la edad adulta. Afecta principalmente a personas de 50 a 70 años de edad y se localiza en las partes blandas profundas de la región proximal de las extremidades y en el retroperitoneo. La amplificación de 12q13-q15 y la translocación t(12;16) son características del liposarcoma bien diferenciado y del liposarcoma mixoide, respectivamente. Uno de los genes clave en la región amplificada del cromosoma 12q es *MDM2*, que, como se recordará, codifica un inhibidor potente de p53. Los liposarcomas pleomorfos tienen cariotipos complejos sin anomalías genéticas reproducibles.

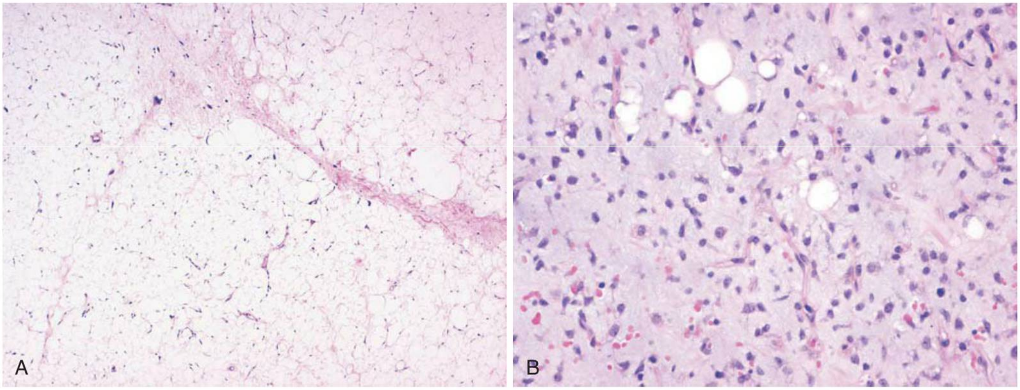


Figura 26-50 Liposarcoma. **A.** El subtipo bien diferenciado contiene adipocitos maduros y células fusiformes dispersas con núcleos hipercromáticos. **B.** Liposarcoma mixoide con abundante matriz extracelular y una red capilar extensa en la que hay dispersos adipocitos inmaduros y células redondas a estrelladas más primitivas.

MORFOLOGÍA

Los liposarcomas se dividen histológicamente en tres tipos morfológicos:

- El liposarcoma bien diferenciado contiene adipocitos con células fusiformes atípicas dispersas (fig. 26-50*A*).
- El liposarcoma mixoide contiene abundante matriz extracelular basófila, capilares arborescentes y células primitivas en distintas fases de diferenciación en adipocitos que recuerdan a la grasa fetal (fig. 26-50*B*).
- El liposarcoma pleomorfo consiste en capas de células anaplásicas, núcleos anómalos y un número variable de adipocitos inmaduros (lipoblastos).

Todos los tipos de liposarcoma recidivan localmente y, a menudo, de modo repetido a menos que la extirpación sea apropiada. La variante bien diferenciada es relativamente inactiva, el tipo de células redondas/mixoide es intermedio en su conducta maligna, mientras que la variante pleomorfa es habitualmente agresiva y produce metástasis con frecuencia.

Tumores fibrosos

Fascitis nodular

La fascitis nodular es una proliferación fibroblástica y miofibroblástica autolimitada que habitualmente se localiza en la extremidad superior en adultos jóvenes. Existe un antecedente traumático en el 25% de los pacientes aproximadamente, y los tumores crecen con rapidez después de un período de varias semanas o meses, por lo general sin sobrepasar 5 cm. Aunque clásicamente se consideraba que la fascitis nodular era una lesión inflamatoria reactiva, la identificación de t(17;22) que produce un gen de fusión *MYH9-USP6* indica que es una proliferación clonal pero autolimitada. Parece que las células proliferantes carecen de algún distintivo clave del cáncer, probablemente la capacidad para evitar la senescencia. El QOA (que se describió anteriormente), otro tumor que está en una zona de penumbra entre las proliferaciones reactivas y las neoplasias, también contiene genes de fusión *USP6*. Por lo general, la fascitis nodular presenta una remisión espontánea y, si se extirpa, la recidiva es infrecuente.

MORFOLOGÍA

La fascitis nodular se origina en la dermis profunda, el tejido subcutáneo o el músculo. En el análisis macroscópico, la lesión tiene menos de 5 cm de tamaño, está circunscrita o es ligeramente infiltrante. La lesión es muy celular y contiene fibroblastos redondos con aspecto inmaduro y miofibroblastos dispuestos de manera aleatoria o en fascículos cortos que recuerdan a los fibroblastos en los cultivos de tejido (fig. 26-51). Es característico un gradiente de maduración (zonación) de celular, laxo y mixoide a organizado y fibroso. Las células tienen diversos tamaños y formas (fusiformes a estrelladas) y nucléolos llamativos. Las formas mitóticas son abundantes. Son frecuentes los linfocitos y los eritrocitos extravasados, pero los neutrófilos son inusuales.

Fibromatosis

Fibromatosis superficial

La fibromatosis superficial es una proliferación fibroblástica infiltrante que puede causar deformidad local, pero tiene una evolución clínica inocua. Todas las formas de fibromatosis superficial afectan con más frecuencia a los hombres que a las

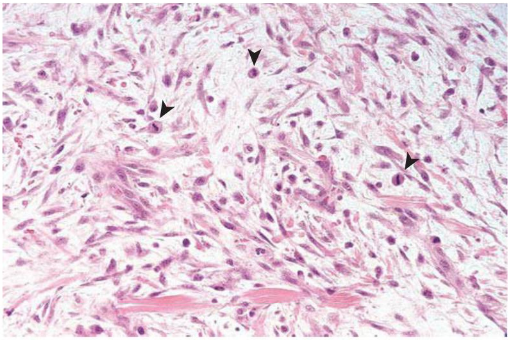


Figura 26-51 Fascitis nodular con células fusiformes redondas dispuestas de manera aleatoria rodeadas por un estroma mixoide. Obsérvense la actividad mitótica *(puntas de flecha)* y los eritrocitos extravasados.

mujeres. Se caracterizan por fascículos anchos nodulares o mal delimitados de fibroblastos en fascículos gruesos, largos, rodeados de abundante colágeno denso. Se han identificado varios tipos clínicos:

- Palmar *(contractura de Dupuytren):* engrosamiento irregular o nodular de la fascia palmar unilateral o bilateral (50%). Con el paso de los años, la conexión con la piel que la cubre causa fruncimiento e invaginación. Al mismo tiempo, se produce una contractura en flexión lentamente progresiva que afecta con más frecuencia al cuarto y al quinto dedos de la mano.
- Plantar: frecuente en pacientes jóvenes, unilateral y sin contracturas.
- Peniana *(enfermedad de Peyronie):* induración o masa palpable en la región dorsolateral del pene. A largo plazo puede causar una curvatura anómala del cuerpo del pene, una constricción de la uretra o ambos.

En el 20-25% de los casos aproximadamente, las fibromatosis palmar y plantar se estabilizan y no avanzan, y en algunos pacientes desaparecen de modo espontáneo. Algunas recidivan después de la extirpación, sobre todo la variante plantar.

Fibromatosis profunda (tumores desmoides)

Las fibromatosis profundas son masas infiltrantes grandes que recidivan con frecuencia, pero no producen metástasis. Son más frecuentes entre la adolescencia y los 30 años de edad. La fibromatosis abdominal se origina generalmente en las estructuras musculoaponeuróticas de la pared abdominal anterior, pero también pueden aparecer tumores en las cinturas de las extremidades o en el mesenterio. Las fibromatosis profundas presentan mutaciones en los genes *APC* o β-catenina, que ocasionan aumento de la señalización Wnt. La mayoría de estos tumores son esporádicos, pero las personas con poliposis adenomatosa familiar (síndrome de Gardner; v. capítulo 17) que presentan mutaciones *APC* de línea germinal son propensas a la fibromatosis profunda.

MORFOLOGÍA

Las fibromatosis son masas mal delimitadas, firmes, de color gris-blanco, con un tamaño entre 1 y 15 cm en su diámetro máximo. Son elásticas y duras, y producen una infiltración considerable del músculo, el nervio y la grasa circundantes. El patrón histológico característico consiste en fibroblastos con características citológicas benignas organizados en fascículos anchos unidos entre colágeno denso (fig. 26-52). La histología es parecida a la fibrosis.

Además de que puede ser deformante o incapacitante, la fibromatosis profunda duele en ocasiones. Suele ser difícil lograr una extirpación completa debido a su naturaleza extensamente infiltrante. En los últimos años, los esfuerzos se han centrado en el tratamiento farmacológico con inhibidores de la ciclooxigenasa 2, inhibidores de la tirosina cinasa o bloqueo hormonal (tamoxifeno).

Tumores de músculo esquelético

Casi todas las neoplasias de músculo esquelético son malignas, a diferencia de otros tipos histológicos mesenquimatosos. La variante benigna, el rabdomioma, es frecuente en personas con esclerosis tuberosa y se expone en el capítulo 28.

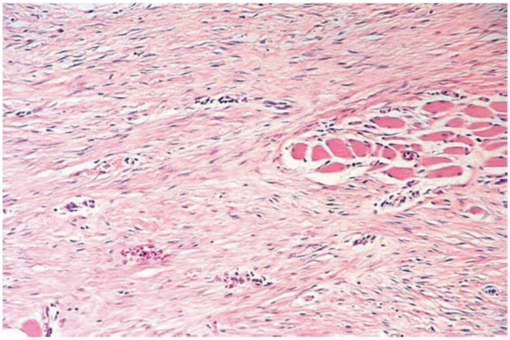


Figura 26-52 Fibromatosis infiltrante entre células de músculo esquelético.

Rabdomiosarcoma

El rabdomiosarcoma es un tumor mesenquimatoso maligno con diferenciación a músculo esquelético. Se identifican tres tipos: *alveolar* (20%), *embrionario* (60%) y *pleomorfo* (20%). El rabdomiosarcoma (alveolar y embrionario) es el sarcoma de partes blandas más frecuente en la infancia y adolescencia, y habitualmente aparece antes de los 20 años de edad. El rabdomiosarcoma pleomorfo predomina en los adultos. Las formas infantiles se localizan con frecuencia en los senos paranasales, la cabeza y el cuello, y en el aparato genitourinario, donde el músculo esquelético es escaso en circunstancias normales, lo que refuerza el concepto de que los sarcomas no se originan en células musculares con diferenciación terminal. Los tipos alveolar y embrionario son genéticamente heterogéneos. El rabdomiosarcoma alveolar contiene, con frecuencia, fusiones del gen *FOXO1* con el gen *PAX3* o el gen *PAX7*, reordenamientos caracterizados por la presencia de translocaciones (2;13) o (1;13), respectivamente. PAX3 es un factor de transcripción que inicia la diferenciación en músculo esquelético, y parece que la proteína quimérica de fusión PAX3-FOXO1 interfiere en el programa de expresión de gen que dirige la diferenciación, un mecanismo parecido a muchas de las proteínas de fusión de factor de transcripción presentes en distintas formas de leucemia aguda.

MORFOLOGÍA

El **rabdomiosarcoma embrionario** es una masa infiltrante blanda de color gris. Las células tumorales imitan al músculo esquelético en distintas fases de la embriogenia y forman capas de células fusiformes y redondas primitivas en un estroma mixoide (fig. 26-53*A*). Puede haber rabdomioblastos con estrías transversales visibles. El **sarcoma botrioideo,** descrito en el capítulo 22, es una variante de rabdomiosarcoma embrionario que se localiza en las paredes de estructuras huecas revestidas de mucosa, como la nasofaringe, el colédoco, la vejiga urinaria y la vagina. En la región donde los tumores contactan con la mucosa de un órgano, forman una zona submucosa de hipercelularidad denominada **capa cambial.**

El **rabdomiosarcoma alveolar** está atravesado por una red de tabiques fibrosos que separan las células en cúmulos o conglomerados, con cierto parecido con los alvéolos pulmonares. Las situadas en el centro de los conglomerados son poco cohesivas, mientras que las de la periferia se adhieren a los tabiques. Las células tumorales son redondas y uniformes, con poco citoplasma –las estriaciones transversales no son una característica frecuente (fig. 26-53*B*)–.

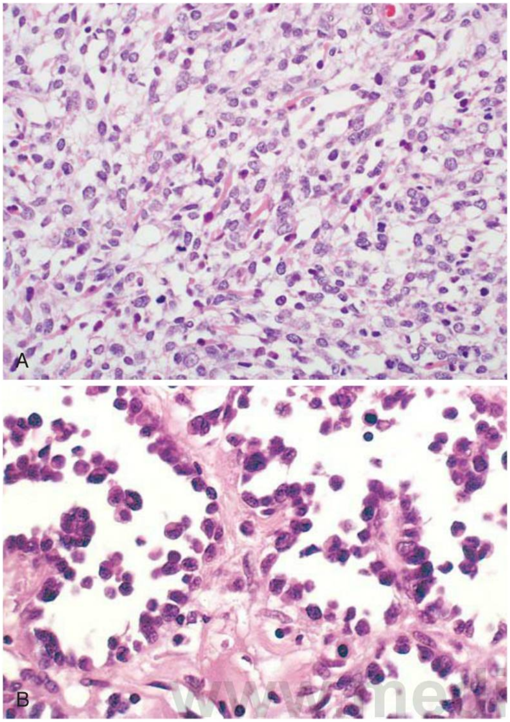


Figura 26-53 Rabdomiosarcoma. **A.** Tipo embrionario formado por células malignas de primitivas y redondas a densamente eosinófilas con diferenciación en el músculo esquelético. **B.** Rabdomiosarcoma alveolar con numerosos espacios tapizados por células tumorales redondas uniformes poco cohesivas.

El **rabdomiosarcoma pleomorfo** se caracteriza por numerosas células tumorales eosinófilas anómalas grandes, algunas multinucleadas, y el patrón histológico puede ser parecido al de otros sarcomas pleomorfos. Por lo general, es necesario realizar análisis inmunohistoquímicos (p. ej., miogenina) para confirmar la diferenciación rabdomioblástica.

Los rabdomiosarcomas son neoplasias agresivas que habitualmente se tratan mediante resección quirúrgica y quimioterapia, con o sin radioterapia. El tipo histológico y la localización del tumor influyen en la supervivencia. La variante botrioidea del rabdomiosarcoma embrionario es la que tiene mejor pronóstico, mientras que el tipo pleomorfo es, con frecuencia, mortal.

Tumores de músculo liso

Leiomioma

El leiomioma, un tumor benigno de músculo liso, se localiza a menudo en el útero. De hecho, los leiomiomas uterinos son la neoplasia más frecuente en la mujer (v. capítulo 22). Están presentes en el 77% de las mujeres y, según su número, tamaño y localización, pueden causar distintos síntomas, como esterilidad. Los leiomiomas pueden tener su origen también en los músculos erectores del vello *(leiomiomas pilosos)* presentes en la piel, los pezones, el escroto y los labios genitales, y con menos frecuencia en las partes blandas profundas y en la muscular de la pared intestinal. Los leiomiomas pilosos pueden ser múltiples y dolorosos. El fenotipo de los leiomiomas cutáneos múltiples puede transmitirse como carácter autosómico dominante que también está asociado a leiomiomas uterinos y a adenocarcinoma renal –*síndrome de leiomiomatosis hereditaria y adenocarcinoma renal*–. Este trastorno está asociado a una mutación en línea germinal con pérdida de función del gen fumarato hidratasa localizado en el cromosoma 1q42.3. La fumarato hidratasa es una enzima que participa en el ciclo de Krebs, y esta asociación es otro ejemplo interesante del vínculo entre anomalías metabólicas y ciertos tipos de neoplasias.

Los leiomiomas de partes blandas tienen, por lo general, un tamaño de 1 a 2 cm y están formados por fascículos de células fusiformes densamente eosinófilas que tienden a entrecruzarse en ángulo recto. Las células tumorales tienen núcleos alargados con extremos redondeados, con mínima atipia y pocas formas mitóticas. Las lesiones solitarias curan con facilidad. Sin embargo, los tumores múltiples pueden ser tan numerosos que es casi imposible la extirpación quirúrgica completa.

Leiomiosarcoma

El leiomiosarcoma representa el 10-20% de los sarcomas de partes blandas. Afectan a personas adultas y son más frecuentes en la mujer que en el hombre. La mayoría se localiza en las partes blandas profundas de las extremidades y en el retroperitoneo. Un tipo de leiomiosarcoma con alta mortalidad se localiza en los vasos sanguíneos grandes, especialmente en la vena cava inferior. Los leiomiosarcomas tienen genotipos complejos causados por defectos subyacentes que ocasionan una inestabilidad genómica considerable.

MORFOLOGÍA

Los leiomiosarcomas son masas firmes indoloras. Los tumores retroperitoneales pueden ser grandes y voluminosos, y producen síntomas abdominales. Están formados por células fusiformes eosinófilas con núcleos hipercromáticos con extremos redondeados dispuestos en fascículos entrelazados. En el análisis ultraestructural, las células tumorales contienen haces de filamentos finos con cuerpos densos y vesículas pinocitósicas, y las células individuales están rodeadas de lámina basal. En el análisis inmunohistoquímico se tiñen con anticuerpos contra la desmina y la actina del músculo liso.

El tratamiento depende del tamaño, la localización y el grado. Los leiomiosarcomas superficiales o cutáneos suelen ser pequeños y tienen buen pronóstico, mientras que los retroperitoneales son grandes, no pueden extirparse por completo y producen la muerte por extensión local y por diseminación metastásica, especialmente a los pulmones.

Tumores de origen dudoso

Aunque muchos tumores de partes blandas pueden asignarse a tipos histológicos reconocibles, una proporción amplia de los tumores no corresponden a ninguna estirpe mesenquimatosa conocida. Este grupo contiene ejemplos con cariotipos simple y complejo. A continuación se describe uno de cada tipo.

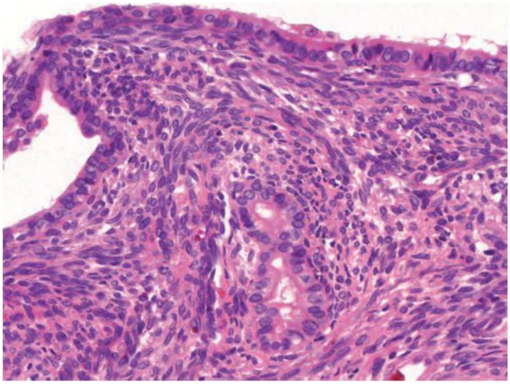


Figura 26-54 Sarcoma sinovial con el característico patrón histológico bifásico de células fusiformes y células seudoglandulares.

Sarcoma sinovial

El *sarcoma sinovial* recibió este nombre porque los primeros casos descritos estaban originados en las partes blandas cercanas a la articulación de la rodilla y se propuso una relación morfológica con la sinovial. Sin embargo, este término es poco apropiado, porque estos tumores pueden aparecer en regiones (pared torácica, cabeza y cuello) que no tienen sinovial y sus características morfológicas descartan un origen en los sinoviocitos. Los sarcomas sinoviales representan alrededor del 10% de todos los sarcomas de partes blandas y son el cuarto tipo de sarcoma más frecuente. La mayoría afecta a personas de entre 20 y 50 años de edad. Los pacientes consultan habitualmente por una masa profunda que ha estado presente durante varios años. La mayoría de los sarcomas sinoviales tiene una translocación cromosómica característica t(x;18)(p11;q11) que produce genes de fusión *SS18-SSX1*, *-SSX2* o *-SSX4* que codifican factores de transcripción quiméricos.

MORFOLOGÍA

La morfología de los sarcomas sinoviales puede ser monofásica o bifásica. El sarcoma sinovial monofásico consiste en células fusiformes uniformes con citoplasma escaso y cromatina densa que crece en fascículos cortos muy numerosos y comprimidos. Muchos tumores clasificados antes como fibrosarcomas en la actualidad se clasificarían, probablemente, como sarcomas sinoviales. Los tumores pueden calcificarse. El tipo bifásico contiene, además del componente celular fusiforme señalado, estructuras seudoglandulares con células epitelioides cúbicas a cilíndricas (fig. 26-54). Los análisis inmunohistoquímicos son útiles para identificar estos tumores, porque las células tumorales, sobre todo en el tipo bifásico, son positivas para marcadores epiteliales (p. ej., queratina), lo que los distingue de la mayor parte del resto de los sarcomas.

Los sarcomas sinoviales se tratan de modo agresivo mediante extirpación quirúrgica con conservación de la extremidad, asociada con frecuencia a quimioterapia. La supervivencia a los 5 años varía entre el 25 y el 62%, según el estadio y la edad del paciente. Las metástasis son más frecuentes en el pulmón y, a veces, en los ganglios linfáticos regionales.

Sarcoma pleomorfo indiferenciado

El *sarcoma pleomorfo indiferenciado* (SPI) agrupa tumores mesenquimatosos malignos con células pleomorfas de alto grado que no pueden clasificarse en otra categoría mediante una combinación de histomorfología, inmunofenotipo, ultraestructura o genética molecular. A pesar de los avances en la caracterización molecular de los sarcomas, el SPI representa la categoría más amplia de sarcomas del adulto. La mayoría se localiza en las partes blandas profundas de las extremidades, sobre todo en el muslo en adultos de mediana o avanzada edad. El diagnóstico de *histiocitoma fibroso maligno* (HFM), que en ocasiones se utiliza como sinónimo de SPI, ha caído en desuso, porque: 1) la categoría incluía tanto tumores indiferenciados como otros que se han reclasificado con técnicas inmunohistoquímicas o moleculares, y 2) no hay acuerdo general sobre la definición morfológica de fibrohistiocítico. De manera poco sorprendente, los cambios genéticos reproducibles no son característicos de SPI. La mayoría de estos tumores son aneuploides, con varios cambios cromosómicos estructurales y numéricos.

MORFOLOGÍA

Los sarcomas pleomorfos indiferenciados son, en general, masas carnosas grandes de color blanco-grisáceo y pueden alcanzar un tamaño bastante grande (10-20 cm) según el compartimento anatómico. Son frecuentes la necrosis y la hemorragia. Consisten en capas de células poligonales a fusiformes anaplásicas grandes con núcleos hipercromáticos irregulares, a veces anómalos (fig. 26-55). Las formas mitóticas, especialmente formas atípicas asimétricas, son abundantes, igual que la necrosis coagulativa. Por definición, las células tumorales carecen de diferenciación en estirpes celulares identificables.

Los SPI son neoplasias malignas agresivas que se tratan mediante extirpación quirúrgica, seguida de quimioterapia complementaria y/o radioterapia. El pronóstico es malo por lo general, con metástasis en el 30-50% de los pacientes.

CONCEPTOS CLAVE

Tumores de partes blandas

- La categoría de neoplasia de partes blandas describe tumores que no pertenecen a las categorías de los tejidos epitelial, óseo,

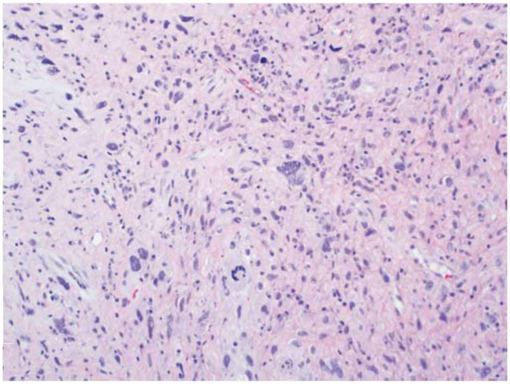


Figura 26-55 Sarcoma pleomorfo indiferenciado con células anaplásicas fusiformes a poligonales.

sistema nervioso central, hematopoyético o linfático. Un sarcoma es un tumor mesenquimatoso maligno.

- Aunque todos los tumores de partes blandas probablemente se originen en células madre mesenquimatosas pluripotenciales en vez de en células maduras, los tumores pueden clasificarse como:
  - Tumores que recuerdan un tejido mesenquimatoso maduro (p. ej., músculo esquelético), que pueden subdividirse en tipos benignos y malignos.
  - Tumores formados por células sin un equivalente celular normal (p. ej., sarcoma sinovial, sarcoma polimorfo indiferenciado).
- Los sarcomas con un cariotipo simple presentan anomalías cromosómicas y moleculares reproducibles que contribuyen a la patogenia y son suficientemente específicas para tener utilidad diagnóstica.
- La mayoría de los sarcomas del adulto tienen un cariotipo complejo y suelen ser pleomorfos y genéticamente heterogéneos con mal pronóstico.

Agradecimientos

Queremos dar las gracias al Dr. Andrew Rosenberg por su extraordinaria contribución a las ediciones previas de este capítulo.

LECTURAS RECOMENDADAS

Estructura básica y biología del hueso

Cohen MM Jr: The new bone biology: pathologic, molecular, and clinical correlates. *Am J Med Genet A* 140:2646–706, 2006.

Kogianni G, Noble BS: The biology of osteocytes. *Curr Osteoporos Rep* 5:81–6, 2007.

Olsen BR, Reginato AM, Wang W: Bone development. *Annu Rev Cell Dev Biol* 16:191–220, 2000.

Raisz LG: Physiology and pathophysiology of bone remodeling. *Clin Chem* 45:1353–8, 1999.

Zaidi M: Skeletal remodeling in health and disease. *Nat Med* 13:791–801, 2007.

Displasias óseas

Askmyr MK, Fasth A, Richter J: Towards a better understanding and new therapeutics of osteopetrosis. *Br J Haematol* 140:597–609, 2008.

Kornak U, Kasper D, BÃpsl MR, et al: Loss of the ClC-7 Chloride Channel Leads to Osteopetrosis in Mice and Man. *Cell* 104:205–15, 2001.

Krakow D, Rimoin DL: The skeletal dysplasias. *Genet Med* 12:327–41, 2010.

Martin E, Shapiro JR: Osteogenesis imperfecta:epidemiology and pathophysiology. *Curr Osteoporos Rep* 5:91–7, 2007.

Van Dijk FS, Pals G, Van Rijn RR, et al: Classification of Osteogenesis Imperfecta revisited. *Eur J Med Genet* 53:1–5, 2010.

Osteoporosis

Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, et al: Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 291:1701–12, 2004.

Mosekilde L: Mechanisms of age-related bone loss. *Novartis Found Symp* 235:150–66; discussion 66–71, 2001.

Russell RG, Watts NB, Ebetino FH, et al: Mechanisms of action of bisphosphonates: similarities and differences and their potential influence on clinical efficacy. *Osteoporos Int* 19:733–59, 2008.

Styrkarsdottir U, Halldorsson BV, Gretarsdottir S, et al: Multiple genetic loci for bone mineral density and fractures. *N Engl J Med* 358:2355–65, 2008.

Enfermedad de Paget

Roodman GD, Windle JJ: Paget disease of bone. *J Clin Invest* 115:200–8, 2005.

Singer FR: The Etiology of Paget's Disease of Bone: Viral and Genetic Interactions. *Cell Metabolism* 13:5–6, 2011.

Whyte MP: Clinical practice. Paget's disease of bone. *N Engl J Med* 355:593–600, 2006.

Enfermedades metabólicas óseas

Mazzaferro S, Pasquali M, Pirrò G, et al: The bone and the kidney. *Archives of Biochemistry and Biophysics* 503:95–102, 2010.

Schwarz C, Sulzbacher I, Oberbauer R: Diagnosis of renal osteodystrophy. *Eur J Clin Invest* 36(Suppl 2):13–22, 2006.

Tumores osteógenos

Klein MJ, Siegal GP: Osteosarcoma: anatomic and histologic variants. *Am J Clin Pathol* 125:555–81, 2006.

Lee EH, Shafi M, Hui JH: Osteoid osteoma: a current review. *J Pediatr Orthop* 26:695–700, 2006.

Wagner ER, Luther G, Zhu G, et al: Defective osteogenic differentiation in the development of osteosarcoma. *Sarcoma* 2011:325238, 2011.

Tumores condrógenos

Bovee JV, Hogendoorn PC, Wunder JS, et al: Cartilage tumours and bone development: molecular pathology and possible therapeutic targets. *Nat Rev Cancer* 10:481–8, 2010.

Pansuriya TC, van Eijk R, d'Adamo P, et al: Somatic mosaic IDH1 and IDH2 mutations are associated with enchondroma and spindle cell hemangioma in Ollier disease and Maffucci syndrome. *Nat Genet* 43:1256–61, 2011.

Wuyts W, Van Hul W: Molecular basis of multiple exostoses: mutations in the EXT1 and EXT2 genes. *Human Mutation* 15:220–7, 2000.

Sarcoma de Ewing

Erkizan HV, Uversky VN, Toretsky JA: Oncogenic partnerships: EWS-FLI1 protein interactions initiate key pathways of Ewing's sarcoma. *Clin Cancer Res* 16:4077–83, 2010.

Liang H, Mao X, Olejniczak ET, et al: Solution structure of the ets domain of Fli-1 when bound to DNA. *Nat Struct Biol* 1:871–5, 1994.

Pinto A, Dickman P, Parham D: Pathobiologic markers of the ewing sarcoma family of tumors: state of the art and prediction of behaviour. *Sarcoma* 2011:856190, 2011.

Tumor de células gigantes del hueso

Robinson D, Einhorn TA: Giant cell tumor of bone: a unique paradigm of stromal-hematopoietic cellular interactions. *J Cell Biochem* 55:300–3, 1994.

Salerno M, Avnet S, Alberghini M, et al: Histogenetic characterization of giant cell tumor of bone. *Clin Orthop Relat Res* 466:2081–91, 2008.

Quiste óseo aneurismático

Oliveira AM, Chou MM: The TRE17/USP6 oncogene: a riddle wrapped in a mystery inside an enigma. *Front Biosci (Schol Ed)* 4:321–34, 2012.

Displasia fibrosa

Riminucci M, Robey PG, Saggio I, et al: Skeletal progenitors and the GNAS gene: fibrous dysplasia of bone read through stem cells. *J Mol Endocrinol* 45:355–64, 2010.

Artrosis

Goldring MB, Goldring SR: Articular cartilage and subchondral bone in the pathogenesis of osteoarthritis. *Ann N Y Acad Sci* 1192:230–7, 2010.

Valdes AM, Spector TD: Genetic epidemiology of hip and knee osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol* 7:23–32, 2011.

Yelin E, Callahan LF: The economic cost and social and psychological impact of musculoskeletal conditions. National Arthritis Data Work Groups. *Arthritis Rheum* 38:1351–62, 1995.

Artritis reumatoide y enfermedades relacionadas

Fox DA, Gizinski A, Morgan R, et al: Cell-cell interactions in rheumatoid arthritis synovium. *Rheum Dis Clin North Am* 36:311–23, 2010.

Imboden JB: The immunopathogenesis of rheumatoid arthritis. *Annu Rev Pathol* 4:417–34, 2009.

Petty RE, Southwood TR, Manners P, et al: International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. *J Rheumatol* 31:390–2, 2004.

Scott DL, Wolfe F, Huizinga TW: Rheumatoid arthritis. *Lancet* 376:1094–108, 2011.

Thomas GP, Brown MA: Genetics and genomics of ankylosing spondylitis. *Immunol Rev* 233:162–80, 2010.

Artritis infecciosa

Iliopoulou BP, Huber BT: Infectious arthritis and immune dysregulation: lessons from Lyme disease. *Curr Opin Rheumatol* 22:451–5, 2010.

Rosenberg AE, Nielsen GP, Reith J: Surgical pathology of joint prostheses. *Semin Diagn Pathol* 28:65–72, 2011.

Steere AC, Drouin EE, Glickstein LJ: Relationship between immunity to Borrelia burgdorferi outer-surface protein A (OspA) and Lyme arthritis. *Clin Infect Dis* 52(Suppl 3):S259–65, 2011.

Gota y seudogota

Rosenthal AK: Update in calcium deposition diseases. *Curr Opin Rheumatol* 19:158–62, 2007.

VanItallie TB: Gout: epitome of painful arthritis. *Metabolism* 59(Suppl 1): S32–6, 2010.

Tumor de células gigantes tenosinovial

Moller E, Mandahl N, Mertens F, et al: Molecular identification of COL6A3-CSF1 fusion transcripts in tenosynovial giant cell tumors. *Genes Chromosomes Cancer* 47:21–5, 2008.

Sarcomas de partes blandas

Bovee JV, Hogendoorn PC: Molecular pathology of sarcomas: concepts and clinical implications. *Virchows Arch* 456:193–9, 2010.

Fletcher CD, Gustafson P, Rydholm A, et al: Clinicopathologic reevaluation of 100 malignant fibrous histiocytomas: prognostic relevance of subclassification. *J Clin Oncol* 19:3045–50, 2001.

Jain S, Xu R, Prieto VG, et al: Molecular classification of soft tissue sarcomas and its clinical applications. *Int J Clin Exp Pathol* 3:416–28, 2010.

Saito T, Nagai M, Ladanyi M: SYT-SSX1 and SYT-SSX2 interfere with repression of E-cadherin by snail and slug: a potential mechanism for aberrant mesenchymal to epithelial transition in human synovial sarcoma. *Cancer Res* 66:6919–27, 2006.

West RB: Expression profiling in soft tissue sarcomas with emphasis on synovial sarcoma, gastrointestinal stromal tumor, and leiomyosarcoma. *Adv Anat Pathol* 17:366–73, 2010.

Véase *TARGETED THERAPY* (TRATAMIENTO DIRIGIDO), disponible *online* en **www.studentconsult.com**

CAPÍTULO 27

Nervios periféricos y músculos esqueléticos

Peter Pytel • Douglas C. Anthony

ÍNDICE DEL CAPÍTULO

Las enfermedades neuromusculares son un grupo complejo de trastornos con numerosas causas hereditarias y adquiridas que habitualmente provocan debilidad, dolor muscular o déficits sensitivos. Pueden agruparse según la anatomía, el ritmo de avance de la enfermedad y la patogenia. Al evaluar al paciente, los médicos tienen en cuenta todas estas características. En este capítulo se aplica un método anatómico, agrupando los trastornos neuromusculares en los que afectan de manera preferente a los nervios periféricos, a la unión neuromuscular o a los músculos esqueléticos. El capítulo acaba con una exposición de las neoplasias que se originan en los nervios periféricos. En el capítulo 28 se analizan las enfermedades que pueden producir cuadros clínicos parecidos, pero que están causadas por trastornos del sistema nervioso central.

Enfermedades de los nervios periféricos

Los dos elementos principales de los nervios periféricos son los axones y las vainas de mielina formadas por las células de Schwann. Las lesiones de cualquiera de estos dos elementos pueden ocasionar una neuropatía periférica. Antes de analizar la patología de estos trastornos, es apropiado realizar un repaso breve de la estructura y la función del nervio periférico. La *función motora somática* la realiza la unidad motora, que está formada por: 1) una motoneurona inferior, localizada en el asta anterior de la médula espinal o en el tronco encefálico; 2) un axón, que se extiende hasta el músculo de destino formando parte de un nervio; 3) las uniones neuromusculares, y 4) varias miofibrillas (fibras musculares) inervadas. La *función sensitiva somática* depende de: 1) las terminaciones nerviosas distales, que pueden contener estructuras especializadas que registran modalidades sensitivas específicas; 2) un axón, que forma parte de un nervio periférico y se extiende hasta el ganglio de la raíz posterior, y 3) un segmento proximal del axón, que forma sinapsis con las neuronas en la médula espinal o en el tronco encefálico. Las *fibras nerviosas autónomas* son más numerosas que las fibras somáticas en el sistema nervioso periférico, pero los signos y los síntomas relacionados con su afectación no son, por lo general, características prominentes de las neuropatías periféricas, con algunas excepciones importantes (p. ej., en algunos casos de neuropatía diabética; v. más adelante).

Las señales motoras y sensitivas específicas (dolor, temperatura, tacto) se transmiten por axones que pueden distinguirse por su diámetro. De hecho, el diámetro de los axones se correlaciona con el grosor de su vaina de mielina y con su velocidad de conducción. Las fibras amielínicas finas partici-

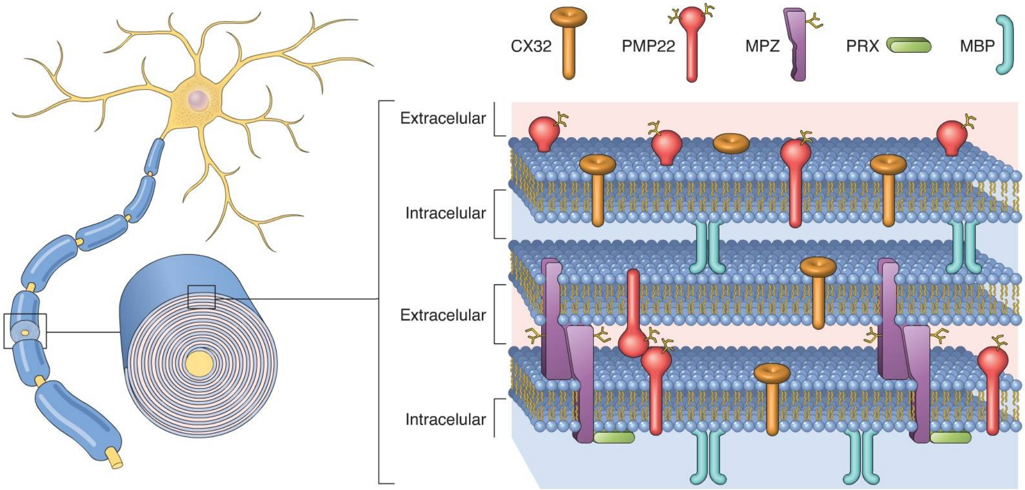


Figura 27-1 Relación entre bicapas lipídicas y proteínas asociadas en la mielina de los internódulos. La proteína básica de la mielina (MBP) es una proteína intracelular que interviene en la compactación. Las formas mutantes de proteína cero de la mielina (MPZ), proteína de la mielina periférica 22 (PMP22) y periaxina (PRX) causan algunos tipos de enfermedad de Charcot-Marie-Tooth, una neuropatía desmielinizante hereditaria.

pan en funciones autónomas, además de en la sensibilidad al dolor y a la temperatura, y tienen la velocidad de conducción más lenta. Los axones de diámetro grande con una vaina de mielina gruesa transmiten señales motoras y de tacto fino, y su velocidad de conducción es rápida. En el caso de los axones mielínicos, las células de Schwann individuales forman exactamente una vaina de mielina que envuelve un solo axón para crear un segmento mielínico denominado *internódulo.* Los internódulos están separados por espacios amielínicos denominados *nódulos de Ranvier,* que están intercalados de manera uniforme a lo largo de la longitud del axón. Varias proteínas especializadas son fundamentales para el ensamblado y la función normal de la mielina dentro de los internódulos (fig. 27-1). Los axones amielínicos también están estrechamente relacionados con las células de Schwann, pero con una disposición distinta, en la que una célula rodea segmentos de varios axones.

La mayoría de los nervios periféricos tienen funciones sensitiva y motora, y por esta razón contienen axones con distinto diámetro y grosor de la mielina. Los axones se mantienen agrupados por tres componentes principales de tejido conjuntivo: el *epineuro,* que envuelve todo el nervio; el *perineuro,* o vaina de tejido conjuntivo concéntrica en varias capas que agrupa subgrupos de axones en fascículos, y el *endoneuro,* que rodea fibras nerviosas individuales.

Tipos generales de lesión del nervio periférico

Neuropatías axónicas

En este gran grupo de neuropatías periféricas los daños se concentran en los axones (fig. 27-2). Los hallazgos morfológicos distintivos de las neuropatías axónicas pueden producirse de manera experimental seccionando un nervio periférico, lo que produce un patrón prototípico de lesión denominada *degeneración walleriana.* Las porciones de los axones distales al punto de sección se desconectan de la neurona central y degeneran. En el primer día después de la lesión, los axones distales empiezan a fragmentarse y las vainas de mielina asociadas se desprenden (fig. 27-3) y se desintegran en estructuras esféricas *(ovoides de mielina).* Se atraen macrófagos que participan en la eliminación de los restos axónicos y de mielina. La regeneración empieza en la zona de sección mediante la formación de un cono de crecimiento y la gemación de nuevas ramas a partir del muñón del axón proximal. Las células de Schwann y sus membranas basales asociadas dirigen los axones en gemación, que crecen aproximadamente 1 mm diario, hacia su objetivo distal. Una poda continua de los axones en gemación elimina las ramas mal orientadas. Las células de Schwann forman nuevas vainas de mielina alrededor de los axones en regeneración, pero estos internódulos de mielina tienden a ser más delgados y cortos que los originales. El proceso de reparación solo tiene éxito si los dos extremos seccionados del nervio permanecen muy cerca uno de otro. Si los axones en brotación no encuentran su objetivo distal, pueden formar un «seudotumor» denominado *neuroma traumático,* una proliferación no neoplásica espiral desordenada de prolongaciones axónicas y células de Schwann asociadas que forma un nódulo doloroso (fig. 27-4).

Los cambios observados después de la sección experimental de un nervio se parecen solo en parte a los observados en distintas neuropatías axónicas. Una diferencia clave es que, en estas enfermedades (a diferencia de la sección del nervio), el daño se produce durante un período de tiempo prolongado. Por este motivo, en la biopsia coexisten axones en fase de degeneración y en fase de regeneración. Con el tiempo, el daño suele ser más rápido que la reparación, provocando una pérdida progresiva de axones. Por consiguiente, el hallazgo electrofisiológico distintivo de las neuropatías axónicas es una disminución de la potencia de la señal por la pérdida de axones en los nervios periféricos afectados.

Neuropatías desmielinizantes

En estas enfermedades, los daños se concentran en las células de Schwann con sus vainas de mielina (v. fig. 27-2), mientras que los axones están relativamente conservados.

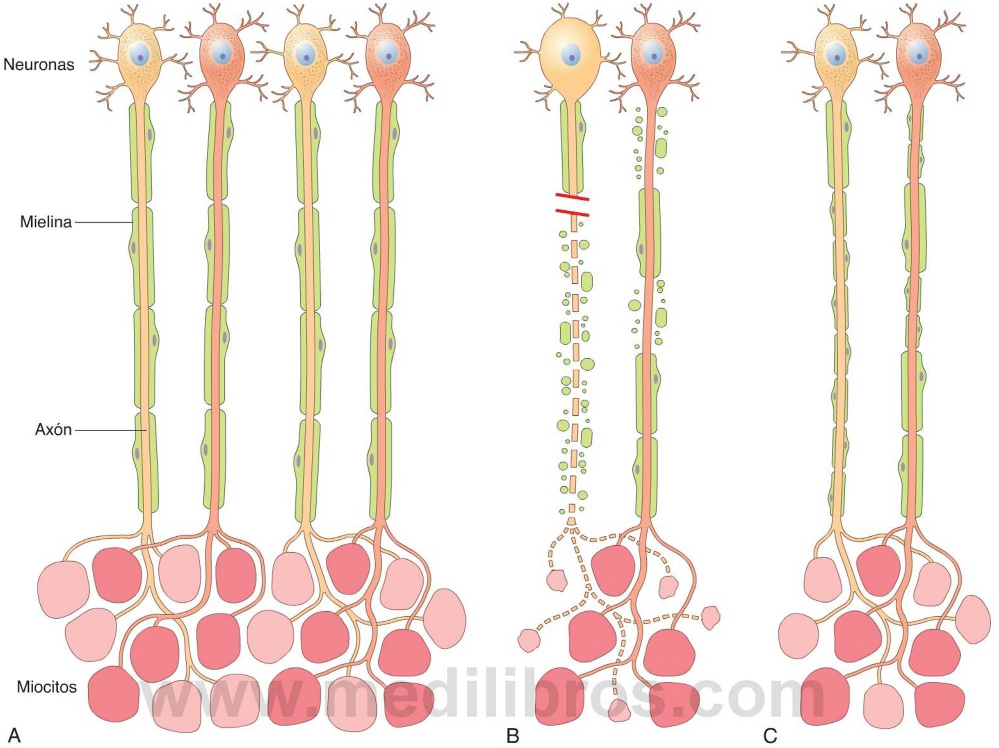


Figura 27-2 Modelos de daño nervioso periférico. **A.** En las unidades motoras normales, las miofibrillas de tipos I y II tienen una distribución en «damero», y los internódulos a lo largo de los axones motores tienen una longitud y un grosor uniformes. **B.** La lesión axónica aguda *(axón izquierdo)* produce degeneración del axón distal y de su vaina de mielina asociada, con atrofia de las miofibrillas desnervadas. Por el contrario, la enfermedad desmielinizante aguda *(axón derecho)* produce degeneración segmentaria aleatoria de internódulos de mielina individuales, sin afectar a los axones. **C.** La regeneración de los axones después de la lesión *(axón izquierdo)* permite la reinervación de las miofibrillas. El axón regenerado se mieliniza mediante proliferación de células de Schwann, pero los nuevos internódulos son más cortos y las vainas de mielina son más delgadas que las originales. La remisión de la enfermedad desmielinizante *(axón derecho)* permite la remielinización, pero los nuevos internódulos también son más cortos y tienen vainas de mielina más delgadas que los internódulos no dañados normales adyacentes. Véanse la tabla 27-1 y la figura 27-7 para comparar.

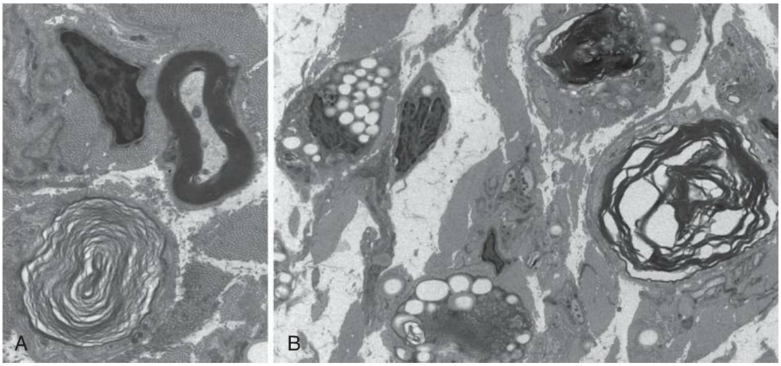


Figura 27-3 Las fotografías de microscopio electrónico muestran los signos característicos de la degeneración axónica. **A.** Degeneración de la mielina con capas de mielina laxas en el axón en proceso de degeneración en el ángulo inferior izquierdo, a diferencia de una vaina de mielina normal con mielina compacta y un axón intacto en el ángulo superior derecho. **B.** Además de una vaina de mielina desenredada, varias células contienen gotitas de lípidos (se ven como vacuolas) derivadas de la mielina en proceso de degeneración.

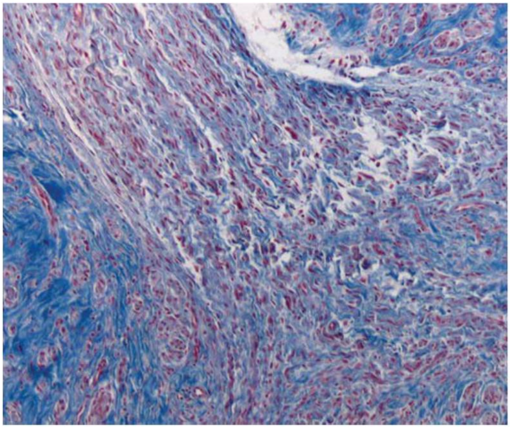


Figura 27-4 El corte histológico con tinción tricrómica de un neuroma traumático muestra la transición del nervio normal, que contiene axones dispuestos en paralelo *(ángulo superior izquierdo)* y axones en espiral desordenados teñidos de rojo asociados a una mezcla de células de Schwann y de tejido conjuntivo teñido de azul.

Esta definición es parecida a la de las enfermedades desmielinizantes que afectan al sistema nervioso central (v. capítulo 28). Las vainas de mielina individuales degeneran siguiendo un patrón aparentemente aleatorio, causando un daño discontinuo en los segmentos de mielina. En respuesta a este daño, las células de Schwann o sus precursoras proliferan y empiezan la reparación mediante la formación de vainas de mielina nuevas, pero también en este caso estas suelen ser más cortas y más finas que las originales. El signo electrofisiológico distintivo de estos trastornos es una velocidad de conducción nerviosa lenta, que refleja la pérdida de mielina.

Neuronopatías

Las neuronopatías están causadas por la destrucción de neuronas con degeneración secundaria de las prolongaciones axónicas. Algunas infecciones, como el herpes zóster, y algunas toxinas, como los compuestos de platino, pueden causar neuronopatías. La probabilidad de que la disfunción del nervio periférico afecte a regiones distales o proximales del organismo es la misma, porque el daño se produce en el cuerpo celular neuronal (a diferencia de las axonopatías periféricas, que afectan, sobre todo, a la región distal de las extremidades).

Patrones anatómicos de las neuropatías periféricas

Las neuropatías periféricas pueden separarse en varios grupos según la distribución anatómica de la afectación y los déficits neurológicos asociados. Este método puede ser útil clínicamente, porque cada patrón tiene un conjunto diferente de posibles causas subyacentes. Estos patrones anatómicos de lesión son los siguientes:

- Las *mononeuropatías* afectan a un solo nervio y producen déficits con una distribución restringida determinada por la anatomía normal. Las causas frecuentes de mononeuropatía son traumatismos, compresión e infección.
- Las *polineuropatías* se caracterizan por afectación de varios nervios, normalmente simétrica. En la mayoría de los pacientes, los axones están afectados de un modo dependiente de la longitud, que ocasiona déficits que empiezan en los pies y ascienden al progresar la enfermedad. A menudo, las manos empiezan a afectarse en el momento en que los déficits se extienden a nivel de la rodilla, produciendo una distribución característica en «guante y calcetín» de los déficits sensitivos.
- La *mononeuritis múltiple* describe un proceso patológico que daña varios nervios de manera aleatoria. Un paciente afectado puede tener una muñeca caída por afectación del nervio radial derecho y un pie caído por afectación del nervio ciático poplíteo externo izquierdo. La vasculitis es una causa frecuente de este patrón de lesión.
- Las *polirradiculoneuropatías* afectan a las raíces nerviosas y a los nervios periféricos, y producen síntomas simétricos difusos en regiones distales y proximales del organismo.

Neuropatías periféricas específicas

Distintos tipos de procesos patológicos pueden dañar los nervios periféricos, como enfermedades inflamatorias, infecciones, cambios metabólicos, intoxicaciones, traumatismos, enfermedad (para)neoplásica y defectos genéticos hereditarios.

Neuropatías inflamatorias

Síndrome de Guillain-Barré (polineuropatía desmielinizante inflamatoria aguda)

El síndrome de Guillain-Barré es una neuropatía periférica desmielinizante que puede producir una parálisis respiratoria potencialmente mortal. La incidencia anual global es de 1 caso por 100.000 personas aproximadamente. La principal característica clínica de la enfermedad es la debilidad que empieza en la región distal de las extremidades y avanza con rapidez para afectar la función muscular proximal («parálisis ascendente»). Las características histológicas son inflamación y desmielinización de las raíces nerviosas raquídeas y de los nervios periféricos (radiculoneuropatía).

Patogenia. **Se cree que, en la mayoría los pacientes, el síndrome de Guillain-Barré es una *neuropatía desmielinizante inmunitaria* de inicio agudo.** Aproximadamente, dos tercios de los casos están precedidos por una enfermedad aguda seudogripal de la que el paciente se ha recuperado cuando la neuropatía se hace sintomática. Las infecciones por *Campylobacter jejuni,* citomegalovirus, virus de Epstein-Barr y *Mycoplasma pneumoniae* muestran una notable asociación epidemiológica con el síndrome de Guillain-Barré. No se ha identificado ningún microorganismo infeccioso en los nervios afectados y se supone que la causa subyacente es una reacción inmunitaria. Es posible reproducir una enfermedad inflamatoria parecida en animales de experimentación mediante inmunización con una proteína de la mielina del nervio periférico. Se produce una respuesta inmunitaria de linfocitos T acompañada de desmielinización segmentaria causada por los macrófagos activados. La transferencia de estos linfocitos T a animales sin exposición previa produce lesiones parecidas. Además, los linfocitos de personas con síndrome de Guillain-Barré producen desmielinización en cultivos de tejidos de fibras nerviosas mielínicas. También pueden estar implicados anticuerpos circulantes que producen una reacción cruzada con componentes de los nervios periféricos.

MORFOLOGÍA

El hallazgo histopatológico dominante es la **inflamación de los nervios periféricos,** que se manifiesta por infiltración perivenular y endoneural de linfocitos, macrófagos y algunas células plasmáticas. La lesión más prominente es la desmielinización segmentaria de los nervios periféricos, pero también se observan daños en los axones, sobre todo cuando la enfermedad es grave. El microscopio electrónico ha identificado un efecto inicial en las vainas de mielina. Las prolongaciones citoplásmicas de los macrófagos atraviesan la membrana basal de las células de Schwann, especialmente en la proximidad de los nódulos de Ranvier, y se extienden entre laminillas de mielina, separando la vaina de mielina del axón. Por último, los macrófagos digieren los restos de la vaina de mielina. La inflamación y la desmielinización pueden estar muy extendidas en el sistema nervioso periférico, pero, por lo general, son más prominentes en la región proximal, cerca de las raíces nerviosas.

Características clínicas. El cuadro clínico está dominado por parálisis ascendente y arreflexia. Los reflejos tendinosos profundos desaparecen pronto durante el proceso. Es frecuente la afectación sensitiva, especialmente una pérdida de sensibilidad dolorosa, pero no suele ser un signo destacado. Las velocidades de conducción nerviosa son lentas, debido a la destrucción multifocal de segmentos de mielina en muchos axones dentro de un nervio. Las concentraciones de proteínas en el líquido cefalorraquídeo (LCR) están altas por la inflamación y la alteración de la permeabilidad de la microcirculación dentro de las raíces raquídeas al atravesar el espacio subaracnoideo. Por otra parte, las células inflamatorias permanecen confinadas en las raíces, por lo que la pleocitosis del LCR es escasa o nula. Muchos pacientes permanecen semanas en una unidad de cuidados intensivos antes de recuperar la función normal. La mortalidad ha descendido gracias a los avances en tratamiento respiratorio de soporte, monitorización cardiovascular y profilaxis de la trombosis venosa profunda. La plasmaféresis y las inmunoglobulinas intravenosas pueden ser beneficiosas, aparentemente porque eliminan los anticuerpos patógenos e inhiben la función inmunitaria, respectivamente. Sin embargo, el 2-5% de los pacientes afectados siguen muriendo por parálisis respiratoria, inestabilidad autónoma, parada cardíaca o complicaciones relacionadas, y hasta el 20% de los supervivientes hospitalizados sufren incapacidad a largo plazo.

Polineuropatía (polirradiculoneuropatía) desmielinizante inflamatoria crónica

Es la neuropatía periférica inflamatoria adquirida crónica más frecuente y se caracteriza por una polineuropatía sensitivomotora mixta simétrica que persiste 2 meses o más. Por definición, los signos y los síntomas deben estar presentes durante 2 meses como mínimo, pero, a menudo, la enfermedad evoluciona durante años, habitualmente con recaídas y remisiones. Aunque, por lo general, es una polineuropatía sensitivomotora mixta, en algunos pacientes predomina el deterioro motor o el sensitivo. Las remisiones clínicas pueden lograrse, a menudo, mediante tratamiento inmunodepresor, como glucocorticoides, inmunoglobulina intravenosa, plasmaféresis y fármacos biológicos dirigidos contra los linfocitos T o los linfocitos B. La evolución temporal y la respuesta a los corticoesteroides distinguen la polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica del síndrome de Guillain-Barré.

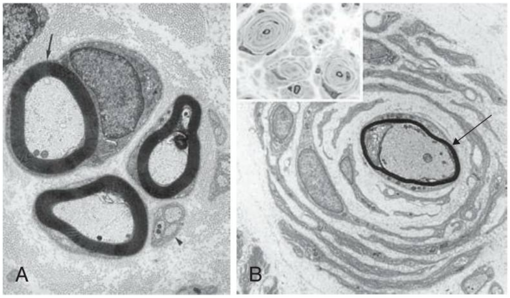


Figura 27-5 Neuropatía de bulbo de cebolla. Comparado con la ultraestructura normal de los axones en un nervio **(A),** el «bulbo de cebolla» **(B)** está formado por un axón con una capa delgada de mielina *(flecha)* y rodeado por varias células de Schwann concéntricas. *Recuadro.* Imagen con microscopio óptico de una neuropatía de bulbo de cebolla, caracterizada por «bulbos de cebolla» que rodean a los axones. (**B,** por cortesía de G. Richard Dickersin, MD, from Diagnostic Electron Microscopy: A Text Atlas. New York, Igaku-Shoin Medical Publishers, 2000, p 984.)

Patogenia. En el proceso inflamatorio están implicados linfocitos T y factores humorales. Las moléculas expresadas en la unión células de Schwann-axón y en zonas no compactas de la mielina pueden ser el objetivo de la respuesta inmunitaria. Se detectan IgM e IgG fijadoras del complemento en la vaina de mielina, y el depósito de estas opsoninas condiciona el reclutamiento de macrófagos que separan la mielina de los axones. Las biopsias del nervio sural muestran signos de desmielinización y remielinización de repetición asociadas a proliferación de las células de Schwann. Cuando es excesiva, esta proliferación da lugar a los denominados *bulbos de cebolla* –estructuras en las que varias capas de células de Schwann envuelven un axón como las capas de una cebolla (fig. 27-5)–.

Neuropatía asociada a enfermedades autoinmunitarias sistémicas

Algunas enfermedades autoinmunitarias, como la artritis reumatoide, el síndrome de Sjögren o el lupus eritematoso sistémico (LES), pueden estar asociadas a neuropatías periféricas, que, a menudo, son polineuropatías sensitivomotoras o sensitivas distales. Estas neuropatías son diferentes de las neuropatías periféricas asociadas a las vasculitis, que pueden ser manifestaciones secundarias de estas mismas enfermedades.

Neuropatía asociada a vasculitis

La vasculitis es una inflamación no infecciosa de los vasos sanguíneos que puede afectar y dañar los nervios periféricos. Alrededor de un tercio de los pacientes con vasculitis presentan afectación de nervio periférico, y la neuropatía puede ser el trastorno inicial. La vasculitis se presenta, a menudo, como una mononeuritis múltiple, pero también puede manifestarse como mononeuritis o polineuropatía.

Los nervios periféricos afectados por la vasculitis presentan, normalmente, degeneración y pérdida axónica dispersa, con algunos fascículos más afectados que otros. Son frecuentes los infiltrados inflamatorios perivasculares. La identificación de vasos sanguíneos con formas características de daño agudo o crónico (v. capítulo 11) ayuda a establecer el diagnóstico.

Neuropatías infecciosas

Muchos procesos infecciosos afectan a los nervios periféricos. Entre estos, la lepra, la difteria y la varicela-zóster producen

cambios patológicos relativamente específicos en los nervios que son el centro de atención. Cada uno de estos trastornos se analiza también, en más detalle, en el capítulo 8.

Lepra (enfermedad de Hansen)

Los nervios periféricos se afectan tanto en la lepra tuberculoide como en la lepromatosa (descrita en el capítulo 8).

- En la *lepra lepromatosa,* las células de Schwann están invadidas por *Mycobacterium leprae,* que prolifera y, por último, infecta otras células. Hay signos de desmielinización y remielinización segmentaria, y pérdida de axones mielínicos y amielínicos. Al avanzar la infección se produce fibrosis endoneural y engrosamiento en múltiples capas de las vainas perineurales. Las personas afectadas presentan una polineuropatía simétrica, que es más grave en la región distal relativamente fría de las extremidades y en la cara, porque las temperaturas más bajas favorecen el crecimiento micobacteriano. La infección afecta a las fibras del dolor y la pérdida de sensibilidad resultante contribuye a la lesión, porque el paciente no nota los estímulos lesivos ni los tejidos dañados. Por esta razón, pueden formarse úlceras traumáticas grandes.
- La *lepra tuberculoide* se caracteriza por una respuesta inmunitaria celular activa contra *M. leprae* que habitualmente se manifiesta por nódulos cutáneos que muestran inflamación granulomatosa. La inflamación lesiona los nervios cutáneos próximos. Se pierden axones, células de Schwann y mielina, y hay fibrosis del perineuro y del endoneuro. En la lepra tuberculoide, los pacientes presentan una afectación nerviosa mucho más localizada.

Enfermedad de Lyme

La enfermedad de Lyme causa distintas manifestaciones neurológicas en la segunda y en la tercera fase de la enfermedad, como polirradiculoneuropatía y parálisis nerviosa facial unilateral o bilateral.

VIH/sida

Los pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) presentan tipos de neuropatía periférica poco conocidos, pero parece que todos están relacionados de alguna manera con la alteración inmunitaria. La primera fase de la infección por el VIH puede estar asociada a una mononeuritis múltiple y a trastornos desmielinizantes que pueden parecerse al síndrome de Guillain-Barré o a una polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica. Con más frecuencia, las fases finales de la infección por el VIH están asociadas a una neuropatía sensitiva distal, que, a menudo, es dolorosa.

Difteria

La difteria es más frecuente en los países en desarrollo y sigue siendo un problema de salud por vacunación incompleta o por pérdida de la inmunización en los adultos. *La disfunción del nervio periférico está causada por los efectos de la exotoxina diftérica.* Produce una neuropatía periférica aguda asociada a una disfunción muscular respiratoria y bulbar notable, que puede conducir a la muerte o a una incapacidad a largo plazo. El mecanismo de acción de la toxina diftérica se describe en el capítulo 8.

Virus de la varicela-zóster

La varicela-zóster es una de las infecciones víricas más frecuentes del sistema nervioso periférico. Después de la varicela, persiste una infección latente en las neuronas de los ganglios sensitivos. Si se reactiva el virus, a veces muchos años después, puede desplazarse a lo largo de los nervios sensitivos hasta la piel. En la piel infecta los queratinocitos y produce una *erupción cutánea vesicular dolorosa (zóster) con una distribución que sigue los dermatomas sensitivos.* Afecta con más frecuencia a los dermatomas torácicos o el trigémino. No se conocen por completo los factores subyacentes a la reactivación del virus, pero se sospecha que puede estar implicada una alteración de la inmunidad celular. En una pequeña proporción de pacientes se observa debilidad con la misma distribución. Los ganglios afectados presentan necrosis neuronal, habitualmente acompañada de abundantes infiltrados de células inflamatorias mononucleares. También puede haber hemorragia y necrosis focal. Los nervios periféricos muestran degeneración de los axones que pertenecen a las neuronas sensitivas muertas. Puede haber destrucción focal de las neuronas motoras grandes de las astas anteriores o de los núcleos motores del par craneal en los niveles correspondientes. Por lo general, no se observan inclusiones intranucleares en el sistema nervioso periférico.

Neuropatías metabólicas, hormonales y nutricionales

Diabetes

La diabetes es la causa más frecuente de neuropatía periférica. La prevalencia de esta complicación depende de la duración de la enfermedad. Hasta el 50% de todos los pacientes con diabetes y hasta el 80% de los que tienen esta enfermedad durante más de 15 años presentan signos clínicos de neuropatía periférica. Afecta a pacientes con diabetes de tipos 1 y 2 (v. capítulo 24). Se identifican varios tipos clínico-patológicos distintos de neuropatía periférica relacionada con la diabetes (que se describen más adelante), pero el más frecuente, con diferencia, es la polineuropatía sensitivomotora simétrica distal ascendente.

Patogenia. El mecanismo de la neuropatía diabética es complejo y no se conoce por completo. Se cree que los cambios metabólicos y vasculares secundarios contribuyen al daño de las neuronas y de las células de Schwann. La hiperglucemia causa la glucosilación no enzimática de proteínas, lípidos y ácidos nucleicos. Los productos finales de la glucación avanzada (AGE) resultantes pueden interferir en la función normal de las proteínas y pueden activar la señalización inflamatoria mediante el receptor de estos AGE. La glucosa en exceso dentro de las células se reduce a sorbitol, un proceso que consume NADPH y aumenta la osmolalidad intracelular. Estas y otras alteraciones metabólicas pueden predisponer a la lesión de los nervios periféricos por las especies reactivas del oxígeno. Además, las lesiones vasculares que ocurren en la diabetes crónica por la hiperlipidemia y por otras alteraciones metabólicas pueden causar un daño isquémico de los nervios.

MORFOLOGÍA

En las personas con una **neuropatía sensitivomotora simétrica distal,** el hallazgo patológico predominante es una neuropatía axónica. La biopsia del nervio pone de manifiesto una disminución del número de axones. Puede haber diversos grados de daño axónico progresivo, caracterizados por degeneración de las vainas de mielina y conglomerados axónicos regenerativos. Las arteriolas endoneurales presentan engrosamiento, hialinización e intensa positividad con ácido peryódico de Schiff de sus paredes y reduplicación extensa de las membranas basales (fig. 27-6).

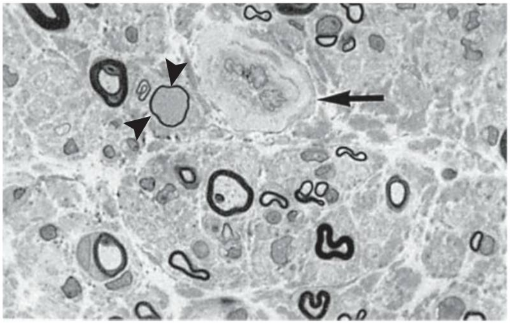


Figura 27-6 Neuropatía diabética con pérdida considerable de fibras mielínicas, una fibra con una vaina de mielina delgada *(puntas de flecha)* y engrosamiento de la pared del vaso endoneural *(flecha).*

Características clínicas. La *polineuropatía diabética simétrica distal* presenta, habitualmente, síntomas sensitivos, como hormigueo, disminución de la sensibilidad dolorosa, dificultad de equilibrio y parestesias o disestesias. Las parestesias o disestesias se denominan síntomas «positivos» –sensaciones dolorosas por descargas anómalas de los nervios dañados–. La neuropatía produce una morbilidad considerable, en concreto un aumento de la predisposición a las fracturas de pie y de tobillo y a las úlceras crónicas, que a la larga pueden conducir a amputaciones.

Otra manifestación es la *disfunción del sistema nervioso autónomo,* que afecta al 20-40% de las personas con diabetes mellitus, casi siempre en relación con una neuropatía sensitivomotora distal. La neuropatía autónoma diabética tiene manifestaciones diversas, como hipotensión postural, vaciado incompleto de la vejiga urinaria (que ocasiona infecciones de repetición) y disfunción sexual. Algunas personas afectadas, sobre todo los adultos mayores con una diabetes de larga evolución, presentan una neuropatía periférica que se manifiesta por presentaciones asimétricas, como *mononeuropatía, neuropatía craneal* y *neuropatía plexorradicular*. Este último es un trastorno muy doloroso que se manifiesta en la distribución del plexo nervioso braquial o lumbosacro. Suele ser monofásico y puede mejorar en unos meses. Estas manifestaciones asimétricas pueden estar causadas por una enfermedad microvascular.

Otras neuropatías metabólicas, hormonales y nutricionales

Un grupo diverso de trastornos metabólicos, hormonales y nutricionales están asociados a neuropatía periférica, como los siguientes:

- *Neuropatía urémica.* La mayoría de las personas con insuficiencia renal tienen una neuropatía periférica. Por lo general, es una neuropatía simétrica y distal que puede estar asintomática o asociada a calambres musculares, disestesias distales y disminución de los reflejos tendinosos profundos. En estos pacientes, la degeneración axónica es el acontecimiento principal. A veces hay desmielinización secundaria. La regeneración y la recuperación son frecuentes después de la diálisis.
- *Disfunción tiroidea.* El hipotiroidismo puede causar mononeuropatías por compresión, como el síndrome del túnel carpiano o una polineuropatía simétrica distal de predominio sensitivo. En pocos pacientes, el hipertiroidismo se asocia a una neuropatía parecida al síndrome de Guillain-Barré.
- *Deficiencia de vitamina B_{12} (cianocobalamina).* De manera característica produce una degeneración combinada subaguda que daña vías largas en la médula espinal (v. capítulo 28) y también los nervios periféricos.
- *Deficiencias de vitamina B_1 (tiamina), vitamina B_6 (piridoxina), folato, vitamina E, cobre* y *cinc.* Todas están asociadas a neuropatía periférica.

Neuropatías tóxicas

Las neuropatías periféricas pueden aparecer después de una *exposición a sustancias químicas industriales o ambientales, toxinas biológicas o fármacos.* Las causas más importantes de daño nervioso periférico tóxico son el alcohol (independiente de las deficiencias nutricionales asociadas), los metales pesados (plomo, mercurio, arsénico y talio) y los disolventes orgánicos. Distintos fármacos pueden producir daño nervioso tóxico, pero los más destacados son los antineoplásicos, como los alcaloides de la vinca y los taxanos, los inhibidores de los microtúbulos que interfieren en el transporte axónico y el cisplatino, que puede causar una neuronopatía.

Neuropatías asociadas a cáncer

Las neuropatías asociadas a cánceres pueden estar causadas por efectos locales, complicaciones del tratamiento, efectos paraneoplásicos o (en el caso de los tumores de linfocitos B) inmunoglobulinas derivadas del tumor.

- La *infiltración directa o la compresión de nervios periféricos* por un tumor es una causa frecuente de mononeuropatía y puede ser el primer síntoma de cáncer. Estas neuropatías son la *plexopatía braquial* por neoplasias del vértice pulmonar, la *parálisis del obturador* por neoplasias malignas pélvicas y las *parálisis de pares craneales* por tumores intracraneales o tumores de la base del cráneo. Si la carcinomatosis meníngea afecta a la cola de caballo, puede producir una *polirradiculopatía* que afecta la extremidad inferior.
- Además de las complicaciones de la quimioterapia, en los pacientes con cáncer, el daño a los nervios puede estar causado por *radioterapia, nutrición inadecuada* e *infección.*
- *Neuropatías paraneoplásicas.* Pueden aparecer en cualquier momento, pero, a menudo, preceden al diagnóstico del tumor subyacente. *El tipo más frecuente de neuropatía paraneoplásica es una neuronopatía sensitivomotora,* pero también puede producir un cuadro clínico parecido a una polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica, una plexopatía o una neuropatía autónoma. La neuronopatía sensitivomotora paraneoplásica se asocia con más frecuencia al carcinoma microcítico pulmonar. Es frecuente la presencia de anticuerpos que reconocen proteínas expresadas por las células cancerosas y por las neuronas normales (p. ej., anticuerpos anti-Hu), pero el daño puede estar causado por la agresión por parte de los linfocitos T citotóxicos CD8+ a las células del ganglio de la raíz posterior. Los síntomas sensitivos comienzan, habitualmente, en la región distal, con una distribución asimétrica y multifocal. Otros pacientes con los denominados autoanticuerpos anti-CV2 (que reconocen CRMP5, una proteína de señalización intracelular) suelen presentar una neuropatía sensitivomotora desmielinizante y axónica mixta.
- *Neuropatías asociadas a gammapatías monoclonales.* Los linfocitos B neoplásicos pueden producir inmunoglobulinas o fragmentos de inmunoglobulinas monoclonales (denominados paraproteínas) que dañan los nervios. Por ejemplo, los tumores que producen IgM pueden estar asociados a una neuropatía periférica desmielinizante. Se cree que, en la mayoría de los casos, la paraproteína IgM patógena se

une directamente a antígenos asociados a la mielina, como la glucoproteína asociada a la mielina (MAG). Es posible observar a nivel ultraestructural el depósito de IgM entre las capas de la membrana de la vaina de mielina. Las paraproteínas IgG o IgA pueden estar asociadas también a neuropatía periférica. Un cuadro clínico peculiar es el *síndrome POEMS* (por sus siglas en inglés; polineuropatía, organomegalia, endocrinopatía, gammapatía monoclonal y cambios cutáneos), en el que los pacientes presentan, con frecuencia, una neuropatía desmielinizante asociada a depósito de paraproteína entre las laminillas de mielina no compactas. Por último, el exceso de cadena ligera de inmunoglobulina puede depositarse como amiloide (v. capítulo 6) y puede causar una neuropatía periférica por insuficiencia vascular o por efectos tóxicos directos.

Neuropatías causadas por fuerzas físicas

Los nervios periféricos se lesionan con frecuencia por traumatismos o por compresión. Los *desgarros* están causados por lesiones cortantes y por fragmentos puntiagudos del hueso fracturado que pueden seccionar un nervio. La *avulsión* de un nervio puede estar causada al aplicar tensión, a menudo a una de las extremidades. La *neuropatía por compresión (neuropatía por pinzamiento)* se produce cuando un nervio periférico está sometido a un aumento de presión durante mucho tiempo, con frecuencia en el interior de un compartimento anatómico. El *síndrome del túnel carpiano,* la neuropatía por compresión más frecuente, está causado por la compresión del nervio mediano en la muñeca dentro del compartimento delimitado por el retináculo flexor del carpo. Afecta con más frecuencia a las mujeres que a los hombres, y en muchos pacientes es bilateral. Este trastorno puede estar asociado a muchas enfermedades, como edema tisular, embarazo, artritis inflamatoria, hipotiroidismo, amiloidosis (especialmente la relacionada con depósito de β_2-microglobulina en las personas en diálisis renal), acromegalia, diabetes mellitus y movimientos repetitivos de la muñeca. Los síntomas están relacionados con una alteración de la función del nervio mediano y, habitualmente, consisten en hormigueo y parestesias en la punta del pulgar, el índice y el dedo medio. Otros nervios propensos a las neuropatías por compresión son el nervio cubital a la altura del codo, el nervio ciático poplíteo externo en la rodilla y el nervio radial en el brazo. Esto último se produce al dormir con la extremidad superior en posición incómoda («parálisis del sábado noche»). Otro tipo de neuropatía por compresión se localiza en el pie y afecta al nervio interdigital en la región intermetatarsiana. Este problema, que es más frecuente en la mujer que en el hombre, causa dolor en el pie (metatarsalgia) y está asociado a una lesión histológica denominada *neuroma de Morton,* que se caracteriza por fibrosis perineural.

Neuropatías periféricas hereditarias

Las neuropatías periféricas hereditarias son un grupo de trastornos genéticamente diversos con fenotipos clínicos solapados que afectan con más frecuencia a personas adultas. En todos los pacientes con una neuropatía periférica hay que incluir la neuropatía hereditaria en el diagnóstico diferencial, aunque el inicio sea tardío. Los tipos principales de neuropatías periféricas hereditarias son: 1) neuropatías motoras y sensitivas hereditarias, también denominadas *enfermedad de Charcot-Marie-Tooth* (CMT); 2) neuropatías motoras hereditarias; 3) neuropatías sensitivas hereditarias con o sin neuropatía autónoma, y 4) otros trastornos hereditarios que producen neuropatía, como la amiloidosis familiar y las enfermedades metabólicas hereditarias.

Clásicamente, estas enfermedades se clasificaban según el tipo de herencia y las características clínicas. Ahora sigue creciendo la lista de defectos genéticos relacionados con estos trastornos. La complejidad genética de las neuropatías hereditarias refleja, sin duda, los intrincados mecanismos homeostáticos que regulan la función nerviosa periférica normal. No existe un concepto unitario que relacione todos los genes implicados, pero algunos de estos genes pueden agruparse en los siguientes grupos relacionados funcionalmente:

- Genes que codifican proteínas asociadas a la mielina (v. fig. 27-1).
- Genes que codifican factores de crecimiento y receptores de factor de crecimiento.
- Genes que codifican proteínas que regulan la función mitocondrial.
- Genes que codifican proteínas implicadas en el transporte axónico y de vesículas.
- Genes que codifican las proteínas de choque térmico, que pueden impedir la agregación de proteínas.
- Genes que codifican proteínas implicadas en la estructura o en la función de la membrana celular.

Muchos aspectos de la clasificación son confusos y no siempre están claras las relaciones genotipo/fenotipo. Por ejemplo, las mutaciones en el gen *HSPB1,* que codifica la proteína del choque térmico HSP27, pueden estar asociadas a un cuadro clínico parecido al de la enfermedad de CMT o a un trastorno hereditario de la motoneurona. A continuación se hace una breve descripción de algunos de los tipos más frecuentes y representativos de neuropatías periféricas hereditarias.

Neuropatías motoras y sensitivas hereditarias/enfermedad de Charcot-Marie-Tooth (CMT)

Son, con diferencia, las neuropatías periféricas hereditarias más frecuentes y afectan a 1 de cada 2.500 personas. La descripción inicial de estos trastornos, basada en características clínicas, fue aparentemente simple: una enfermedad hereditaria asociada a atrofia muscular distal, pérdida sensitiva y deformidades del pie. Ahora se sabe que este fenotipo clínico engloba mutaciones en más de 50 genes, algunos con características clínicas relativamente distintivas. Los sistemas actuales clasifican las neuropatías sensitivas y motoras hereditarias según el tipo de herencia y el tipo de lesión (p. ej., axónica, desmielinizante o mixta). Las formas desmielinizantes de la enfermedad de CMT están asociadas a características morfológicas de desmielinización y remielinización, como hiperplasia de las células de Schwann y formación de bulbos de cebolla, que pueden ser tan prominentes que hacen posible palpar el aumento de volumen del nervio afectado. A continuación se exponen algunas de las variantes más frecuentes:

- La enfermedad de CMT de tipo 1 comprende un grupo de trastornos autosómicos dominantes que, en conjunto, son el subtipo más frecuente de neuropatía sensitiva y motora hereditaria. La enfermedad de CMT de tipo 1A representa el 55% de los casos de enfermedad de CMT definidos genéticamente y el 37% de todos los casos de enfermedad de CMT. Está causada por la duplicación de una región en el cromosoma 17 que contiene el gen de la proteína de la mielina periférica 22 *(PMP22).* La enfermedad se manifiesta, por lo general, en la segunda década de la vida como una neuropatía sensitiva y motora desmielinizante distal lenta-

mente progresiva. La enfermedad de CMT de tipo 1B está causada por mutaciones en el gen de la proteína cero de la mielina y supone alrededor del 9% de los casos de enfermedad de CMT definidos genéticamente.

- La enfermedad de CMT de tipo X engloba las formas de enfermedad de CMT ligadas al cromosoma X. La enfermedad de CMT1X es la más frecuente de estas y representa el 15% de los casos de enfermedad de CMT definida genéticamente. Está relacionada con mutaciones en el gen *GJB1* que codifica la conexina 32, un componente de la unión intercelular comunicante expresado en las células de Schwann.
- La enfermedad de CMT de tipo 2 comprende las neuropatías autosómicas dominantes asociadas a una lesión axónica en lugar de desmielinizantes. La enfermedad de CMT de tipo 2A es el subtipo más frecuente y representa el 4% de todos los casos de enfermedad de CMT. Está causada por mutaciones en el gen *MFN2,* necesario para la fusión mitocondrial normal. El fenotipo es habitualmente grave, con inicio de la enfermedad en los primeros años de la infancia.

Neuropatías sensitivas hereditarias con o sin neuropatía autónoma

Este es un grupo de enfermedades diversas caracterizadas por pérdida de sensibilidad y alteraciones autónomas variables. El síntoma más frecuente es la pérdida de sensibilidad al dolor y a la temperatura. La incapacidad para sentir dolor provoca una lesión traumática en las regiones corporales afectadas. Por lo general, son neuropatías axónicas.

Neuropatía hereditaria con parálisis por presión

Este trastorno está causado por la deleción del gen codificador *PMP22* (el mismo gen que está duplicado en la enfermedad de CMT1A). Se caracteriza por mononeuropatías sensitivas y motoras transitorias desencadenadas por la compresión de nervios individuales en zonas propensas a la compresión (p. ej., túnel carpiano o cabeza del peroné). Los síntomas relacionados con la neuropatía desaparecen, por lo general, en días o semanas, pero en algunos pacientes la enfermedad progresa a largo plazo a una neuropatía crónica. Un signo morfológico característico que puede observarse en preparaciones especiales de fibras desenredadas de los nervios afectados es la presencia de vainas de mielina bulbosas y tumefactas en el extremo de los internódulos (denominadas *tomaculi,* término latino de un tipo de salchicha).

Polineuropatías amiloideas familiares

Son trastornos hereditarios caracterizados por el depósito de amiloide en el interior de los nervios periféricos. La mayoría están causadas por mutaciones de línea germinal en el gen de la transtiretina. La proteína transtiretina mutada, que en circunstancias normales participa en la unión y en el transporte sérico de la hormona tiroidea, es propensa a depositarse como fibrillas de amiloide en varios tejidos, como el nervio periférico (v. capítulo 6). El cuadro clínico es parecido al de las neuropatías sensitivas y autónomas hereditarias.

Neuropatía periférica en trastornos metabólicos hereditarios

Varios trastornos metabólicos hereditarios se acompañan de una neuropatía periférica en el transcurso de la enfermedad. Los más destacados son leucodistrofias, como la adrenoleucodistrofia (v. capítulo 28), la porfiria (v. capítulo 25) y la enfermedad de Refsum, un trastorno causado por deficiencia de una enzima peroxisómica.

CONCEPTOS CLAVE

Neuropatías periféricas

- Los patrones anatómicos son mononeuropatía, mononeuritis múltiple, polineuropatía y polirradiculoneuropatía.
- El daño puede afectar principalmente a las células de Schwann (neuropatía desmielinizante), los axones (neuropatía axónica) o las neuronas centrales (neuronopatía). También hay formas de lesión mixtas.
- La enfermedad inflamatoria, las infecciones, los cambios metabólicos, los tóxicos, los traumatismos, los trastornos paraneoplásicos y los defectos genéticos hereditarios pueden causar una neuropatía periférica.
- La diabetes mellitus es la causa más frecuente de neuropatía periférica, que, por lo general, es simétrica y distal.
- El síndrome de Guillain-Barré y la polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica son las principales neuropatías periféricas desmielinizantes adquiridas agudas y crónicas.
- Las neuropatías periféricas hereditarias son trastornos con heterogeneidad genética y fenotípica que a menudo afectan a personas adultas y pueden producir una disfunción autónoma, motora o sensitiva, simple o combinada.

Enfermedades de la unión neuromuscular

La unión neuromuscular es una estructura especializada compleja localizada en el límite entre los axones de un nervio motor y el músculo esquelético que regula la contracción muscular. Las uniones neuromusculares están a mitad de camino de la longitud de las miofibrillas. En esta región, los extremos distales de los nervios motores periféricos se ramifican en prolongaciones pequeñas que terminan en botones sinápticos bulbosos. Al producirse la despolarización, estos terminales nerviosos presinápticos liberan acetilcolina (Ach) en la hendidura sináptica, el espacio entre las terminaciones nerviosas y la membrana de la miofibra (denominada *sarcolema*). El sarcolema postsináptico se caracteriza por invaginaciones complejas y presenta especializaciones nítidas con agrupamiento localizado de receptores de acetilcolina (AchR). Estos receptores son responsables del inicio de las señales que conducen a la contracción muscular.

Con independencia de la causa, los trastornos que alteran la función de las uniones neuromusculares suelen producir una debilidad indolora. Los autoanticuerpos que inhiben proteínas clave de la unión neuromuscular son la causa más frecuente de alteración de la transmisión neuromuscular, como en la miastenia grave (literalmente, *debilidad intensa*). Como es comprensible, los defectos hereditarios en proteínas especializadas de la unión neuromuscular están asociados también a síndromes miasténicos. Los trastornos causados por toxinas que alteran la transmisión neuromuscular son infrecuentes, pero tuvieron un papel histórico importante para esclarecer el funcionamiento de la unión neuromuscular.

Enfermedades de la unión neuromuscular causadas por anticuerpos

Miastenia grave

La miastenia grave es una enfermedad autoinmunitaria que, por lo general, se asocia a autoanticuerpos dirigidos contra los receptores de acetilcolina. Tiene una prevalencia de 150 a 200 por millón y una distribución bimodal por edad. La pro-

porción mujer:hombre es 2:1 en adultos jóvenes, pero en adultos mayores existe un predominio masculino.

Patogenia. Alrededor del 85% de los pacientes tienen anticuerpos contra los receptores de acetilcolina postsinápticos, y la mayoría del resto de los pacientes tienen anticuerpos contra la proteína del sarcolema del *receptor tirosina cinasa específico del músculo.* Estos autoanticuerpos pueden ser patógenos, porque es posible transferir la enfermedad a animales de manera pasiva con suero de personas afectadas y las medidas terapéuticas que disminuyen la concentración de autoanticuerpos mejoran los síntomas.

Los distintos anticuerpos tienen diferentes mecanismos de acción. Se cree que los anticuerpos contra el receptor de acetilcolina producen una agregación y degradación de los receptores, y, además, dañan la membrana postsináptica mediante la fijación del complemento. Como consecuencia, las membranas postsinápticas presentan alteraciones morfológicas y pierden los receptores de acetilcolina. Esto disminuye la capacidad de las miofibrillas para responder a la acetilcolina. Los autoanticuerpos dirigidos contra el receptor tirosina cinasa específico del músculo no fijan el complemento, sino que pueden interferir en la circulación y el agrupamiento del receptor de acetilcolina en el interior de la membrana del sarcolema, siendo, de nuevo, el efecto neto una disminución de la función del receptor de acetilcolina.

Existe una asociación sólida entre los autoanticuerpos frente al receptor de acetilcolina y las anomalías tímicas. Alrededor del 10% de los pacientes con miastenia grave tienen un *timoma,* un tumor de células epiteliales tímicas (v. capítulo 13). Otro 30% de los pacientes (sobre todo los jóvenes) tienen una anomalía tímica diferente, denominada *hiperplasia tímica.* Este peculiar trastorno se caracteriza por la formación de folículos de linfocitos B en el timo. En circunstancias normales, el timo tiene pocas células mioides, que son células estromales que expresan antígenos de músculo esquelético. Se ha propuesto la hipótesis de que tanto el timoma como la hiperplasia tímica alteran la función normal del timo, de manera que provocan una autoinmunidad contra los receptores de acetilcolina expresados en las células mioides tímicas. Por el contrario, estas anomalías tímicas están ausentes, habitualmente, en los pacientes mayores con miastenia grave o en los que no tienen autoanticuerpos frente al receptor de acetilcolina. Se desconoce el fundamento para la formación de autoanticuerpos en estos pacientes.

Características clínicas. Los pacientes con anticuerpos frente al receptor de acetilcolina presentan, por lo general, debilidad fluctuante que empeora con el esfuerzo y a menudo a lo largo del día. Son frecuentes la *diplopía* y la *ptosis* por afectación de los músculos extraoculares, y distinguen la miastenia grave de las miopatías, en las que es excepcional la afectación de los músculos extraoculares. En algunos pacientes, los síntomas se limitan a los músculos oculares, pero otros presentan una debilidad generalizada que puede ser tan intensa como para precisar ventilación mecánica. Los pacientes con anticuerpos contra el receptor tirosina cinasa específico del músculo difieren de los pacientes típicos, porque tienen más afectación muscular focal (músculos del cuello, del hombro, faciales, respiratorios y bulbares).

El diagnóstico se basa en la anamnesis, los hallazgos de la exploración física, la identificación de autoanticuerpos y los resultados electrofisiológicos. Estos últimos ponen de manifiesto una disminución de la respuesta muscular con la estimulación repetida, una característica de este trastorno. La mortalidad global ha disminuido desde más del 30% en la década de los cincuenta a menos del 5% con los tratamientos actuales. Los inhibidores de la acetilcolinesterasa que aumentan la semivida de la acetilcolina son los fármacos de elección. Otros tratamientos, como la plasmaféresis y los fármacos inmunodepresores (p. ej., corticoesteroides, ciclosporina, rituximab), pueden estabilizar los síntomas al reducir los títulos de anticuerpos. La timectomía es efectiva a menudo en los pacientes con timoma, pero su efecto beneficioso es dudoso en los pacientes con hiperplasia tímica o sin anomalías tímicas.

Síndrome miasténico de Eaton-Lambert

El síndrome miasténico de Eaton-Lambert es un trastorno autoinmunitario causado por anticuerpos que bloquean la liberación de acetilcolina mediante inhibición de un canal de calcio presináptico. A diferencia de la miastenia grave, la estimulación repetitiva rápida aumenta la respuesta muscular. La fuerza muscular aumenta después de varios segundos de actividad muscular. Los pacientes presentan habitualmente debilidad en las extremidades. Casi la mitad de los pacientes tienen un cáncer subyacente, con más frecuencia un carcinoma neuroendocrino pulmonar. Los síntomas pueden preceder al diagnóstico de cáncer, a veces varios años. Se cree que el estímulo para la formación de autoanticuerpos en los casos paraneoplásicos puede ser la expresión del mismo canal de calcio en las células neoplásicas. Los pacientes no oncológicos tienen a menudo otras enfermedades autoinmunitarias, como vitíligo o enfermedad tiroidea. El tratamiento consiste en fármacos que aumentan la liberación de acetilcolina en las membranas sinápticas despolarizantes y fármacos inmunodepresores como los utilizados en la miastenia grave.

Síndromes miasténicos congénitos

Los trastornos de este grupo, poco frecuentes, tienen generalmente un patrón hereditario autosómico recesivo y se caracterizan por distintos grados de debilidad muscular. Se han identificado mutaciones causales en genes que codifican distintas proteínas presinápticas, sinápticas o postsinápticas. Las más frecuentes son mutaciones de pérdida de función en el gen que codifica la subunidad ϵ del receptor de acetilcolina. Otro grupo de mutaciones afectan a proteínas que son importantes en el agrupamiento normal de receptores de acetilcolina en las membranas postsinápticas. Muchos pacientes con síndromes miasténicos congénitos presentan tono muscular bajo, debilidad de los músculos extraoculares y dificultades para respirar en el período perinatal, pero otros tienen formas más leves de la enfermedad y el trastorno puede pasar desapercibido hasta la adolescencia o la edad adulta. El cuadro clínico, la respuesta a fármacos como los inhibidores de la acetilcolinesterasa y el pronóstico dependen mucho de la mutación subyacente.

Trastornos causados por toxinas

El *botulismo* está causado por la exposición a una neurotoxina (conocida popularmente como *Botox*) producida por *Clostridium botulinum,* un microorganismo grampositivo anaerobio. Esta toxina bloquea la liberación de acetilcolina por las neuronas presinápticas (v. capítulo 8). *Curare* es el nombre que reciben los relajantes musculares relacionados que bloquean los receptores de acetilcolina, provocando una parálisis flácida. Los indígenas del bosque tropical del Amazonas fueron los primeros en descubrirlo y en utilizarlo como veneno en las puntas de flecha. Durante un tiempo se usó como relajante muscular en determinadas operaciones quirúrgicas, pero en

la actualidad se ha reemplazado por otros fármacos relacionados con un mecanismo de acción parecido.

CONCEPTOS CLAVE

Enfermedades de la unión neuromuscular

- Los trastornos de las uniones neuromusculares producen debilidad indolora.
- La miastenia grave y el síndrome miasténico de Eaton-Lambert, las formas más frecuentes, tienen un origen inmunitario y están causadas por anticuerpos contra los receptores postsinápticos de acetilcolina y los canales de calcio presinápticos, respectivamente.
- La **miastenia grave** se asocia a menudo a hiperplasia del timo o a timoma, afecta con frecuencia a los músculos oculares y se caracteriza por debilidad fluctuante, que empeora con el esfuerzo.
- El síndrome miasténico de **Eaton-Lambert** produce debilidad en las extremidades que mejora con la estimulación repetitiva y a menudo es un trastorno paraneoplásico asociado a cáncer de pulmón.
- Los defectos genéticos en las proteínas de la unión neuromuscular causan **síndromes miasténicos congénitos.**
- Algunas **toxinas bacterianas,** como la toxina botulínica, pueden bloquear la transmisión neuromuscular mediante inhibición de la liberación de acetilcolina por las neuronas presinápticas.

Tabla 27-1 Tipos de fibras musculares

	Tipo I	Tipo II
Acción	Fuerza mantenida	Movimiento rápido
Tipo de actividad	Ejercicio aeróbico	Ejercicio anaeróbico
Potencia producida	Baja	Alta
Resistencia a la fatiga	Alta	Baja
Contenido lipídico	Alto	Bajo
Contenido de glucógeno	Bajo	Alto
Metabolismo energético	Baja capacidad glucolítica, alta capacidad oxidativa	Alta capacidad glucolítica, baja capacidad oxidativa
Densidad mitocondrial	Alta	Baja
Actividad enzimática	NADH-TR, tinción oscura ATPasa a pH 4,3, tinción oscura ATPasa a pH 9,4, tinción clara	NADH-TR, tinción clara ATPasa a pH 4,3, tinción clara ATPasa a pH 9,4, tinción oscura
Gen de cadena pesada de miosina expresado	*MYH7*	*MYH2, MYH4, MYH1*
Color	Rojo (alto contenido de mioglobina)	Rojo pálido/pardo (bajo contenido de mioglobina)
Prototipo	Sóleo (paloma)	Pectoral (paloma)

ATPasa, trifosfatasa de adenosina; NADH-TR, forma reducida del dinucleótido adenina nicotinamida, reductasa de tetrazolio.

Enfermedades del músculo esquelético

El músculo esquelético tiene características estructurales, celulares y moleculares singulares y, por tanto, los patrones de lesión y de reparación también son singulares. Durante la embriogenia, el músculo esquelético se desarrolla mediante la fusión de células precursoras mononucleadas (mioblastos) en miotubos multinucleados. A continuación maduran a miofibrillas (fibras musculares) de diferente longitud que contienen miles de núcleos. En los tejidos adultos, estas miofibrillas se organizan en fascículos, cada uno asociado a un grupo reducido de células madre denominadas células satélite, que pueden contribuir a la regeneración muscular después de una lesión (v. más adelante). Las miofibrillas son de dos tipos principales: de tipos I y II (tabla 27-1), mezcladas en forma de damero en el músculo esquelético normal. El tipo de fibra está determinado por señales recibidas desde las neuronas motoras que la inervan y, como consecuencia, todas las fibras que forman parte de una unidad motora son del mismo tipo.

Atrofia del músculo esquelético

La atrofia del músculo esquelético es una característica común de muchos trastornos. La pérdida de inervación, el desuso, la caquexia, la edad avanzada y las miopatías primarias pueden producir atrofia muscular y, si la atrofia es intensa, pérdida de masa muscular. Ciertos tipos de atrofia apuntan a una causa subyacente específica:

- En las enfermedades neurógenas se observan conglomerados o grupos de fibras atróficas (fig. 27-7).
- En la dermatomiositis se observa atrofia perifascicular (v. más adelante).
- El tratamiento corticoide prolongado o el desuso producen atrofia de las fibras de tipo II, con fibras de tipo I normales.

Cambios neurógenos y miopáticos en el músculo esquelético

Los trastornos que afectan al músculo esquelético pueden dañar las miofibrillas directamente (lesión miopática) o pueden alterar la inervación muscular (lesión neurógena). Las lesiones neurógenas producen *agrupamiento del tipo de fibra* y *atrofia agrupada* (v. fig. 27-7), causados ambos por la alteración de la inervación muscular. La clave para entender estas anomalías es conocer que el tipo de fibra muscular está determinado por la motoneurona que la inerva y que puede cambiar si la motoneurona que la inerva cambia de un tipo a otro. Después de la desnervación, las miofibrillas se atrofian y, a menudo, adoptan una forma aplanada y angulada. La reinervación restablece el tamaño y la forma de la fibra, pero puede hacer que una miofibra desnervada pase a formar parte de una unidad motora diferente, y esto puede ocasionar un cambio del tipo de fibra. En presencia de daño y pérdida axónica o neuronal persistente, los axones motores residuales pueden inervar un número creciente de miofibrillas, causando un aumento de tamaño de las unidades motoras, cada una de las cuales está formada por un solo tipo de fibra muscular (agrupamiento del tipo de fibra). Estas unidades motoras grandes son propensas también a una atrofia agrupada si se daña el axón que las inerva.

Por el contrario, la mayoría de los procesos miopáticos están asociados a un conjunto diferente de cambios morfológicos, como los siguientes:

- Si la necrosis afecta solo a una parte de la miofibrilla, se observan *degeneración y regeneración segmentarias*. La degeneración está asociada a liberación en la sangre de enzimas citoplásmicas como creatina cinasa, lo que hace que esta enzima sea un marcador útil de daño muscular. Los macrófagos eliminan los sarcómeros y otros compo-

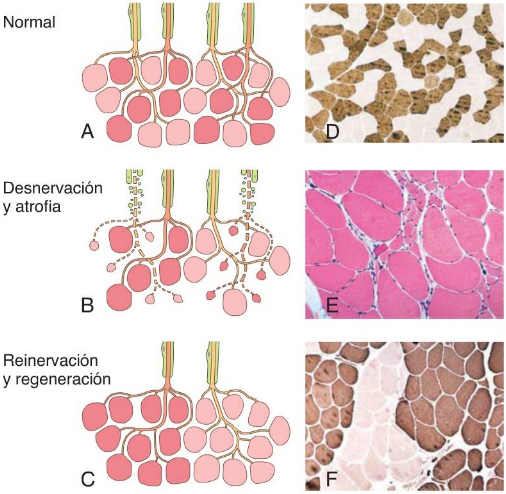


Figura 27-7 **A.** Esta representación en diagramas de cuatro unidades motoras normales muestra una mezcla en damero normal de fibras de distinto tipo teñidas de color claro y oscuro. **B.** El daño en los axones que inervan las fibras produce pérdida de estímulo trófico y atrofia de miofibrillas. **C.** La reinervación de las miofibrillas puede producir un cambio del tipo de fibra y una segregación de las fibras del mismo tipo. Como puede observarse, la reinervación se asocia también, con frecuencia, a un aumento de tamaño de la unidad motora, con más miofibrillas inervadas por un axón individual. **D.** El músculo normal tiene una distribución en damero de las fibras de tipos I (claras) y II (oscuras) en esta reacción ATPasa (pH 9,4) que se corresponde con los hallazgos mostrados en **A. E.** Las fibras atróficas «anguladas», aplanadas y agrupadas *(atrofia de grupo)* son un hallazgo frecuente asociado a alteración de la inervación. **F.** La desnervación y la reinervación persistentes producen conglomerados de fibras del mismo tipo *(agrupamiento de tipo).*

nentes del segmento dañado de la miofibrilla mediante un proceso denominado *miofagocitosis.* Esto prepara el camino para la regeneración. La fusión de las células satélite activadas con las miofibrillas dañadas es un paso importante para la regeneración. Por último, se forman sarcómeros nuevos y se restablece la continuidad de la miofibrilla original. Las *miofibrillas en regeneración* contienen abundante ARN y, por eso, son de color azul (basófilas) en los cortes teñidos con hematoxilina y eosina. Tienen núcleos aumentados de tamaño con nucléolos prominentes que a menudo se distribuyen de manera aleatoria en el citoplasma, en vez de en su localización normal en el subsarcolema. También pueden verse miofibrillas atróficas, según la naturaleza de la agresión primaria. La regeneración puede restablecer la normalidad del músculo después de una lesión transitoria y aguda, pero, en las enfermedades crónicas, a menudo la regeneración no consigue seguir el ritmo del daño. En este contexto, los músculos presentan con frecuencia fibrosis endomisial (depósito de colágeno), pérdida de miofibrillas y sustitución grasa.

- La *hipertrofia de la miofibrilla* puede ser una adaptación fisiológica al ejercicio o puede estar asociada a ciertas enfermedades miopáticas crónicas.
- Las *inclusiones citoplásmicas* en forma de vacuolas, agregados de proteínas o conglomerados de orgánulos son características de varias formas primarias de miopatía.

Miopatías inflamatorias

Clásicamente, la polimiositis, la dermatomiositis y la miositis por cuerpos de inclusión se han considerado las tres miopatías inflamatorias primarias principales. Sin embargo, la miositis por cuerpos de inclusión es una enfermedad enigmática (v. más adelante) en la que el papel de la inflamación es dudoso. Por el contrario, la polimiositis y la dermatomiositis presentan características típicas de enfermedades inflamatorias autoinmunitarias, como la asociación con ciertos autoanticuerpos, genotipos HLA-DR concretos y otros trastornos autoinmunitarios. Además de los cuadros clínicos prototípicos, existen formas solapadas y casos difíciles de clasificar con precisión. Otras enfermedades inmunitarias, como el lupus eritematoso sistémico, la esclerosis sistémica y la sarcoidosis (v. capítulo 6), y ciertos microorganismos (v. capítulo 8) pueden causar también miositis y se exponen en otros capítulos.

Dermatomiositis

La dermatomiositis es una enfermedad autoinmunitaria sistémica que habitualmente produce debilidad muscular proximal y cambios cutáneos.

Patogenia. **La dermatomiositis es una enfermedad inmunitaria en la que el daño en los vasos sanguíneos pequeños contribuye a la lesión muscular.** La afectación vascular puede producir *telangiectasias* (capilares dilatados) en los pliegues ungueales, párpados y encías o disminución del número de capilares en el músculo esquelético. Las biopsias del músculo y de la piel pueden mostrar depósito del complejo de ataque a la membrana del complemento (C5b-9) en el interior de los lechos capilares en ambos tejidos. En el músculo y en los leucocitos se observa una firma inflamatoria enriquecida en genes y que se regula al alza por los interferones de tipo I. El alcance de esta reacción puede estar correlacionado con la actividad de la enfermedad. Los análisis serológicos detectan, con frecuencia, distintos autoanticuerpos, y los linfocitos B y las células plasmáticas forman parte del infiltrado inflamatorio que se observa en los músculos. Ciertos autoanticuerpos tienden a estar asociados a características clínicas específicas:

- Los *anticuerpos anti-Mi2* (dirigidos contra una helicasa implicada en la remodelación del nucleosoma) tienen una asociación sólida con pápulas de Gottron prominentes y exantema en heliotropo (v. más adelante).
- Los *anticuerpos anti-Jo1* (dirigidos contra la enzima histidilo ARN-t sintetasa) están asociados a neumopatía intersticial, artritis no erosiva y un exantema cutáneo descrito como «manos de mecánico».
- Los *anticuerpos anti-P155/P140* (dirigidos contra varios reguladores de la transcripción) están asociados a casos de dermatomiositis paraneoplásica y juvenil.

Todavía no se ha demostrado un vínculo directo entre estos autoanticuerpos y la patogenia de la enfermedad.

MORFOLOGÍA

Las biopsias musculares de los pacientes afectados muestran infiltrados de células inflamatorias mononucleares que tienden a ser más intensos en el tejido conjuntivo perimisial y alrededor de los vasos sanguíneos. A veces se observa un patrón distintivo en el que la atrofia de la miofibrilla es más intensa en los bordes de los fascículos, **atrofia perifascicular** (v. fig. 27-8*B*). También puede verse regeneración y necrosis segmentaria de las fibras. Los análisis

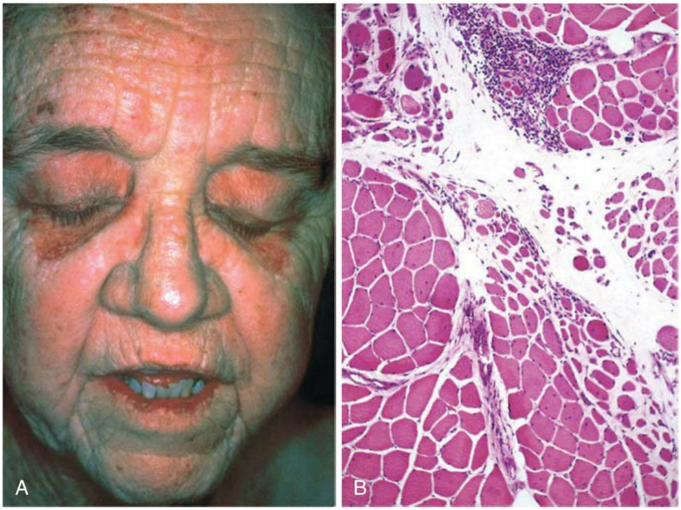


Figura 27-8 A. Dermatomiositis. Obsérvese el exantema en heliotropo en los párpados. **B.** Dermatomiositis. La imagen histológica del músculo muestra atrofia perifascicular de las fibras musculares e inflamación. (Por cortesía del Dr. Dennis Burns, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, Texas.)

inmunohistoquímicos pueden identificar un infiltrado con numerosos linfocitos T colaboradores CD4+ y depósito de C5b-9 en los capilares. Los análisis con microscopio electrónico pueden mostrar inclusiones en las células endoteliales tubulorreticulares, una característica de varios trastornos inflamatorios ligados a una respuesta de interferón de tipo I.

Características clínicas. La debilidad muscular empieza poco a poco, es simétrica y a menudo se acompaña de mialgias. Normalmente, afecta primero a los músculos proximales. Como consecuencia, maniobras como levantarse de una silla y subir escalones aumentan de dificultad progresivamente. Los movimientos de precisión controlados por los músculos distales se afectan solo en la fase avanzada de la enfermedad. Los cambios miopáticos asociados en los estudios electrofisiológicos y la elevación de la concentración sérica de creatina cinasa reflejan el daño muscular. Se han descrito diversos exantemas en la dermatomiositis, pero los más característicos son la coloración lila de los párpados superiores *(exantema en heliotropo)* asociada a edema periorbitario (fig. 27-8*A*) y una erupción eritematosa descamativa o parches de color rojo oscuro sobre los nudillos, los codos y las rodillas *(pápulas de Gottron)*. La *disfagia* causada por afectación de los músculos orofaríngeos y esofágicos está presente en un tercio de las personas afectadas, y otro 10% de los pacientes presentan una *neumopatía intersticial,* que, a veces, puede ser rápidamente progresiva y puede conducir a la muerte. Es frecuente la afectación cardíaca, pero no suele causar insuficiencia cardíaca.

Existen formas juveniles y del adulto. La media de edad al inicio de la dermatomiositis juvenil es de 7 años, mientras que la dermatomiositis del adulto suele presentarse entre la cuarta y la sexta décadas de la vida. La dermatomiositis es la miopatía inflamatoria más frecuente en la infancia. En comparación con la dermatomiositis del adulto, la infantil se asocia más a calcinosis y a lipodistrofia y menos a anticuerpos específicos de miositis, afectación cardíaca, neumopatía intersticial o cáncer subyacente. Como es previsible en relación con estas diferencias, el pronóstico global es mejor en los niños que en los adultos. El 15-24% de pacientes adultos tienen un cáncer asociado y en ellos la dermatomiositis puede ser considerada una enfermedad paraneoplásica.

Polimiositis

La polimiositis es una miopatía inflamatoria de inicio en el adulto que comparte la mialgia y la debilidad con la dermatomiositis, pero sin las características cutáneas distintivas y, por tanto, en cierta medida es un diagnóstico de exclusión. Igual que en la dermatomiositis, los pacientes presentan, por lo general, una afectación muscular proximal simétrica, y puede haber una afectación inflamatoria del corazón y de los pulmones, además de autoanticuerpos parecidos.

Patogenia. La patogenia de la polimiositis es dudosa, pero se cree que tiene un fundamento inmunitario. Los linfocitos T citotóxicos CD8+ son un elemento destacado del infiltrado inflamatorio en el músculo afectado y se cree que estas células son las responsables del daño tisular. A diferencia de la dermatomiositis, se cree que, en la polimiositis, la lesión vascular no tiene un papel importante.

MORFOLOGÍA

Se observan infiltrados de células inflamatorias mononucleares, pero, a diferencia de la dermatomiositis, habitualmente se localizan en el endomisio. A veces, las miofibrillas con una morfología normal por lo demás pueden estar invadidas por células inflamatorias mononucleares. Se observan miofibrillas necróticas en degeneración, en regeneración y atróficas, por lo general con una distribución aleatoria o dispersa. No se observa el patrón de atrofia perifascicular característico de la dermatomiositis.

Miositis por cuerpos de inclusión

La miositis por cuerpos de inclusión es una enfermedad de la edad adulta avanzada que habitualmente afecta a pacientes mayores de 50 años y es la miopatía inflamatoria más frecuente en pacientes mayores de 65 años. La mayoría de las personas afectadas presentan debilidad muscular lentamente progresiva que suele ser más intensa en el cuádriceps y en la región distal de la extremidad superior. Es relativamente frecuente la disfagia por afectación de los músculos esofágicos y faríngeos. Los análisis clínicos muestran, por lo general, una concentración ligeramente alta de creatina cinasa. La mayoría de los autoanticuerpos asociados a la miositis están ausentes, aunque hace poco tiempo se ha descrito un anticuerpo contra cN1A.

MORFOLOGÍA

La miositis por cuerpos de inclusión tiene varias características parecidas a las observadas en la polimiositis, como:

- Infiltrados dispersos, a menudo endomisiales, de células inflamatorias mononucleares con abundantes linfocitos T CD8+.
- Aumento de la expresión de antígenos CPH de clase I en el sarcolema.
- Invasión focal por células inflamatorias de las miofibrillas de aspecto normal.
- Mezcla de miofibrillas en degeneración y en regeneración.
- Sin embargo, otros cambios asociados son más característicos o incluso específicos de la miositis por cuerpo de inclusión, como:
- Inclusiones citoplásmicas anómalas, descritas como «vacuolas festoneadas» (fig. 27-9).
- Inclusiones tubulofilamentosas en las miofibrillas, observadas con microscopio electrónico.
- Inclusiones citoplásmicas que contienen proteínas asociadas generalmente a enfermedades neurodegenerativas, como β-amiloide, TDP-43 y ubicuitina.
- Fibrosis endomisial y sustitución grasa, reflejo de una evolución crónica.

Sigue sin resolverse la duda sobre si la miositis por cuerpos de inclusión es una enfermedad inflamatoria o un proceso degenerativo con cambios inflamatorios secundarios. Tiene algunas características en común con la polimiositis, como se ha señalado antes. Por otra parte, comparte algunas características con las enfermedades neurodegenerativas, como la presencia de agregados proteínicos anómalos. Además, varias miopatías con cuerpos de inclusión familiares también están asociadas a cambios miopáticos crónicos y a vacuolas festoneadas. De manera característica, no presentan inflamación asociada –de ahí la denominación «*miopatía» con cuerpos de inclusión* en vez de «*miositis*»–.

Tratamiento de las miopatías inflamatorias

El pronóstico de los pacientes con dermatomiositis y polimiositis era pésimo antes del uso de los corticoesteroides, con tasas de mortalidad hasta del 50% o más. Los corticoesteroides siguen siendo el tratamiento más apropiado de la polimiositis y la dermatomiositis. Los fármacos inmunodepresores se utilizan en la enfermedad resistente a los corticoesteroides o para bajar la dosis de los mismos, y los más utilizados son la azatioprina y el metotrexato. La inmunoglobulina intravenosa (IVIG), la ciclofosfamida, la ciclosporina y el rituximab (un anticuerpo contra los linfocitos B) son tratamientos de tercera línea. Por lo general, la respuesta de la miositis por cuerpos de inclusión a los corticoesteroides o a los inmunodepresores es inadecuada, otra prueba en contra de un origen inflamatorio o inmunitario de este trastorno.



Figura 27-9 En la miositis por cuerpos de inclusión se observan miofibrillas que contienen vacuolas festoneadas: inclusiones con un festoneado granular rojizo *(flechas).* Tinción tricrómica de Gomori modificada.

Miopatías tóxicas

Las miopatías tóxicas pueden estar causadas por fármacos o por drogas ilegales, o por ciertos desequilibrios hormonales. Entre los fármacos, las *estatinas* son uno de los principales responsables. Las estatinas son fármacos hipocolesterolemiantes que se usan mucho para disminuir el riesgo de episodios cardíacos isquémicos agudos y de accidentes cerebrovasculares. *La miopatía es la complicación más frecuente de las estatinas* (p. ej., atorvastatina, simvastatina, pravastatina). Afecta al 1,5% de los pacientes que las toman, aproximadamente, y no está relacionada con la dosis, la dosis acumulada ni el tipo de estatina. Por otra parte, las variantes genéticas que influyen en el metabolismo de las estatinas pueden ayudar a identificar a los pacientes en riesgo.

La *cloroquina* y la *hidroxicloroquina* se utilizaron al principio como antipalúdicos y, en la actualidad, se emplean como tratamiento a largo plazo en algunos pacientes con enfermedades autoinmunitarias sistémicas. Estos fármacos interfieren en la función lisosómica normal y pueden causar una miopatía por acumulación lisosómica de origen farmacológico que produce una debilidad muscular lentamente progresiva. El tejido muscular presenta cambios miopáticos, como vacuolación, que afecta, sobre todo, a las fibras de tipo I. Los análisis ultraestructurales identifican agregados de estructuras membranosas laminares y en remolino, como cuerpos curvos parecidos a los observados en las lipofuscinosis ceroides (v. capítulo 28).

La *miopatía de UCI* o *miopatía deficiente en miosina* es un trastorno neuromuscular observado en el transcurso del tratamiento de un enfermo en estado crítico (habitualmente en una unidad de cuidados intensivos), especialmente con corticoesteroides. Puede haber una degradación relativamente selectiva de los filamentos gruesos de miosina en los sarcómeros

causante de una debilidad intensa que puede complicar la evolución clínica (p. ej., al interferir en la retirada del ventilador en el paciente).

La disfunción tiroidea puede causar varios tipos de miopatía. La *miopatía hipertiroidea* produce, con más frecuencia, una debilidad muscular proximal aguda o crónica que puede preceder a otros signos de hipertiroidismo. Estos pacientes pueden presentar también una *oftalmoplejía exoftálmica,* caracterizada por tumefacción de los párpados, edema de la conjuntiva y diplopía. El *hipotiroidismo* puede causar calambres o dolores musculares y puede disminuir la movilidad. Los reflejos pueden ser lentos. Los hallazgos en el músculo esquelético son atrofia de las fibras, aumento del número de núcleos en una localización anómala, agregados de glucógeno y (a veces) depósito de mucopolisacáridos en el tejido conjuntivo.

También el *alcohol* puede ser miopático. En particular, un consumo compulsivo puede producir un síndrome tóxico agudo con rabdomiólisis, mioglobinuria e insuficiencia renal. La persona afectada puede presentar mialgias agudas generalizadas o localizadas en un solo grupo muscular.

Enfermedades hereditarias del músculo esquelético

Las mutaciones hereditarias son responsables de diversos trastornos caracterizados por defectos en el músculo esquelético. En algunos de estos trastornos, el músculo esquelético es la estructura más afectada, pero en otros están afectados diversos órganos. De los otros órganos afectados, el corazón tiene una importancia especial, porque la afectación cardíaca es frecuente y a menudo acorta la esperanza de vida.

Clásicamente, las miopatías hereditarias se agrupaban en varias categorías amplias basándose en el tipo de herencia, patrón anatómico de afectación muscular, edad al inicio, evolución clínica y patogenia subyacente.

Las *miopatías congénitas* (tabla 27-2) se manifiestan generalmente en lactantes con defectos musculares que suelen ser estáticos o incluso que pueden mejorar con el tiempo. A menudo se asocian a anomalías estructurales del músculo evidentes.

Las *distrofias musculares* se caracterizan por un daño muscular progresivo que, por lo general, se detecta después de la etapa de lactancia. Las *distrofias musculares congénitas* son excepciones de esta regla, porque suelen manifestarse en la etapa de lactancia y a menudo se asocian a anomalías del desarrollo del sistema nervioso central, así como a daño muscular progresivo. Comprenden dos grupos importantes:

- *Enfermedades con defectos en la matriz extracelular que rodea las miofibrillas.* Dos ejemplos representativos son la distrofia muscular congénita de Ullrich (DMCU) y la deficiencia de merosina. En la primera, las mutaciones causales implican a uno de los tres genes α del colágeno de tipo VI. En el caso de la deficiencia de merosina, está alterado el gen que codifica la merosina. La DMCU se caracteriza por hipotonía, contracturas proximales e hiperlaxitud distal. Un signo morfológico distintivo es la expresión desequilibrada de proteínas de la matriz normalmente colocalizadas, como perlecano y colágeno de tipo VI.

Tabla 27-2 Miopatías congénitas

Enfermedad y herencia	Gen y *locus*	Hallazgos clínicos	Hallazgos patológicos
Enfermedad del núcleo central; autosómica dominante	Gen del receptor rianodina 1; gen *(RYR1)* 19q13.1	Hipotonía y debilidad de inicio temprano; «lactante hipotónico»; anomalías óseas asociadas, como escoliosis, luxación de cadera o deformidades del pie; algunas mutaciones RYR1 producen enfermedad del núcleo central, otras, hipertermia maligna, y algunas, ambas	Los centros citoplásmicos representan zonas centrales demarcadas en las que está alterada la organización normal de los sarcómeros y hay menos mitocondrias
Miopatía nemalínica (NEM)	AD NEM1: gen α-tropomiosina 3 *(TPM3);* 1q22-q23 AR NEM2: gen nebulina *(NEB);* 2q22 AR NEM3: gen α-actina 1 *(ACTA);* 1q42 AR NEM4: gen tropomiosina 2 *(TPM2);* 19p13.2-p13.1 AR NEM5: gen troponina T1 *(TNNT1);* 19q13.4 AR NEM7: gen cofifilina 2 *(CFL2);* 14q12	Debilidad infantil; algunos con debilidad más intensa, hipotonía al nacer («lactante hipotónico»)	Agregados de partículas fusiformes *(bastones de nemalina);* predominantemente en fibras de tipo 1; derivadas de material de la banda Z (α-actinina) y se ven mejor con tinción de Gomori o microscopio electrónico
Miopatía centronuclear	LX: gen miotubularina *(MTM1);* Xq28 AD: gen dinamina 2 (y otros) *DNM2;* 19p13.2 AR: gen anfifisina 2 *(BIN1);* 2q14	Hipotonía congénita intensa, «lactante flácido» y mal pronóstico en la forma ligada al cromosoma X («miopatía miotubular») Inicio en la infancia o en el adulto joven con otras variantes con debilidad e hipotonía	Muchas fibras contienen núcleos en el centro geométrico de la miofibrilla; los núcleos centrales son más frecuentes en las fibras de tipo 1, que tienen un diámetro pequeño, pero pueden estar presentes en ambos tipos de fibras
Desproporción congénita del tipo de fibra	Gen selenoproteína 1 *(SEPN1);* 1p36.11 Gen α-actina 1 *(ACTA1);* 1q42.13 Gen tropomiosina *(TPM3);* 1q21.3	Hipotonía, debilidad, retraso del crecimiento, debilidad facial y respiratoria, contracturas Amplia variedad fenotípica Las mutaciones en SEPN1 se asocian también a miopatía con agregados de proteínas y a distrofia muscular con columna vertebral rígida; las mutaciones en ACTA1 se asocian también a miopatía nemalínica y miopatía con agregados de proteínas; las mutaciones en TPM3 se asocian también a miopatía nemalínica	Predominio y atrofia de las fibras de tipo I (inespecífico)

AD, autosómica dominante; AR, autosómica recesiva; LX, ligada al cromosoma X.

- *Enfermedades con anomalías en los receptores de la matriz extracelular.* En este grupo hay enfermedades que alteran la modificación después de la traducción del α-distroglucano (fig. 27-10) mediante glucosilación ligada a O. Las mutaciones del propio α-distroglucano causan la muerte fetal, pero los defectos en la modificación después de la traducción producen formas más leves de deficiencia de distroglucano. La expresión de α-distroglucano es importante para el desarrollo del sistema nervioso central y del ojo. Los casos graves presentan características de distrofia muscular congénita, además de defectos del desarrollo del sistema nervioso central y de los ojos que producen convulsiones, retraso mental y ceguera. Las formas más leves pueden causar solo una enfermedad del músculo esquelético. Algunas de estas mutaciones están asociadas también a un cuadro clínico denominado distrofia muscular de la cintura de las extremidades (v. más adelante).

La sección siguiente se centra en las formas más frecuentes y mejor conocidas de las miopatías hereditarias.

Distrofias musculares

Las distrofias musculares son varios trastornos hereditarios del músculo esquelético que tienen en común un daño muscular progresivo que normalmente se manifiesta entre la infancia y la edad adulta. Como ya se ha explicado, con excepción de las distrofias musculares congénitas, estas enfermedades no se manifiestan durante la etapa de lactancia. Aunque nos centramos en las distrofias musculares ligadas al cromosoma X, también se exponen brevemente otras formas de las que se conoce bastante bien la patogenia de la enfermedad.

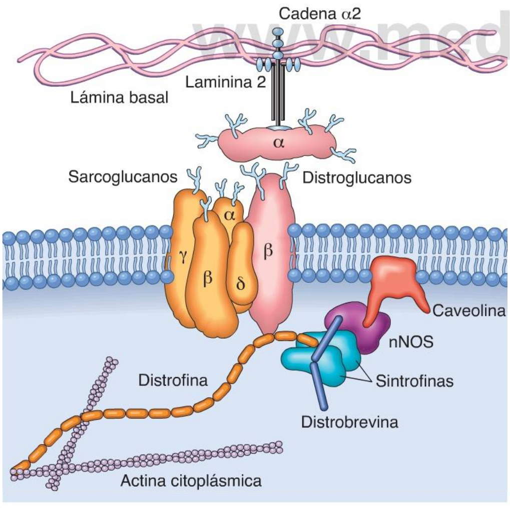


Figura 27-10 Relación entre la membrana celular (sarcolema) y las proteínas asociadas al sarcolema. La distrofina, una proteína intracelular, crea una conexión entre las proteínas del citoesqueleto y un grupo de proteínas transmembrana, los distroglucanos y los sarcoglucanos. Estas proteínas transmembrana tienen interacciones con la matriz extracelular, como las proteínas laminina. La distrofina interactúa también con la distrobrevina y con las sintrofinas, que forman un nexo con la sintetasa de óxido nítrico de tipo neuronal (nNOS) y la caveolina. Las mutaciones en la distrofina se asocian a distrofias musculares ligadas al cromosoma X; las mutaciones en la caveolina y en las proteínas sarcoglucano se asocian a las distrofias musculares de las cinturas pélvica y escapular, que pueden ser trastornos autosómicos dominantes o recesivos, y las mutaciones en α_2-laminina (merosina) se asocian a la distrofia muscular congénita recesiva.

Distrofia muscular ligada al cromosoma X con mutación de la distrofina/distrofias musculares de Duchenne y de Becker

Las distrofias musculares más frecuentes están ligadas al cromosoma X y están causadas por mutaciones que alteran la función de una proteína estructural grande denominada *distrofina.* Por esta razón, estas enfermedades a veces se denominan *distrofinopatías.* La forma de inicio temprano más frecuente es la *distrofia muscular de Duchenne.* Tiene una incidencia de 1 caso por 3.500 nacidos vivos de sexo masculino y un fenotipo progresivo grave. La distrofia muscular de Becker es otra distrofinopatía relativamente frecuente caracterizada por un inicio tardío de la enfermedad y por un fenotipo más leve. Otras distrofinopatías infrecuentes pueden producir miocardiopatía aislada, elevaciones asintomáticas de las concentraciones de creatina cinasa o intolerancia al ejercicio por mialgias y calambres. Igual que muchas enfermedades ligadas al cromosoma X, las mujeres portadoras de mutaciones de la distrofina pueden presentar síntomas leves por una desactivación desfavorable del cromosoma X.

Patogenia. **Las distrofias musculares de Duchenne y de Becker están causadas por mutaciones con pérdida de función en el gen de la distrofina del cromosoma X.** El gen de la distrofina es uno de los genes humanos más grandes, con 2,3 millones de pares de bases y 79 exones. La proteína codificada, la distrofina, es un componente clave del complejo de glucoproteína distrofina (DGC) (v. fig. 27-10). Este complejo ocupa todo el espesor de la membrana plasmática y sirve como nexo entre el citoesqueleto en el interior de la miofibrilla y la membrana basal en el exterior de la célula. El extremo amino de la distrofina se une a filamentos de actina en el citoplasma de las miofibrillas, mientras que el extremo carboxílico se une al β-distroglucano, una de las proteínas transmembrana del DGC. Por este motivo, se cree que la distrofina proporciona estabilidad mecánica a la miofibrilla y a su membrana celular durante la contracción muscular. Los defectos en este complejo pueden causar pequeñas roturas en la membrana que permiten la entrada de calcio, desencadenando acontecimientos que conducen a la degeneración de la miofibrilla. Además de su función mecánica, la distrofina puede tener un papel en las vías de señalización. Por ejemplo, su extremo carboxílico interactúa con la sintetasa de óxido nítrico, que produce óxido nítrico.

La identificación y la caracterización de mutaciones de la distrofina específicas han dado una explicación a parte de la variedad fenotípica en los pacientes con distrofinopatías. La distrofia muscular de Duchenne se asocia, por lo general, a deleciones o mutaciones con desplazamiento del marco de lectura que causan una ausencia total de distrofina. Por el contrario, las mutaciones en la distrofia muscular de Becker permiten generalmente la síntesis de una versión truncada de distrofina, que presuntamente conserva parte de su función.

MORFOLOGÍA

Los cambios en las distrofias musculares de Duchenne y de Becker son parecidos, pero de distinto grado. Ambas se caracterizan por un daño muscular crónico que sobrepasa la capacidad de reparación (fig. 27-11). La biopsia muscular en niños pequeños muestra daño progresivo en forma de **degeneración y regeneración segmentarias de la miofibra** asociado a una mezcla de **miofibrillas atróficas.** La estructura fascicular se conserva en esta fase de la enfer-

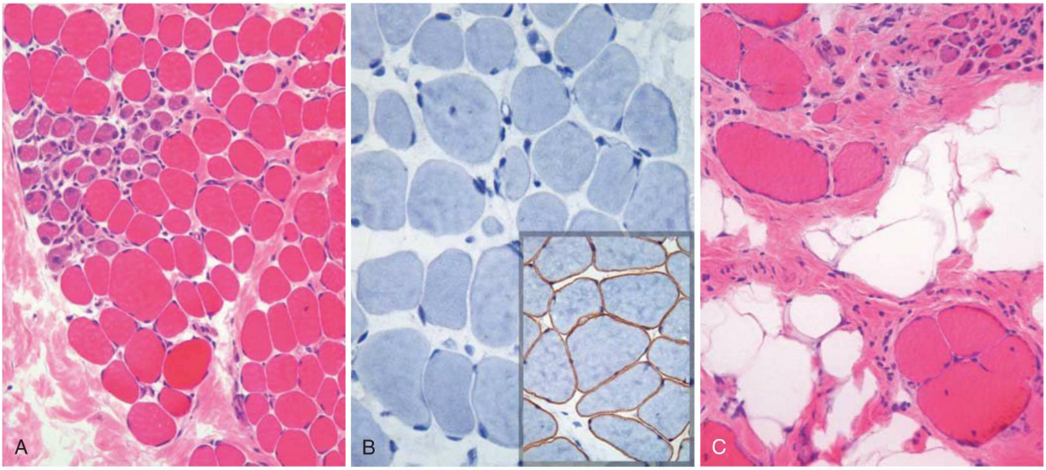


Figura 27-11 Distrofia muscular de Duchenne. Imágenes histológicas de la biopsia muscular de dos hermanos. **A** y **B.** Imágenes de un niño de 3 años. **C.** Imagen de su hermano de 9 años. Como se observa en **A,** a una edad más temprana se mantiene la estructura muscular fascicular, pero se observa variedad de tamaño de las miofibrillas. Además, hay un conglomerado de miofibrillas en regeneración basófilas *(lado izquierdo)* y ligera fibrosis endomisial, que se observa como tejido conjuntivo focal con tinción rosa entre las miofibrillas. En **B,** la tinción inmunohistoquímica muestra ausencia total de distrofina asociada a la membrana, que se manifiesta por una tinción marrón en el músculo normal *(recuadro).* En **C,** la biopsia del hermano mayor muestra el avance de la enfermedad, que se caracteriza por una variación extensa del tamaño de las miofibrillas, sustitución grasa y fibrosis endomisial.

medad y, por lo general, no hay inflamación, excepto por la presencia de miofagocitosis. Al avanzar la enfermedad, el tejido muscular se sustituye por colágeno y células grasas (**«sustitución grasa»** o «infiltración grasa»). En esta fase de la evolución, las miofibrillas restantes presentan una notable variedad de tamaño, desde fibras atróficas pequeñas hasta fibras hipertróficas grandes. Es decir, la remodelación distorsiona la estructura fascicular del músculo, que se altera considerablemente con el tiempo. **Los análisis inmunohistoquímicos para la distrofina muestran ausencia del patrón de tinción normal del sarcolema en la distrofia muscular de Duchenne y disminución de la tinción en la distrofia muscular de Becker.**

Características clínicas. Los niños con distrofia muscular de Duchenne son normales al nacer. Consiguen los primeros logros de habilidad motora, pero, a menudo, tardan en empezar a andar. Los primeros indicios de debilidad muscular son la torpeza y la incapacidad para seguir el ritmo de los niños sanos. La debilidad comienza en los músculos de la cintura pélvica y después se extiende a la cintura escapular. Muchos de estos niños presentan un aumento de tamaño de los músculos de la pantorrilla asociado a la debilidad, denominado *seudohipertrofia.* La media de edad de dependencia de la silla de ruedas está alrededor de 9,5 años. Los pacientes presentan contracturas musculares, escoliosis, empeoramiento de la reserva respiratoria e hipoventilación al dormir.

La distrofina se expresa también en el corazón y en el sistema nervioso central, por lo que ambos sistemas están afectados. La deficiencia de distrofina en el músculo cardíaco ocasiona con frecuencia miocardiopatía y arritmias, sobre todo en los pacientes mayores. También es frecuente el deterioro cognitivo, supuestamente por el papel funcional de la distrofina en el encéfalo, y a veces produce un retraso mental patente. A pesar del tratamiento complementario, la media de edad a la que mueren los pacientes con distrofia muscular de Duchenne es de 25-30 años, la mayoría por insuficiencia respiratoria, infección pulmonar o insuficiencia cardíaca. Por el contrario, la distrofia muscular de Becker se manifiesta al final de la infancia, en la adolescencia o en la edad adulta. Su avance es más lento, a menudo con una esperanza de vida casi normal.

El diagnóstico se basa en la anamnesis, la exploración física y los análisis clínicos. La creatina cinasa está muy elevada durante la primera década de la vida por el daño muscular persistente, y después desciende al avanzar la enfermedad y perder masa muscular. La presencia de una mutación de la distrofina puede confirmarse mediante análisis genéticos.

El tratamiento de los pacientes con distrofinopatías es problemático. El tratamiento actual consiste, principalmente, en medidas complementarias. El tratamiento definitivo consiste en normalizar la concentración de distrofina en las fibras musculares esqueléticas y cardíacas. Los trabajos en este campo se han visto incentivados por el reconocimiento de que la expresión parcial de la proteína distrofina (como en los pacientes con distrofia muscular de Becker) es suficiente para mejorar bastante el fenotipo de la enfermedad. Una estrategia consiste en la expresión de varios ARN antisentido, que alteran el proceso de empalme de ARN para conseguir «saltarse» los exones que contienen mutaciones perjudiciales, permitiendo así la expresión de una proteína distrofina truncada, pero parcialmente funcional. Otro método es utilizar fármacos que estimulan la «lectura previa» ribosómica de los codones de detención, otra estrategia que puede conseguir la expresión parcial de proteína distrofina. Ambos métodos son específicos de la mutación y, por tanto, deben adaptarse a los pacientes de manera individualizada. Está investigándose la terapia génica (introducción de un gen de distrofina normal), pero sigue siendo muy difícil hacer llegar un gen a las células del músculo esquelético.

Distrofia miotónica

La distrofia miotónica es un trastorno multiorgánico autosómico dominante asociado a debilidad del músculo esquelé-

tico, cataratas, endocrinopatía y miocardiopatía. Afecta a 1 de cada 10.000 personas aproximadamente. La miotonía, una contracción involuntaria prolongada de los músculos, es una característica clave de la enfermedad. Algunos pacientes presentan *«miotonía congénita»,* caracterizada por manifestaciones graves en la lactancia.

Patogenia. La enfermedad está causada por expansiones de repeticiones del triplete CTG en la región 3′ no codificadora del gen de la proteína cinasa de la distrofia miotónica *(DMPK),* pero no se conoce exactamente cómo esta anomalía genética produce el fenotipo de la enfermedad. La correlación entre la longitud de la expansión y la gravedad de la enfermedad es variable en comparación con otros trastornos por expansión de la repetición de triplete, como la enfermedad de Huntington (v. capítulo 28). Los estudios experimentales indican que el fenotipo del músculo esquelético se origina por una ganancia de función «tóxica» causada por la expansión de la repetición del triplete. En concreto, las repeticiones CUG expandidas en el transcrito ARN *DMPK* pueden unirse y secuestrar una proteína denominada *muscleblind-like 1,* que tiene un papel importante en el empalme del ARN. Esto inhibe la función de MBNL-1 y altera el proceso de empalme de otros transcritos de ARN, como el transcrito para un canal de cloro denominado *CLC1.* Se cree que la deficiencia resultante de CLC1 es responsable de la miotonía característica. A favor de este supuesto, una forma infrecuente de miotonía congénita está causada por mutaciones de pérdida de función de línea germinal en *CLC1,* lo que indica que CLC1 es necesario para la relajación muscular normal.

Distrofia muscular de Emery-Dreifuss

La distrofia muscular de Emery-Dreifuss (DME) está causada por mutaciones en genes que codifican proteínas de la lámina nuclear. Clínicamente se caracteriza por una tríada que incluye debilidad humeroperoneal lentamente progresiva, miocardiopatía asociada a defectos de conducción y contracturas tempranas del tendón de Aquiles, la columna vertebral y los codos. La forma ligada al cromosoma X (DME1 de tipo 1) y la forma autosómica (DME de tipo 2) están causadas por mutaciones en los genes que codifican la emerina y la lamina A/C, respectivamente, situadas ambas en la cara interna de la membrana nuclear. Se ha planteado la hipótesis de que estas proteínas ayudan a mantener la forma y la estabilidad mecánica del núcleo durante la contracción muscular. También pueden influir en la expresión de genes alterando la organización de la cromatina en el núcleo. Se desconoce cómo los defectos en estas proteínas producen los fenotipos observados.

Distrofia facioescapulohumeral

La distrofia facioescapulohumeral está asociada a un patrón característico de afectación muscular que consiste en debilidad intensa de los músculos faciales y de los músculos de la cintura escapular. Es una enfermedad autosómica dominante que afecta a 1 de cada 20.000 personas, aproximadamente.

Patogenia. La patogenia de la distrofia facioescapulohumeral es compleja y solo se conoce de modo parcial. Se ha demostrado que la enfermedad produce una sobreexpresión de un gen denominado *DUX4* localizado en una región de repeticiones subteloméricas en el brazo largo del cromosoma 4. Lo que no está claro todavía es el mecanismo y las consecuencias de la sobreexpresión de *DUX4.* Algunas personas con distrofia facioescapulohumeral heredan un número anormalmente bajo de repeticiones subteloméricas. Cada repetición contiene una copia del gen *DUX4,* y parece que la deleción de las repeticiones adyacentes causa cambios en la cromatina que «desreprimen» las copias restantes de *DUX4,* provocando así su sobreexpresión. Sin embargo, la disminución del número de repeticiones no es suficiente por sí misma para producir la enfermedad. De hecho, la enfermedad solo aparece en las personas que, además, heredan ciertos polimorfismos de nucleótido único (SNP) en posiciones inmediatamente 3′ de la secuencia codificadora *DUX4.* Solo se expresa *DUX4* en una concentración suficiente para ser patógena cuando están presentes tanto los SNP como las contracciones de repetición. Otras personas tienen un número normal de repeticiones y, posiblemente, tienen otros mecanismos de sobreexpresión de *DUX4. DUX4* codifica un factor de transcripción, lo que indica que, en definitiva, la enfermedad está causada por la sobreexpresión excesiva de los genes diana DUX4.

Distrofia muscular de la cintura de las extremidades

Las distrofias musculares de la cintura de las extremidades forman un grupo heterogéneo de al menos seis enfermedades autosómicas dominantes y 15 autosómicas recesivas. La incidencia global es de 1 caso por 25.000 a 50.000 personas. **Como indica su nombre, todas las formas se caracterizan por debilidad muscular que afecta de manera preferente a los grupos musculares proximales.** Tanto la edad de comienzo como la gravedad de la enfermedad son muy variables. Las mutaciones causales afectan a genes que participan en diversas funciones celulares, lo que hace difícil demostrar un mecanismo unitario de patogenia de la enfermedad. Basándose en el conocimiento actual, los genes implicados pueden agruparse como sigue según su función:

- Genes que codifican componentes estructurales (sarcoglucanos) del complejo de glucoproteína distrofina.
- Genes que codifican enzimas responsables de la glucosilación de α-distroglucano, un componente del complejo de glucoproteína distrofina.
- Genes que codifican proteínas asociadas a los discos Z de los sarcómeros.
- Genes que codifican proteínas implicadas en el desplazamiento de vesículas y en la señalización celular.
- Genes aparentemente independientes, como los que codifican la proteasa calpaína 3 y lamina A/C (que también está mutada en algunos pacientes con distrofia muscular de Emery-Dreifuss).

Enfermedades del metabolismo de los lípidos o del glucógeno

Muchos errores congénitos del metabolismo de los lípidos o del glucógeno afectan al músculo esquelético. Estos trastornos tienen tendencia a producir uno de dos patrones generales de disfunción muscular. En algunos, los pacientes solo están sintomáticos con el ejercicio o el ayuno, que pueden producir calambres musculares y dolor intenso, o incluso necrosis muscular intensa *(rabdomiólisis).* Otros trastornos de este tipo causan un daño muscular lentamente progresivo, sin manifestaciones episódicas. A continuación se enumeran algunos ejemplos de este grupo de enfermedades musculares:

- La *deficiencia de carnitina palmitoílo transferasa II* es el trastorno del metabolismo de los lípidos que con más frecuencia causa daño muscular episódico con el ejercicio o el ayuno. El defecto en este trastorno deteriora el transporte de ácidos grasos libres en las mitocondrias.
- La *deficiencia de miofosforilasa (enfermedad de McArdle)* es una de las glucogenosis que afectan al músculo esquelético más frecuente. También produce daño muscular episódico con el ejercicio.

- La *deficiencia de maltasa ácida* altera la conversión lisosómica de glucógeno en glucosa, provocando una acumulación de glucógeno en el interior de los lisosomas. La deficiencia grave produce la glucogenosis generalizada del lactante, o *enfermedad de Pompe* (v. capítulo 5). Una deficiencia más leve puede causar una miopatía progresiva de inicio en el adulto que afecta de manera preferente los músculos respiratorios y del tronco. En la actualidad, está empleándose tratamiento de sustitución enzimática para tratar a los pacientes afectados.

Miopatías mitocondriales

Las enfermedades mitocondriales son trastornos sistémicos complejos que pueden afectar a muchos sistemas de órganos, como el músculo esquelético. Las causas genéticas de estos trastornos son variadas y excepcionalmente complejas (v. más adelante), pero muchas de las mutaciones causales pueden empeorar la capacidad de las mitocondrias para formar ATP. Como consecuencia, estas enfermedades tienen tendencia a afectar a los músculos esqueléticos y otros tejidos con abundantes tipos de células que tienen una necesidad elevada de ATP, en especial las células musculares cardíacas y las neuronas.

La afectación del músculo esquelético puede manifestarse por debilidad, aumento de la concentración sérica de creatina cinasa o rabdomiólisis. Aunque la distribución anatómica de la debilidad muscular es variable, es frecuente la afectación de los músculos extraoculares, y este puede ser un indicio para el diagnóstico. De hecho, la *oftalmoplejía externa progresiva crónica* es una característica frecuente de los trastornos mitocondriales y puede ser un fenómeno aislado o formar parte de un síndrome multiorgánico. Se desconoce el motivo de que los músculos extraoculares sean especialmente sensibles a la enfermedad mitocondrial, pero puede ser que estos músculos tienen unas necesidades excepcionalmente elevadas de ATP. En línea con esta idea, los músculos extraoculares tienen más mitocondrias por unidad de masa que cualquier otro músculo del cuerpo.

Los ARNt y las proteínas mitocondriales pueden estar codificados por el genoma nuclear o por el genoma mitocondrial (ADNmt). Mientras que las mutaciones en los genes mitocondriales nucleares tienen patrones de herencia mendeliana, las mutaciones en el ADNmt son de herencia materna, porque todas las mitocondrias del embrión proceden del ovocito (v. capítulo 5). Además, a diferencia del ADN nuclear, del que solo existen dos copias y se traspasa de manera uniforme de una célula madre a las células hijas durante la división celular, cada célula contiene miles de copias de ADNmt que se traspasan de manera aleatoria a las células hijas en el momento de la división celular. Se cree que la enfermedad aparece solo cuando se supera un umbral determinado de copias de ADNmt mutadas dentro de una proporción considerable de células «en riesgo» (p. ej., células de músculo esquelético) en un tejido.

MORFOLOGÍA

El cambio patológico más constante en el músculo esquelético son los agregados anómalos de mitocondrias que se observan preferentemente en la región subsarcolémica de las miofibrillas afectadas, produciendo una imagen que se denomina «fibras rojas rasgadas» (fig. 27-12). En el análisis con microscopio electrónico se ven mitocondrias con una morfología anómala. La pérdida de actividades enzimáticas mitocondriales concretas caracteriza algunas enfermedades mitocondriales y puede apreciarse mediante tinción histoquímica de citocromo oxidasa. Algunas enfermedades mitocondriales no producen cambios morfológicos y solo pueden diagnosticarse mediante análisis enzimáticos o genéticos.

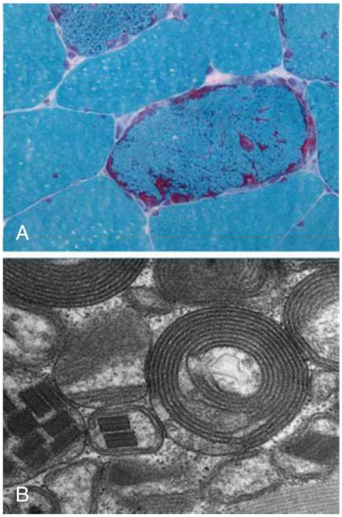


Figura 27-12 **A.** Fibra roja rasgada con aumento de la tinción granular rojiza subsarcolémica que refleja una agregación anómala de mitocondrias. **B.** La imagen de microscopio electrónico muestra anomalías morfológicas de las mitocondrias con anillos membranosos concéntricos (denominados «registros fonográficos») e inclusiones paracristalinas romboideas *(lado izquierdo, abajo).*

Características clínicas. En los trastornos mitocondriales, las correlaciones genotipo/fenotipo no son sencillas debido a la complejidad de la genética mitocondrial. Por ejemplo, una mutación puntual única en el gen de ARNt leucina mitocondrial puede producir una oftalmoplejía externa progresiva crónica aislada en un paciente y en otro paciente un fenotipo mucho más grave, como la *encefalomiopatía mitocondrial con acidosis lácticas y episodios parecidos a accidentes cerebrovasculares.* De manera parecida, las deleciones en el ADNmt pueden causar una oftalmoplejía aislada o un *síndrome de Kearns-Sayre,* caracterizado por oftalmoplejía, degeneración pigmentaria de la retina y bloqueo cardíaco completo. La *epilepsia mioclónica con fibras rojas rasgadas* y la *neuropatía óptica hereditaria de Leber* son otros ejemplos de enfermedad mitocondrial causada por mutaciones puntuales en el ADNmt. Muchos trastornos mitocondriales, como la encefalopatía necrosante subaguda *(síndrome de Leigh),* tienen una heterogeneidad genética notable y pueden estar causados por mutaciones en el ADNmt o en el genoma nuclear. En el caso del síndrome de Leigh, se han identificado mutaciones causales en más de 30 genes diferentes, con la característica común de que todos los genes afectados codifican proteínas con papeles fundamentales en el metabolismo mitocondrial.

Atrofia muscular espinal y diagnóstico diferencial de un lactante hipotónico

La atrofia muscular espinal es un trastorno neuropático en el que la pérdida de motoneuronas produce debilidad y atrofia muscular. Los lactantes con una enfermedad neurológica o neuromuscular pueden presentar hipotonía generalizada («lactante hipotónico»). El diagnóstico diferencial de la hipotonía del lactante abarca enfermedades primarias del músculo esquelético (p. ej., síndrome miasténico congénito, miotonía congénita, miopatías congénitas y distrofias muscu-

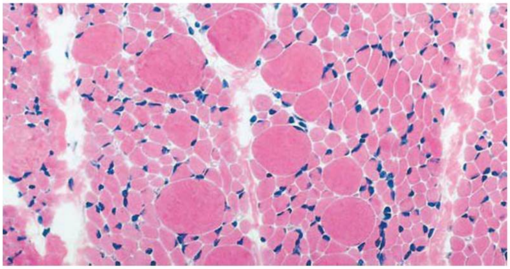


Figura 27-13 Atrofia muscular espinal con pocas miofibrillas hipertrofiadas mezcladas con numerosas miofibrillas redondeadas atróficas. Las fibras más grandes son las que permanecen inervadas y han sufrido una hipertrofia compensadora.

lares congénitas), anomalías encefálicas (p. ej., encefalopatía) y neuronopatías, de las que la atrofia muscular espinal es un ejemplo prototípico.

La atrofia muscular espinal es un trastorno autosómico recesivo con una incidencia de 1 caso por 6.000 nacimientos, y está causada por mutaciones con pérdida de función en el gen *SMN1* (supervivencia de motoneurona-1). La función del gen es dudosa –la proteína codificada puede participar en el empalme del ARN–, pero la deficiencia de SMN1 tiene un efecto considerable en la supervivencia de la motoneurona, causando, a veces, pérdida de motoneuronas durante la etapa prenatal. La consiguiente desnervación del músculo esquelético puede provocar cambios morfológicos característicos, consistentes en zonas amplias de miofibrillas muy atróficas mezcladas con miofibrillas dispersas de tamaño normal o hipertrofiadas, individuales o en grupos pequeños (fig. 27-13). Estas fibras normales o hipertrofiadas son las que conservan la inervación por las motoneuronas restantes.

Miopatías de los canales iónicos (canalopatías)

Las canalopatías son un grupo de enfermedades hereditarias causadas por mutaciones que alteran la función de las proteínas de los canales iónicos. La mayor parte de las canalopatías son trastornos autosómicos dominantes con penetrancia variable. Según el canal afectado, las manifestaciones clínicas pueden ser epilepsia, migraña, trastornos del movimiento con disfunción cerebelosa, enfermedad del nervio periférico y enfermedad muscular.

Distintas miopatías de los canales iónicos pueden disminuir o aumentar la excitabilidad, con la consiguiente hipotonía o hipertonía. Los trastornos asociados a hipotonía pueden clasificarse, a su vez, basándose en si los pacientes sintomáticos tienen una concentración sérica de potasio alta, baja o normal y se denominan *parálisis periódica hiperpotasémica, hipopotasémica* y *normopotasémica,* respectivamente. Los ejemplos de productos génicos mutados asociados a disfunción muscular son los siguientes:

- KCNJ2. Las mutaciones que afectan a este canal de potasio causan el *síndrome de Andersen-Twail,* un trastorno autosómico asociado a parálisis periódica, arritmias cardíacas y anomalías óseas.
- SCN4A. Las mutaciones que afectan a este canal de sodio causan varios trastornos autosómicos con manifestaciones que van de la miotonía a la parálisis periódica.
- CACNA1S. Las mutaciones de aminoácido en esta proteína, una subunidad del canal de calcio del músculo, son la causa más frecuente de *parálisis hipopotasémica.*
- CLC1. Las mutaciones que afectan a este canal de cloro causan miotonía congénita. Como ya se ha explicado, en la distrofia miotónica disminuye la expresión de CLC1.
- RYR1. Las mutaciones en el gen *RYR1* alteran la función del receptor de rianodina, que regula la liberación de calcio por el retículo sarcoplásmico. Las mutaciones *RYR1* están vinculadas a la miopatía congénita (enfermedad del núcleo central) y a la *hipertermia maligna.* Esta última se caracteriza por un estado hipermetabólico (taquicardia, taquipnea, espasmos musculares y fiebre tardía), que puede desencadenarse por anestésicos, con más frecuencia por fármacos inhalados halogenados y por succinilcolina. Tras la exposición al anestésico, el receptor mutado permite un aumento de la salida de calcio desde el retículo endoplásmico que provoca tetania y una producción excesiva de calor.

CONCEPTOS CLAVE

Trastornos del músculo esquelético

- La alteración de la función muscular puede estar originada por trastornos neurógenos o miopáticos primarios.
- Los trastornos miopáticos se caracterizan, a menudo, por degeneración y regeneración de miofibrillas.
- Las tres miopatías inflamatorias más frecuentes son polimiositis, dermatomiositis y miositis por cuerpos de inclusión.
  - La **miositis por cuerpos de inclusión** es una enfermedad progresiva crónica de pacientes mayores asociada a vacuolas ribeteadas.
  - La **dermatomiositis** afecta a niños y a adultos. En este último caso es, con frecuencia, un síndrome paraneoplásico. El daño inmunitario de los vasos sanguíneos pequeños y la atrofia perifascicular son características frecuentes.
  - La **polimiositis** es una miopatía de comienzo en la edad adulta causada por los linfocitos T CD8+.
- Las **distrofias musculares** y las **miopatías congénitas** están causadas por mutaciones que alteran la función de proteínas importantes para distintos aspectos del desarrollo, la función y la regeneración del músculo. Algunas de estas enfermedades se manifiestan en la lactancia y otras en la edad adulta. Pueden ser inexorablemente progresivas o pueden causar déficits relativamente estáticos.
- La miopatía puede estar causada por una lesión tóxica o por enfermedades metabólicas, como las del metabolismo de los lípidos o del glucógeno, y de las mitocondrias.

Tumores de la vaina del nervio periférico

Varias neoplasias benignas y malignas se agrupan como tumores de la vaina del nervio periférico. *La inmensa mayoría de estas neoplasias están formadas por células que presentan signos de diferenciación en célula de Schwann.* Los tres tipos más frecuentes son el schwannoma, el neurofibroma y el tumor maligno de la vaina del nervio periférico (TMVNP). Otros tumores infrecuentes originados en los nervios pueden tener signos de diferenciación celular perineural. Existe una transición brusca entre mielinización por oligodendrocitos (mielina central) y mielinización por células de Schwann (mielina periférica), que se produce cuando los nervios salen del encéfalo. Por este motivo, los tumores del nervio periférico se originan a veces dentro de la duramadre, así como a lo largo del trayecto distal de los nervios periféricos.

Los TMVNP tienen varias características singulares. Una es su asociación a síndromes de tumores familiares relativamente

frecuentes, como la neurofibromatosis de tipo 1 (NF1), la neurofibromatosis de tipo 2 (NF2) y la schwannomatosis. Además, se cree que los TMVNP presentes en el contexto de una NF1 se originan por la transformación maligna de neurofibromas plexiformes benignos preexistentes. Aunque la transformación maligna de una lesión benigna preexistente es una causa frecuente de algunos carcinomas (p. ej., cáncer de colon), en los tumores de partes blandas este hecho es excepcional. Los tumores con diferenciación de músculo esquelético se exponen en el capítulo 26.

Schwannomas

Son tumores benignos con diferenciación en célula de Schwann que, a menudo, se originan directamente en los nervios periféricos. Los schwannomas forman parte de la NF2, e incluso los schwannomas esporádicos se asocian con frecuencia a mutaciones desactivadoras del gen *NF2* en el cromosoma 22. La pérdida de expresión del producto del gen *NF2,* la *merlina,* es un hallazgo constante en todos los schwannomas. En circunstancias normales, la merlina limita la expresión en la superficie celular de receptores de factores de crecimiento, como EFGR, mediante interacciones en las que participa la actina del citoesqueleto. En su ausencia, las células proliferan en exceso en respuesta a los factores de crecimiento.

MORFOLOGÍA

Los schwannomas son masas encapsuladas y circunscritas en contacto con el nervio asociado, pero sin invadirlo, una característica que facilita la extirpación quirúrgica. En el análisis macroscópico se observa que estos tumores forman masas firmes de color gris. En el análisis microscópico están formados por una mezcla de zonas densas y laxas denominadas áreas **Antoni A** y **B,** respectivamente (fig. 27-14*A*). Las áreas densas eosinófilas Antoni A contienen, con frecuencia, células fusiformes organizadas en fascículos celulares entrecruzados. Es frecuente la formación de empalizadas de los núcleos, y las «zonas sin núcleos» situadas entre las empalizadas se denominan **cuerpos de Verocay** (fig. 27-14*B*). En las áreas laxas hipocelulares **Antoni B,** las células fusiformes están separadas por una matriz extracelular mixoide prominente que puede estar asociada a la formación de microquistes. Las células de Schwann se caracterizan por la presencia de un núcleo alargado fusiforme con una forma ondulada o abombada. El microscopio electrónico muestra depósitos de membrana basal, que rodean fibras de colágeno y células individuales. Dado que el crecimiento del tumor desplaza el nervio de origen, las tinciones de plata o las tinciones inmunohistoquímicas para proteínas del neurofilamento demuestran que los axones están en gran parte excluidos del tumor, aunque pueden estar atrapados en la cápsula. La célula de Schwann de origen de estos tumores se identifica por su inmunorreactividad uniforme con S-100. En los schwannomas pueden encontrarse diversos cambios degenerativos, como polimorfismo nuclear, cambio xantomatoso, hialinización vascular, cambio quístico, necrosis y actividad mitótica. Algunos schwannomas grandes con actividad mitótica que no presentan áreas Antoni B pueden imitar a un sarcoma. Los schwannomas pueden recidivar localmente si la extirpación es incompleta, pero la transformación maligna es excepcional (a diferencia de los neurofibromas plexiformes, como se explica más adelante).

Características clínicas. La mayoría de los schwannomas producen síntomas por compresión local del nervio afectado o de las estructuras adyacentes (p. ej., tronco encefálico o médula espinal). En el interior de la bóveda craneal, la mayoría de los schwannomas se localizan en el ángulo pontocerebeloso, donde están unidos a la rama vestibular del octavo par craneal. Las personas afectadas presentan, con frecuencia, acúfenos e hipoacusia. Con frecuencia este tumor se denomina *neuroma acústico* –un término doblemente inapropiado, porque el tumor no se origina en la porción acústica del nervio ni es un neuroma–. En cualquier otro lugar de la duramadre afecta de manera preferente nervios sensitivos, como las ramas del nervio trigémino y las raíces posteriores. Cuando son extradurales, los schwannomas pueden aparecer asociados a troncos nerviosos grandes o como lesiones de partes blandas sin un nervio asociado identificable. La extirpación quirúrgica es curativa.

Neurofibromas

Los neurofibromas son tumores benignos de la vaina del nervio con una composición más heterogénea que los schwannomas. *Las células de Schwann neoplásicas se mezclan con células parecidas a las perineurales, fibroblastos, mastocitos y células fusiformes CD34+.* Los neurofibromas pueden ser esporádicos o asociados a NF1. Se distinguen varios tipos de neurofibromas según su patrón de crecimiento.

- Los *neurofibromas cutáneos superficiales* se presentan a menudo como nódulos pediculados que pueden ser únicos (esporádicos) o múltiples (asociados a NF1).
- Los *neurofibromas difusos* se presentan a menudo como una elevación cutánea grande en forma de placa y con frecuencia están asociados a NF1.
- Los *neurofibromas plexiformes* pueden localizarse en planos superficiales o profundos asociados a raíces nerviosas o a nervios grandes y siempre están asociados a NF1.

Patogenia. En los neurofibromas, solo las células de Schwann presentan una pérdida completa del producto del gen *NF1,* la neurofibromina, lo que indica que son células neoplásicas. Recordará del capítulo 7 que la neurofibromina es un supresor tumoral que inhibe la actividad RAS mediante estimulación de la actividad de una GTPasa (RAS es activa solo si se une al GTP). La insuficiencia haploide del gen NF1 en otras células asociadas puede contribuir también al crecimiento de tumores asociados a NF1. Por ejemplo, hay pruebas de que los mastocitos NF1 con insuficiencia haploide son hipersensibles al ligando KIT producido por las células de Schwann y como respuesta segregan factores que estimulan el crecimiento de la célula de Schwann. Esta forma de intercomunicación tumor/célula estromal puede modificarse con inhibidores del receptor tirosina cinasa KIT. Otros estudios indican que los neurofibromas plexiformes y los neurofibromas cutáneos tienen su origen en diferentes células precursoras derivadas de la cresta neural. Solo se transforman en TMVNP los neurofibromas plexiformes, con excepciones infrecuentes. La incidencia global de TMVNP en los pacientes con NF1 es del 5-10% aproximadamente, pero los pacientes con muchos neurofibromas plexiformes y deleciones amplias en el gen NF1 tienen más riesgo.

MORFOLOGÍA

Neurofibroma cutáneo localizado. Son lesiones nodulares pequeñas, bien delimitadas y encapsuladas en la dermis y en la grasa subcutánea. Su celularidad es relativamente escasa y contienen células de Schwann uniformes mezcladas con células estromales, como mastocitos, células perineurales y células fusiformes CD34+, y fibroblastos. A veces se observan anejos cutáneos atrapados en los

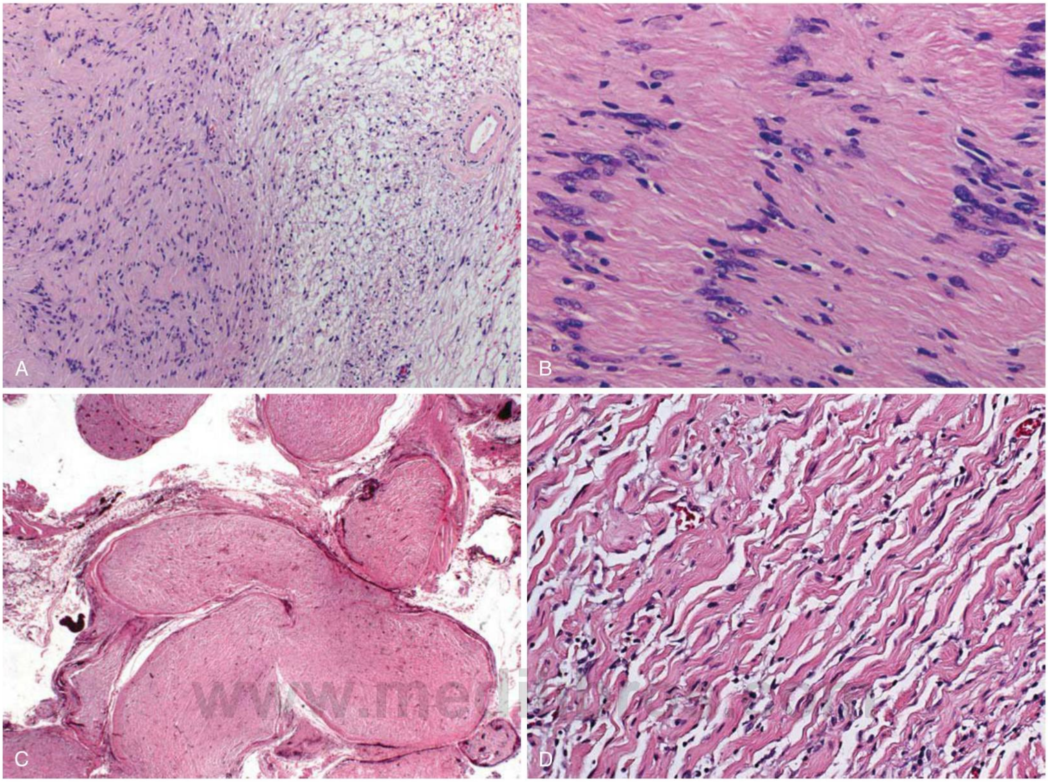


Figura 27-14 Schwannoma y neurofibroma plexiforme. **A** y **B.** Schwannoma. Como se observa en **A,** los schwannomas contienen, con frecuencia, áreas eosinófilas densas Antoni A *(izquierda)* y áreas pálidas Antoni B *(derecha),* así como vasos sanguíneos hialinizados *(derecha).* **B.** Área Antoni A con los núcleos de las células tumorales alineados en hileras de empalizada que dejan zonas sin núcleos y dan lugar a la formación de estructuras denominadas *cuerpos de Verocay.* **C** y **D.** Neurofibroma plexiforme. **C.** Varios fascículos nerviosos están expandidos por la infiltración de células tumorales. **D.** Con más aumento se ven células fusiformes regulares mezcladas con haces de colágeno ondulados que parecen peladuras de zanahoria.

bordes de la lesión. El estroma de estos tumores contiene colágeno laxo.

Neurofibroma difuso. Este tumor tiene características morfológicas parecidas a las de los neurofibromas cutáneos localizados, pero su patrón de crecimiento es claramente diferente. El tumor infiltra de manera difusa la dermis y el tejido conjuntivo subcutáneo, atrapando grasa y estructuras de los anejos cutáneos, y produciendo un aspecto parecido a una placa. Algunos de estos neurofibromas pueden alcanzar gran tamaño. Una característica asociada son los conglomerados locales de células parecidas a los corpúsculos de Meissner (denominados **seudocorpúsculos de Meissner** o **cuerpos seudotáctiles**).

Neurofibroma plexiforme. Estos tumores crecen en el interior de los fascículos nerviosos y los expanden (fig. 27-14*C*), comprimiendo los axones asociados. La capa perineural externa del nervio está conservada, dando un aspecto encapsulado a los nódulos individuales. El engrosamiento expandido y fibroso de varios fascículos nerviosos produce lo que en ocasiones se denomina un aspecto de «bolsa de gusanos». El tumor tiene una composición celular parecida a la de otros neurofibromas. La matriz extracelular varía de laxa y mixoide a más colagenosa y fibrosa. Con frecuencia se observa colágeno en los haces parecido a «zanahoria rallada» (fig. 27-14*D*).

Tumores malignos de la vaina del nervio periférico (TMVNP)

La mayoría de los TMVNP (85% aproximadamente) son tumores de grado alto, pero también hay variantes de grado bajo. Alrededor de la mitad afectan a pacientes con NF1 y se supone que están causados por la transformación maligna de un neurofibroma plexiforme. Algunos casos esporádicos aparecen *de novo*. La mayoría están asociados a nervios periféricos grandes en el tórax, el abdomen, la pelvis, el cuello o la cintura pélvica o escapular. Los TMVNP presentan anomalías cromosómicas complejas, como ganancias, pérdidas y reordenamientos cromosómicos. Hasta ahora se sabe poco sobre las alteraciones moleculares que provocan la transformación maligna de un neurofibroma a un TMVNP.

MORFOLOGÍA

Las lesiones son masas tumorales mal delimitadas que a menudo infiltran a lo largo del eje del nervio de origen e invaden las partes blandas cercanas. Puede observarse una amplia variedad de patrones histológicos. El patrón característico presenta células fusiformes

organizadas en fascículos. Con poco aumento, el tumor tiene a menudo un aspecto «marmóreo» debido a las variaciones en la celularidad. Son frecuentes las mitosis, la necrosis y la anaplasia nuclear. Un fenómeno interesante observado en los TMVNP se describe como «diferenciación divergente». Este término se refiere a la presencia de zonas focales que tienen otras líneas de diferenciación, como morfología glandular, cartilaginosa, ósea o rabdomioblástica. Si el tumor presenta morfología rabdomioblástica, se denomina **tumor Triton.** Puede ser difícil distinguir un TMVNP de un sarcoma indiferenciado debido a la naturaleza poco diferenciada del TMVNP. Algunos indicios útiles son el diagnóstico de NF1 en el paciente afectado y una relación anatómica claramente demostrada con un nervio o con un neurofibroma preexistente.

Neurofibromatosis de tipos 1 y 2

Neurofibromatosis de tipo 1

Es un trastorno autosómico dominante frecuente que afecta a 1 de cada 3.000 personas. Es una enfermedad sistémica asociada a manifestaciones no neoplásicas y a distintos tumores, como todo tipo de neurofibromas, tumores malignos de la vaina del nervio periférico, gliomas del nervio óptico, otros tumores gliales y lesiones hamartomatosas, y feocromocitomas. Otras características son retraso mental o convulsiones, defectos óseos, nódulos pigmentados en el iris *(nódulos de Lisch)* y máculas cutáneas hiperpigmentadas *(manchas café con leche)*. La enfermedad está causada por mutaciones de pérdida de función en el gen *NF1,* localizado en 17q11.2, que codifica la neurofibromina, un supresor tumoral. Las células neoplásicas en los tumores relacionados con NF1 carecen de neurofibromina por defectos bialélicos en el gen *NF1*. Como ya se ha explicado, la proteína NF-1 tiene actividad GTPasa que limita la función RAS. En ausencia de NF-1, RAS permanece en estado activo.

La enfermedad tiene una penetrancia alta, pero una expresividad variable. Algunos pacientes tienen solo características poco llamativas, mientras que en otros la enfermedad afecta solo algunas partes del cuerpo, una distribución que se atribuye a mosaicismo. Un grupo poco afortunado sufre una enfermedad grave. Las deleciones cromosómicas amplias que afectan a *NF1* y se extienden a genes adyacentes tienen tendencia a estar asociadas a fenotipos más graves.

Neurofibromatosis de tipo 2

Es un trastorno autosómico dominante que produce diversos tipos de tumores, con más frecuencia schwannoma bilateral del octavo par craneal y meningiomas múltiples. Estos pacientes presentan también gliomas, por lo general ependimomas en la médula espinal. Muchas personas con NF2 presentan también lesiones no neoplásicas, como invasión nodular de células de Schwann en la médula espinal (schwannosis), meningoangiomatosis (una proliferación de células meníngeas y de vasos sanguíneos que crecen en el encéfalo) y hamartosis glial (conglomerados nodulares microscópicos de células gliales ectópicas, con frecuencia en las capas superficiales y profundas de la corteza cerebral). Este trastorno es mucho menos frecuente que la NF1, con una frecuencia de 1 de cada 40.000-50.000 personas. Algunos otros síndromes familiares están asociados también a schwannomas múltiples, como la schwannomatosis y el complejo de Carney.

El gen *NF2* se localiza en el cromosoma 22q12 y también está mutado con frecuencia en los schwannomas y en los meningiomas esporádicos. El producto del gen *NF2*, la merlina, es una proteína citoesquelética que regula la señalización del receptor de membrana. Su función supresora tumoral puede estar relacionada con un papel en la inhibición por contacto del crecimiento celular. Existe cierta correlación entre el tipo de mutación y los síntomas clínicos, de manera que las mutaciones con desplazamiento del marco de lectura y las mutaciones interruptoras causan fenotipos más graves que las mutaciones de sentido erróneo.

CONCEPTOS CLAVE

Tumores de la vaina del nervio periférico

- Los tres tumores de la vaina del nervio periférico más frecuentes –schwannoma, neurofibroma y tumor maligno de la vaina del nervio periférico– probablemente tengan su origen en la estirpe celular de células de Schwann.
- Los schwannomas son tumores benignos encapsulados que pueden estar asociados a NF2.
- Los neurofibromas son tumores benignos de la vaina del nervio periférico asociados a NF1 que pueden clasificarse en tipos cutáneo localizado, difuso o plexiforme.
- Los tumores malignos de la vaina del nervio periférico pueden ser neoplasias esporádicas o tumores asociados a una NF1 fruto de la transformación maligna de un neurofibroma (plexiforme).

LECTURAS RECOMENDADAS

Neuropatías y otros trastornos no neoplásicos de los nervios periféricos

Dalakas MC: Advances in the diagnosis, pathogenesis and treatment of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Nat Rev Neurol* 7:507, 2011. *[Revisión sobre CIDP con un comentario sobre la patogenia inmunitaria.]*

Espinos C, Calpena E, Martinez-Rubio D, et al: Autosomal recessive Charcot-Marie-Tooth neuropathy. *Adv Exp Med Biol* 724:61, 2012. *[Revisión sobre la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth, que analiza la clasificación y la diversidad genética.]*

Grantz M, Huan MC: Unusual peripheral neuropathies. Part I: extrinsic causes. *Semin Neurol* 30:387, 2010. *[Revisión de las neuropatías extrínsecas adquiridas, incluidas las variantes tóxicas, infecciosas y metabólicas, desde una perspectiva clínica práctica.]*

Koike H, Tanaka F, Sobue G: Paraneoplastic neuropathy: wide-ranging clinicopathological manifestations. *Curr Opin Neurol* 24:504, 2011. *[Revisión de las neuropatías paraneoplásicas centrado en la presentación clínica y el manejo.]*

Manji H: Toxic neuropathy. *Curr Opin Neurol* 24:484, 2011. *[Revisión de los mecanismos de las neuropatías tóxicas y sus manifestaciones clínicas, centrado en las variantes inducidas por quimioterapia.]*

Robinson-Papp J, Simpson DM: Neuromuscular diseases associated with HIV-1 infection. *Muscle Nerve* 40:1043, 2009. *[Comentario sobre la neuropatía periférica y la miopatía que aparecen en los distintos estadios de la infección por VIH.]*

Vallat JM, Funalot B, Magy L: Nerve biopsy: requirements for diagnosis and clinical value. *Acta Neuropathol* 121:313, 2011. *[Revisión del abordaje por parte del patólogo de las biopsias de nervio periférico.]*

Distrofias musculares y otros trastornos del músculo

Broglio L, Tentorio M, Cotelli MS, et al: Limb-girdle muscular dystrophy-associated protein diseases. *Neurologist* 16:340, 2010. *[Revisión de la clasificación de la distrofia muscular de la cintura de las extremidades.]*

Dimachkie MM: Idiopathic inflammatory myopathies. *J Neuroimmunol* 231:32, 2011. *[Revisión de las miopatías inflamatorias, incluidas las características clínicas y la biopatología.]*

DiMauro S: Pathogenesis and treatment of mitochondrial myopathies: recent advances. *Acta Myol* 29:333, 2010. *[Revisión de las miopatías como manifestación de la enfermedad mitocondrial.]*

Hoffman EP, Bronson A, Levin AA, et al: Restoring dystrophin expression in duchenne muscular dystrophy muscle progress in exon skipping and stop codon read through. *Am J Pathol* 179:12, 2011. *[Comentario sobre las nuevas estrategias terapéuticas para los pacientes con distrofia muscular de Duchenne.]*

Kullmann DM: Neurological channelopathies. *Annu Rev Neurosci* 33:151, 2010. *[Revisión general de las canalopatías como causa de enfermedades neurológicas, incluidos síndromes miasténicos y miopatías.]*

Lemmers RJ, van der Vliet PJ, Klooster R, et al: A unifying genetic model for facioscapulohumeral muscular dystrophy. *Science* 329:1650, 2010. *[Estudio clave que sugiere un mecanismo genético complejo con dos golpes para FSHD.]*

Mendell JR, Boue DR, Martin PT: The congenital muscular dystrophies: recent advances and molecular insights. *Pediatr Dev Pathol* 9:427, 2006. *[Revisión de las distintas formas de distrofia muscular congénita y su clasificación.]*

Nagaraju K, Lundberg IE: Polymyositis and dermatomyositis: pathophysiology. *Rheum Dis Clin North Am* 37:159, 2011. *[Comentario sobre los mecanismos inmunitarios en la biopatología de la polimiositis y la dermatomiositis.]*

Richards M, Coppee F, Thomas N, et al: Facioscapulohumeral muscular dystrophy (FSHD): an enigma unravelled? *Hum Genet* 131:325, 2012. *[Revisión de los nuevos conocimientos sobre la compleja genética de la distrofia muscular fascioescapulohumeral.]*

Robinson AB, Reed AM: Clinical features, pathogenesis and treatment of juvenile and adult dermatomyositis. *Nat Rev Rheumatol* 7:664, 2011. *[Revisión que resalta las diferencias y similitudes entre los casos adultos y juveniles de dermatomiositis.]*

Sicot G, Gourdon G, Gomes-Pereira M: Myotonic dystrophy, when simple repeats reveal complex pathogenic entities: new findings and future challenges. *Hum Mol Genet* 20:R116, 2011. *[Revisión de la distrofia miotónica centrado en el modelo patogénico actual.]*

Tumores de los nervios periféricos

Carroll SL: Molecular mechanisms promoting the pathogenesis of Schwann cell neoplasms. *Acta Neuropathol* 132:321, 2012. *[Revisión de los cambios moleculares que condicionan la aparición de los tumores de vaina nerviosa, incluidos los que se asocian a síndromes familiares.]*

Rodriguez FJ, Folpe AL, Giannini C, et al: Pathology of peripheral nerve sheath tumors: diagnostic overview and update on selected diagnostic problems. *Acta Neuropathol* 123:295, 2012. *[Revisión de la clasificación patológica y las características de los tumores de vaina nerviosa periférica.]*

Véase *TARGETED THERAPY* (TRATAMIENTO DIRIGIDO), disponible *online* en **www.studentconsult.com**

CAPÍTULO 28

Sistema nervioso central

Matthew P. Frosch • Douglas C. Anthony • Umberto De Girolami

ÍNDICE DEL CAPÍTULO

La principal unidad funcional del sistema nervioso central (SNC) es la neurona. De todas las células corporales, la neurona tiene la capacidad única de recibir y transmitir información. Las neuronas de distintas localizaciones y tipos tienen propiedades diferenciadas, que incluyen su papel funcional, la distribución de sus conexiones, los neurotransmisores empleados, las necesidades metabólicas y los niveles de actividad eléctrica en un momento determinado. Un conjunto de neuronas, que no siempre están agrupadas en una región del encéfalo, pueden presentar una *vulnerabilidad selectiva* frente a diversas agresiones, porque comparten una o más características. Dado que las distintas regiones del encéfalo participan en funciones diferentes, el patrón de signos y síntomas clínicos que aparecen tras una lesión depende tanto de la región del encéfalo afectada como del proceso patológico. Las neuronas maduras no tienen capacidad de dividirse, de forma que la destrucción incluso de un pequeño número de neuronas esenciales para una función específica puede provocar una deficiencia neurológica en el individuo. En algunas regiones del encéfalo existen poblaciones progenitoras neurales, en las que se ha demostrado capacidad de respuesta frente a las agresiones mediante la generación de nuevas neuronas. Por este motivo, existe un interés mantenido por saber si la expansión de los progenitores endógenos o el aporte de células progenitoras de origen exógeno puede ser un abordaje terapéutico útil para la reparación tras una lesión o en los pacientes con enfermedades degenerativas.

Además de neuronas, en el SNC existen otras células, como *astrocitos* y *oligodendrocitos,* que en conjunto constituyen la *glía.* Los componentes del SNC se afectan por una serie de trastornos neurológicos únicos y también responden ante agresiones comunes (p. ej., isquemia, infecciones) de un modo distinto a los demás tejidos. Empezaremos nuestro comentario sobre las enfermedades del SNC revisando los patrones de lesiones de las distintas células y sus reacciones ante las distintas agresiones.

Patología celular del sistema nervioso central

Las neuronas y la glía del SNC sufren una serie de cambios funcionales y morfológicos cuando sufren una agresión. Comprender estos patrones puede aportar información sobre los mecanismos de la lesión celular y el tipo de enfermedad.

Reacciones de las neuronas frente a las agresiones

La lesión neuronal puede ser un proceso agudo, a menudo consecuencia de una falta de oxígeno o glucosa o de un traumatismo, o un proceso más lento, que a menudo se asocia a la acumulación de agregados anómalos de proteínas, como sucede en las enfermedades cerebrales degenerativas. Las neuronas necesitan un aporte continuo de oxígeno y glucosa para cubrir sus necesidades metabólicas. Estos satisfacen las exigencias fisiológicas y anatómicas básicas, entre las que se incluyen el mantenimiento de los gradientes de membrana clave para los potenciales de acción y el soporte de la extensa arborización dendrítica citoplásmica de las neuronas y los axones, que puede extenderse a gran distancia del cuerpo celular (hasta 1 m en adultos). Dado que la mayoría de las neuronas maduras perduran a lo largo de la vida, es preciso regular con cuidado el recambio y la calidad de las proteínas para asegurar la integridad celular. No resulta sorprendente que muchas enfermedades neurológicas se deban a los efectos nocivos de la acumulación de proteínas mal plegadas *(proteinopatías)* (v. comentario sobre el mal plegamiento de las proteínas y la respuesta frente a las proteínas no plegadas en el capítulo 2).

MORFOLOGÍA

El término **lesión neuronal aguda («neurona roja»)** alude a un espectro de cambios que acompañan a la hipoxia/isquemia aguda del SNC u otras agresiones agudas y que reflejan los cambios morfológicos más precoces de la muerte de las células neuronales (v. fig. 28-13*B*). Las «neuronas rojas» son evidentes unas 12-24 h después de un daño hipóxico-isquémico irreversible. Las características morfológicas incluyen una reducción del volumen del cuerpo celular, picnosis del núcleo, desaparición del nucléolo y pérdida de sustancia de Nissl, con eosinofilia intensa del citoplasma.

El término **lesión neuronal subaguda y crónica («degeneración»)** alude a la muerte neuronal que se produce como consecuencia de una enfermedad progresiva de cierta duración, como sucede en algunas enfermedades degenerativas de evolución lenta, como la esclerosis lateral amiotrófica o la enfermedad de Alzheimer. La característica histológica típica es la pérdida celular, que con frecuencia afecta de forma selectiva a grupos de neuronas relacionadas a nivel funcional, y gliosis reactiva. En estadios precoces resulta difícil detectar la pérdida celular y a menudo los cambios gliales reactivos asociados son el mejor indicador de la lesión neuronal. En muchas de estas enfermedades se observa evidencia de que la pérdida celular sucede por apoptosis.

La **reacción axónica** es un cambio observado en el cuerpo celular durante la regeneración del axón; se reconoce mejor en las células del asta anterior de la médula espinal cuando los axones motores se cortan o lesionan de forma grave. Se produce un aumento de la síntesis de proteínas, en relación con la aparición de gemaciones axónicas. Esta lesión se traduce en un aumento de tamaño y redondeo del cuerpo celular, desplazamiento del núcleo hacia la periferia, aumento de tamaño del nucléolo y dispersión de la sustancia de Nissl desde el centro a la periferia celular (cromatólisis central).

La lesión neuronal puede asociarse a una amplia gama de alteraciones subcelulares en los orgánulos y el citoesqueleto neuronal. Pueden aparecer **inclusiones neuronales** como manifestación del envejecimiento, momento en el que existen acumulaciones intracito-

plásmicas de lípidos complejos (lipofuscina), proteínas o hidratos de carbono. El depósito citoplásmico patológico de lípidos complejos y otras sustancias se describe también en los trastornos de base genética del metabolismo, en los que se acumulan sustratos o productos intermedios (v. capítulo 5). Las infecciones víricas pueden originar también inclusiones intranucleares anómalas, como se describen en las infecciones herpéticas (cuerpo de Cowdry), inclusiones citoplásmicas, como ocurre en la rabia (cuerpo de Negri), o inclusiones tanto nucleares como citoplásmicas, como en la infección por citomegalovirus.

Algunas enfermedades degenerativas del SNC se asocian a inclusiones en el citoplasma de las neuronas, como los ovillos neurofibrilares de la enfermedad de Alzheimer y los cuerpos de Lewy de la enfermedad de Parkinson; otros procesos causan una vacuolización anómala del pericarion y de las prolongaciones de las neuronas en el neurópilo (enfermedad de Creutzfeldt-Jakob).

Reacciones de los astrocitos frente a las agresiones

La *gliosis* es el indicador histopatológico más importante de las lesiones del SNC, independientemente de la etiología, y se caracteriza tanto por hipertrofia como por hiperplasia de los astrocitos. El nombre de los astrocitos se debe a su morfología estrellada. Estas células tienen prolongaciones citoplásmicas multipolares ramificadas, que se originan en el cuerpo celular y que contienen la proteína gliofibrilar ácida (GFAP), un filamento intermedio específico de cada tipo celular (fig. 28-1). Los astrocitos se comportan como tampones metabólicos y detoxificadores dentro del encéfalo. Además, a través de sus prolongaciones a modo de pies, que rodean a los capilares y se extienden hacia las zonas subpial y subependimaria, contribuyen también a la función de barrera y controlan el flujo de macromoléculas entre la sangre, el líquido cefalorraquídeo (LCR) y el encéfalo. En la gliosis, los núcleos de los astrocitos, que son típicamente redondeados a ovalados (10 μm de ancho) con una cromatina pálida y distribuida de forma regular, aumentan de tamaño y aparecen vesiculosos y desarrollan un prominente nucléolo. El citoplasma, previamente escaso, se expande alrededor de un núcleo algo excéntrico y adopta un tono rosa brillante; desde este citoplasma se extienden múltiples prolongaciones sólidas que emiten ramificaciones gruesas; estas células pasan a denominarse *astrocitos gemistocíticos*.

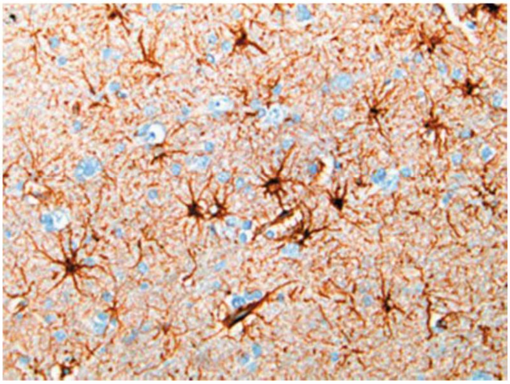


Figura 28-1 Astrocitos y sus prolongaciones. La tinción inmunohistoquímica frente a la proteína gliofibrilar ácida muestra el citoplasma perinuclear de los astrocitos y las prolongaciones bien desarrolladas *(pardas)*.

Las lesiones celulares agudas, como se describen en la hipoxia, la hipoglucemia y las lesiones tóxicas, se manifiestan con tumefacción celular, igual que sucede en otras células (v. capítulo 2). El *astrocito Alzheimer de tipo II* (que no guarda relación con la enfermedad de Alzheimer, aunque fue descrita por el mismo individuo) es una célula de la sustancia gris con un núcleo grande (doble a triple del tamaño normal), con cromatina central de coloración pálida, con una gotícula de glucógeno intranuclear y una prominente membrana nuclear y nucléolo. Este tipo de cambio se describe principalmente en los pacientes con una hiperamoniemia por una hepatopatía crónica, en la enfermedad de Wilson o en enfermedades metabólicas hereditarias que afectan al ciclo de la urea.

Otros tipos de lesiones celulares conducen a la aparición de cuerpos de inclusión citoplásmicos. Las *fibras de Rosenthal* son estructuras alargadas, gruesas e irregulares intensamente eosinófilas, que se localizan en las prolongaciones de los astrocitos y contienen dos proteínas del shock térmico (αβ-cristalina y hsp27), además de ubicuitina. Las fibras de Rosenthal se encuentran típicamente en las regiones con una gliosis crónica de larga evolución; también son características de un tipo de tumor glial, el astrocitoma pilocítico. En la *enfermedad de Alexander,* una leucodistrofia asociada a mutaciones en el gen que codifica la GFAP, se encuentran abundantes fibras de Rosenthal de localización periventricular, perivascular y subpial. Una lesión más frecuente son los *cuerpos amiláceos* o cuerpos de poliglucosano. Se trata de estructuras laminares concéntricas, redondeadas, ligeramente basófilas y positivas con el ácido peryódico de Schiff (PAS), que miden entre 5 y 50 μm de diámetro y se localizan en todos los lugares con prolongaciones terminales de los astrocitos, sobre todo en las regiones perivasculares y subpiales. Están constituidos principalmente por polímeros de glucosaminoglucanos y también por proteínas del shock térmico y ubicuitina. Su número aumenta con la edad y se cree que representan un cambio degenerativo de los astrocitos. Los *cuerpos de Lafora,* que se encuentran en el citoplasma de las neuronas (además de los hepatocitos, los miocitos y otras células) en la epilepsia mioclónica (mioclonía con cuerpos de Lafora asociada a epilepsia), tienen una estructura y composición bioquímica similar.

Reacciones de la microglía frente a las agresiones

Las **células de la microglía** son células fagocíticas derivadas del mesodermo, que actúan como macrófagos residentes en el SNC. Comparten muchos marcadores con los monocitos/macrófagos periféricos (p. ej., CR3 y CD68). Responden ante una agresión: 1) proliferando; 2) desarrollando núcleos elongados *(células en bastón);* 3) formando agregados alrededor de pequeños focos de necrosis tisular *(nódulos de la microglía),* o 4) congregándose alrededor de los cuerpos celulares de las neuronas que están muriendo *(neuronofagia).* Además de la microglía residente, en los focos inflamatorios pueden aparecer también macrófagos derivados de la sangre.

Reacciones de otras células gliales frente a las agresiones

Los oligodendrocitos son células que rodean con sus prolongaciones citoplásmicas a los axones y forman la mielina. Cada oligodendrocito forma la vaina de mielina de numerosos internodos en múltiples axones, a diferencia de la célula de Schwann, responsable de la mielinización en el nervio perifé-

rico y que tiene una correspondencia uno a uno entre la célula y los internodos. La lesión o la apoptosis de las células de la oligodendroglía es una característica de los trastornos desmielinizantes adquiridos y la leucodistrofia. Los núcleos de los oligodendrocitos pueden albergar inclusiones víricas en la leucoencefalopatía multifocal progresiva. Las *inclusiones citoplásmicas gliales,* constituidas principalmente por α-sinucleína, aparecen en los oligodendrocitos en la atrofia multisistémica (AMS).

Las *células ependimarias,* las células epiteliales cilíndricas ciliadas que revisten los ventrículos, no se asocian a patrones de reacción específicos. Cuando se produce una inflamación o dilatación importante del sistema ventricular, la pérdida del revestimiento ependimario se asocia a la proliferación de los astrocitos subependimarios, que dan lugar a pequeñas irregularidades en las superficies ventriculares *(granulaciones ependimarias).* Algunos agentes infecciosos, en particular el CMV, pueden producir una lesión extensa en el epéndimo, con inclusiones víricas en las células ependimarias. Sin embargo, ni los oligodendrocitos ni las células ependimarias median respuestas significativas en la mayor parte de los tipos de lesiones del SNC.

CONCEPTOS CLAVE

Patología celular del sistema nervioso central

- Cada componente celular del sistema nervioso muestra un grupo definido de respuestas frente a las agresiones.
- Las agresiones neuronales suelen producir la muerte celular, por apoptosis o necrosis. La pérdida de neuronas, que resulta difícil de detectar sin una cuantificación formal, puede contribuir a la disfunción.
- Los astrocitos muestran cambios morfológicos, entre los que se incluyen la hipertrofia del citoplasma, la acumulación de la proteína de los filamentos intermedios (GFAP) y la hiperplasia.
- La microglía, la población de línea monocítica residente en el SNC, prolifera y se acumula en respuesta a las agresiones.

Edema cerebral, hidrocefalia e hipertensión intracraneal y herniación

El cerebro y la médula espinal están rodeados y protegidos por el cráneo y el conducto raquídeo óseo. La presión dentro de la cavidad craneal puede aumentar en tres situaciones clínicas frecuentes: edema cerebral generalizado; aumento del volumen del LCR (hidrocefalia), y lesiones de tipo masa que se expanden focalmente. Según el grado y la rapidez con la que aumenta la presión y la naturaleza de la lesión subyacente, las consecuencias pueden ir desde una deficiencia neurológica sutil a la muerte.

Edema cerebral

El edema cerebral (que de forma más exacta es un edema parenquimatoso cerebral) es consecuencia del aumento de la salida de líquido desde los vasos o de las lesiones de distintas células dentro del SNC. Hay dos mecanismos principales por los que se forma edema en el cerebro.

- El *edema vasógeno* es un aumento del líquido extracelular, que se produce cuando se altera la integridad de la barrera hematoencefálica y aumenta la permeabilidad vascular, lo que permite que el líquido se desplace desde el compartimento vascular a los espacios intercelulares del cerebro. La escasez de linfáticos altera mucho la capacidad de reabsorción del exceso de líquido extracelular. El edema vasógeno puede ser localizado (p. ej., adyacente a focos de inflamación o tumores) o generalizado, como se observa tras una lesión isquémica.
- El *edema citotóxico* consiste en el aumento del líquido intracelular como consecuencia de la lesión de las membranas de las neuronas, las células de la glía o las células endoteliales, como podría suceder después de una lesión hipóxica/isquémica generalizada o después de un trastorno metabólico, que impide mantener el gradiente iónico normal en la membrana.

En la práctica, los trastornos asociados a edema generalizado suelen presentar elementos de edema tanto vasógeno como citotóxico. En el edema generalizado, las circunvoluciones se ven aplanadas, los surcos interpuestos están estrechados y las cavidades ventriculares se ven comprimidas. Al expandirse, el cerebro puede herniarse.

El *edema intersticial (edema hidrocefálico)* se localiza principalmente alrededor de los ventrículos laterales, cuando un aumento de la presión intravascular condiciona un flujo anómalo de líquido desde el LCR intraventricular a través del revestimiento ependimario hacia la sustancia blanca periventricular.

Hidrocefalia

La hidrocefalia se refiere a la acumulación de LCR excesivo dentro del sistema ventricular (fig. 28-2). El plexo coroideo del sistema ventricular produce el LCR, que circula normalmente por el sistema ventricular y entra en la cisterna magna en la base del tronco del encéfalo a través de los agujeros de Luschka y Magendie. El LCR subaracnoideo baña las convexidades superiores del cerebro y se absorbe en las granulaciones aracnoideas. La mayoría de los casos de hidrocefalia son consecuencia de una alteración en el flujo y la reabsorción del LCR; la producción excesiva es una causa poco frecuente que se encuentra en los tumores del plexo coroideo. El aumento del volumen de LCR dentro de los ventrículos los expande y puede incrementar la presión intracraneal.



Figura 28-2 Hidrocefalia. Dilatación de los ventrículos laterales en un corte frontal a través de la zona media del tálamo.

Si se desarrolla una hidrocefalia en la primera infancia, antes del cierre de las suturas craneales, se produce un incremento del tamaño de la cabeza, que se pone de manifiesto como un aumento del perímetro cefálico. Pasado este período, la hidrocefalia se asocia a expansión de los ventrículos y aumento de la presión intracraneal, pero sin modificar el perímetro craneal. Si existe una obstrucción del sistema ventricular y este no se comunica con el espacio subaracnoideo, como sucede, por ejemplo, en relación con una masa en el tercer ventrículo, se hablará de *hidrocefalia no comunicante u obstructiva.* En la *hidrocefalia comunicante,* el sistema ventricular está en comunicación con el espacio subaracnoideo y todo el sistema ventricular aparece aumentado de tamaño. El término *hidrocefalia* ex vacuo alude al aumento compensador del volumen ventricular secundario a una pérdida de parénquima cerebral.

Hipertensión intracraneal y herniación

La herniación es el desplazamiento del tejido cerebral por debajo de los pliegues durales rígidos (la hoz y la tienda) o a través de los agujeros del cráneo en relación con un aumento de la presión intracraneal. Al aumentar el volumen del encéfalo, el LCR se desplaza y la vasculatura se comprime, con el consiguiente aumento de la presión dentro de la cavidad craneal. Cuando el aumento supera los límites que permiten la compresión de las venas y el desplazamiento del LCR, el tejido se hernia entre los compartimentos, siguiendo los gradientes de presión. La herniación se suele asociar sobre todo a un efecto de masa que puede ser difuso (edema cerebral generalizado) o focal (tumores, abscesos o hemorragias). El aumento de la presión intracraneal puede reducir también la perfusión del cerebro, lo que agrava todavía más el edema cerebral. Si la expansión es lo bastante grave, pueden aparecer herniaciones en múltiples localizaciones anatómicas (fig. 28-3).

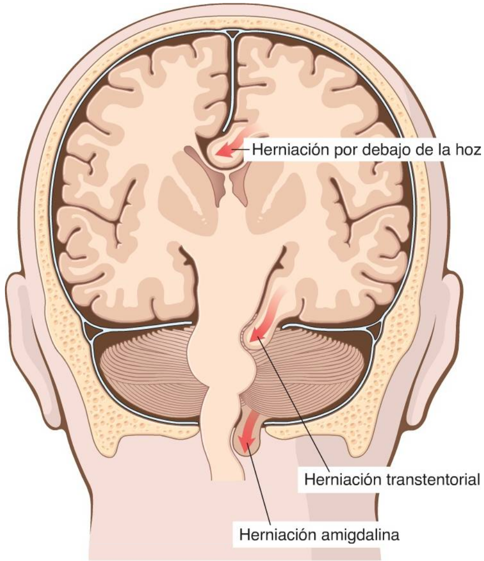


Figura 28-3 Principales síndromes con herniación del cerebro: por debajo de la hoz, transtentorial y amigdalina.

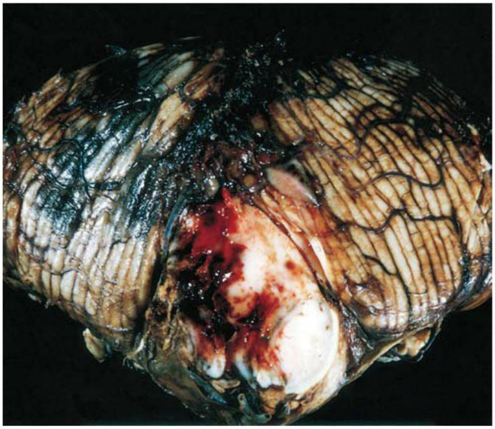


Figura 28-4 Hemorragia de Duret que afecta al tronco del encéfalo en la unión entre la protuberancia y el mesencéfalo.

- La *herniación por debajo de la hoz (cíngulo)* se produce cuando la expansión unilateral o asimétrica de un hemisferio cerebral desplaza a la circunvolución del cíngulo bajo el borde de la hoz. Se puede asociar a la compresión de la arteria cerebral anterior y sus ramas.
- La *herniación transtentorial (unciforme, temporal mesial)* se produce cuando la cara medial del lóbulo temporal se comprime frente al borde libre de la tienda. Al aumentar el desplazamiento del lóbulo temporal, se compromete el par craneal III, provocando dilatación pupilar y alteración de los movimientos oculares en el lado de la lesión. También se puede comprimir la arteria cerebral posterior, provocando una lesión isquémica del tejido irrigado por ese vaso, incluida la corteza visual primaria. Si la extensión de la herniación es suficientemente amplia, se puede comprimir el pedículo cerebral contralateral, lo que genera una hemiparesia homolateral al lado de la herniación; la comprensión del pedículo en este contexto se conoce como *muesca de Kernohan.* La progresión de la herniación transtentorial se acompaña a menudo de lesiones hemorrágicas secundarias en el mesencéfalo y la protuberancia, que se denominan *hemorragias de Duret* (fig. 28-4). Esas lesiones lineales o flamígeras se producen normalmente en la línea media y regiones paramedianas, y parecen ser consecuencia de la distorsión o desgarro de las venas y arterias penetrantes que irrigan la parte superior del tronco del encéfalo.
- La *herniación de las amígdalas* se refiere al desplazamiento de las amígdalas cerebelosas a través del agujero magno. Este patrón de herniación es potencialmente mortal, ya que provoca la compresión del tronco del encéfalo y compromete los centros vitales respiratorios y cardíacos en el bulbo raquídeo.

CONCEPTOS CLAVE

Edema cerebral, hidrocefalia e hipertensión intracraneal y herniación

- El edema cerebral es la acumulación excesiva de líquido dentro del parénquima cerebral. La hidrocefalia corresponde a un incremento del volumen del LCR en todo o en parte del sistema ventricular.

- El aumento del volumen del contenido intracraneal (como consecuencia del aumento de volumen del LCR, edema, hemorragia o tumor) incrementa la presión dentro de la capacidad fija del cráneo.
- El aumento de la presión pueden reducir la perfusión (con la consiguiente isquemia) y desplazar el tejido a través de las particiones de la dura dentro del cráneo o a través de sus aperturas (herniaciones).

Malformaciones congénitas y trastornos del desarrollo

Aunque se desconocen la patogenia y la etiología de muchas malformaciones del SNC, parece que influyen tanto factores genéticos como ambientales. Los métodos genéticos más frecuentes, que incluyen la secuenciación de todo el exoma y el genoma, han empezado a revelar una serie de alteraciones que podrían ser la causa de muchas de estas malformaciones. La relación causal entre las alteraciones genéticas y la patogenia de las malformaciones es objeto de investigación activa. Además de los factores genéticos, muchos compuestos tóxicos y agentes infecciosos tienen también efectos teratógenos y pueden provocar malformaciones cerebrales.

Defectos del tubo neural

El fracaso en el cierre de una parte del tubo neural o la reapertura de una región del mismo tras su cierre con éxito puede producir malformaciones, que pueden afectar al tejido neural, las meninges y el hueso o los tejidos blandos suprayacentes en combinaciones variables. En conjunto, los defectos del tubo neural representan la malformación del SNC más frecuente y suelen afectar a la médula espinal.

- El *disrafia vertebral* o *espina bífida* puede variar desde defectos óseos asintomáticos (espina bífida oculta) a una malformación grave que consiste en un segmento desorganizado plano de médula espinal asociado a una evaginación meníngea que lo recubre.
- El *mielomeningocele* (o meningomielocele) es una extensión de tejido del SNC que aparece a través de un defecto de la columna vertebral; el término *meningocele* se emplea exclusivamente cuando se produce la extrusión de las meninges. Los mielomeningoceles son más frecuentes en la región lumbosacra. Los pacientes presentan defectos motores y sensitivos de los miembros inferiores, así como problemas con el control intestinal y vesical. Estas alteraciones a menudo se complican por sobreinfecciones, que se extienden hasta la médula desde la piel fina que recubre la lesión.
- El *encefalocele* es un divertículo de tejido del SNC malformado, que se extiende a través de un defecto en el cráneo. Suele localizarse en la fosa posterior, aunque se pueden herniar extensiones similares de cerebro a través de la lámina cribosa en la fosa anterior (en ocasiones se llama de forma errónea a este proceso «glioma nasal»).

La frecuencia de los defectos del tubo neural varía mucho entre los distintos grupos étnicos. Las pruebas a favor de una base genética incluyen una elevada tasa de concordancia entre los gemelos monocigóticos. El riesgo global de reaparición en gestaciones sucesivas es del 4 al 5%. La deficiencia de folatos durante las primeras semanas de la gestación es un factor de riesgo bien reconocido; las diferencias en la frecuencia de defectos del tubo neural entre las poblaciones se pueden explicar, en parte, por polimorfismos en las enzimas implicadas en el metabolismo del ácido fólico. Los suplementos de folatos pueden reducir el riesgo de defectos del tubo neural, pero, como el cierre de esta estructura suele ser completo hacia el día 28 del desarrollo embrionario (antes de que se confirmen la mayoría de los embarazos), se debe administrar a las mujeres durante toda la edad fértil para conseguir su eficacia completa. No se sabe con exactitud cómo la deficiencia de folatos aumenta el riesgo; se sospecha que pueden existir alteraciones en el momento de la síntesis del ADN y efectos sobre la metilación del ADN (un importante modo epigenético de regulación génica).

La *anencefalia* es una malformación del extremo anterior del tubo neural que provoca la ausencia de la mayor parte del cerebro y el cráneo. El desarrollo del prosencéfalo se detiene aproximadamente a los 28 días de gestación, y lo único que persiste es el *área cerebrovasculosa,* un resto aplanado de tejido cerebral desorganizado con epéndimo, plexo coroideo y células meningoteliales mezclados. Las estructuras de la fosa posterior pueden estar conservadas, según la extensión del defecto craneal; como cabía suponer, faltan las vías descendentes asociadas a las estructuras alteradas.

Malformaciones del prosencéfalo

La alteración de la generación y la migración de las neuronas durante el desarrollo provocan malformaciones en el prosencéfalo, que pueden ser focales o afectar a estructuras completas. La reserva de células precursoras proliferativas en el cerebro en desarrollo se encuentra adyacente al sistema ventricular. En general, el número de neuronas viene condicionado por la fracción de células proliferativas que sufren transición a células migratorias en cada ciclo celular. En las fases iniciales, la mayoría de las divisiones celulares dan origen a dos células progenitoras más, mientras que, al progresar el desarrollo, las divisiones asimétricas son más frecuentes y dan origen a una célula progenitora y a otra que se dirige hacia la corteza en desarrollo. Si un exceso de células abandona demasiado pronto la reserva de células proliferativas, se reducirá la generación global de neuronas. Si durante los primeros ciclos de división pocas células la abandonan, la expansión geométrica de la población proliferativa se asociará a una sobreproducción de neuronas. La migración de las neuronas desde la zona de la matriz germinal a la corteza cerebral se produce por dos vías: migración radial de las células progenitoras neuronales destinadas a convertirse en neuronas excitadoras y migración tangencial para las que se van a convertir en interneuronas inhibidoras. Las señales que controlan la migración radial se comprenden mejor que las responsables de la migración tangencial. En la migración radial, una proteína secretada (reelina) transmite señales a los neuroblastos en migración a través de un receptor de la superficie; la capacidad de estas células para responder de forma adecuada depende de las proteínas del citoesqueleto, que propulsan a los neuroblastos migratorios.

Se han definido una serie de patrones de malformación, que inicialmente se basan en la región del cerebro afectada y en el tipo de cambios presentes. Los avances genéticos han permitido descubrir que muchos de estos patrones pueden deberse a mutaciones en los diversos genes necesarios para el desarrollo cerebral adecuado. Los cambios pueden apreciarse ya en la superficie del cerebro, en la que aparecen circunvoluciones en cantidad excesiva o insuficiente, en la organización del cerebro

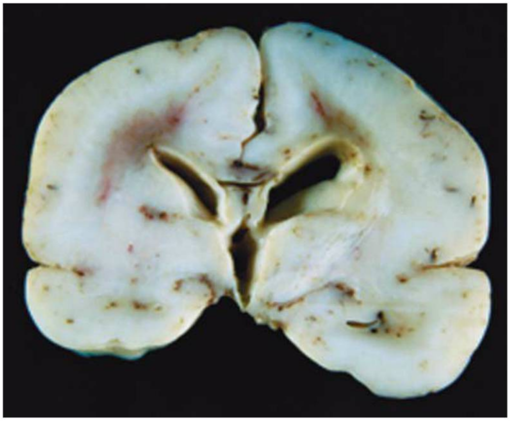


Figura 28-5 Lisencefalia. Esta malformación se caracteriza por la ausencia de circunvoluciones corticales, como se observa en este cerebro de un lactante a término.

en lóbulos normales, en la estructura de la corteza cerebral o en la distribución de las neuronas dentro del cerebro.

- El volumen del cerebro puede ser anómalamente grande *(megaloencefalia)* o pequeño *(microencefalia)*. La microencefalia, la más frecuente de las dos con diferencia, se asocia normalmente a una cabeza pequeña. Puede asociarse a una serie de trastornos, como alteraciones cromosómicas, síndrome alcohólico fetal e infección por el virus de la inmunodeficiencia humana de tipo 1 (VIH-1) adquirida intraútero. Se postula que la característica unificadora es una reducción en el número de neuronas que alcanzan la neocorteza, lo que se traduce en una simplificación de los pliegues de las circunvoluciones, un modelo respaldado por los resultados obtenidos en modelos experimentales murinos.
- La *lisencefalia* es una malformación caracterizada por una reducción en el número de circunvoluciones, que en casos extremos pueden faltar por completo *(agiria)* (fig. 28-5). Se observan dos patrones generales, uno con una superficie lisa (tipo 1) y otro con una superficie rugosa o empedrada (tipo 2). En general, las formas de tipo 1 se asocian a mutaciones que alteran la transmisión de señales para la migración y las proteínas «motoras» del citoesqueleto, responsables de dirigir la migración de los neuroblastos. Por el contrario, la lisencefalia de tipo 2 se asocia, sobre todo, a alteraciones genéticas que modifican la «señal de parada» para la migración. Esta señal depende de un conjunto de proteínas glucosiladas de forma específica y las mutaciones en las enzimas que unen azúcares a las proteínas son las causas más habituales de este tipo de lisencefalia.
- La *polimicrogiria* se caracteriza por el aumento del número de circunvoluciones formadas irregularmente y pequeñas. La sustancia gris está constituida por cuatro capas (o menos) con atrapamiento del tejido aparentemente meníngeo en los puntos de fusión que se deberían corresponder normalmente con la superficie cortical. La polimicrogiria puede inducirse por una lesión tisular localizada al final de la migración neuronal, aunque también se describen formas genéticas, típicamente bilaterales y simétricas.
- Las *heterotopias neuronales* son un grupo de trastornos de la migración que se suelen asociar a epilepsia. Se definen por la existencia de colecciones de neuronas en localizaciones inadecuadas siguiendo la vía de migración. Como cabría suponer, una localización en la que se pueden encontrar heterotopias es a lo largo de la superficie ventricular –como si las células no hubieran conseguido abandonar su lugar de origen–. Las heterotopias periventriculares pueden ser provocadas por mutaciones en el gen que codifica la filamina A, una proteína transportadora de actina responsable del ensamblaje de las complejas redes de filamentos. Este gen se localiza en el cromosoma X y el alelo mutante resulta mortal en los hombres; en las mujeres, el proceso de inactivación del cromosoma X separa a las neuronas en aquellas con un alelo normal (en la localización correcta) y aquellas con un alelo mutante (en la heterotopia). Otra proteína asociada a los microtúbulos, la cortina doble (DCX), también se codifica en un gen del cromosoma X, y las mutaciones en dicho gen provocan lisencefalia en niños del sexo masculino y heterotopias en banda subcorticales en las mujeres. Estas heterotopias pueden ser nódulos definidos de neuronas en el seno de la sustancia blanca subcortical o ribetes completos, que recuerdan a la corteza suprayacente.
- La *holoprosencefalia* es un espectro de malformaciones caracterizadas por una separación incompleta de los hemisferios cerebrales a través de la línea media. Las formas graves se pueden asociar a defectos en la línea media facial, como ciclopía, mientras que las formas leves *(arrinencefalia)* pueden consistir solo en la ausencia de los bulbos olfatorios y estructuras relacionadas. Actualmente, las formas graves se pueden diagnosticar intrauterinamente mediante ecografía. La holoprosencefalia se asocia a una trisomía del cromosoma 13 y también a otros síndromes genéticos. Las mutaciones en los genes que codifican los componentes de la vía de transmisión de señales Sonic Hedgehog pueden asociarse a una holoprosencefalia.
- La *agenesia del cuerpo calloso,* una malformación relativamente frecuente, es la ausencia de los haces de sustancia blanca que transportan las proyecciones corticales de un hemisferio al otro (fig. 28-6). Los estudios radiológicos muestran unos ventrículos laterales mal formados (deformidad en «alas de murciélago»); en los cortes coronales completos del cerebro se pueden identificar haces de sus-

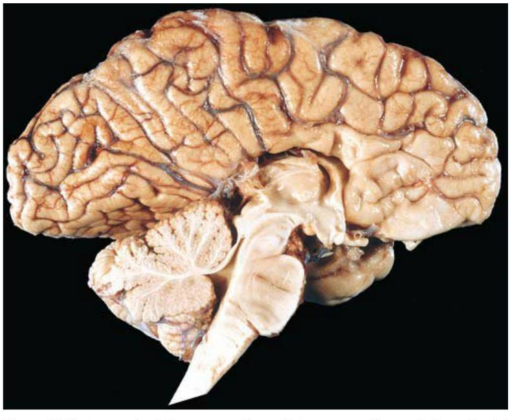


Figura 28-6 Agenesia del cuerpo calloso. Esta proyección sagital media del hemisferio izquierdo muestra ausencia del cuerpo calloso y de la circunvolución del cíngulo por encima del tercer ventrículo.

tancia blanca orientados en sentido anteroposterior. La agenesia del cuerpo calloso se suele asociar a retraso mental, aunque puede afectar a individuos normales desde la perspectiva clínica. Puede aparecer aislada o en asociación con una amplia gama de manifestaciones distintas.

Anomalías de la fosa posterior

Existen una serie definida de malformaciones que afectan principalmente al tronco del encéfalo y el cerebelo, que con frecuencia muestran importantes cambios de tamaño y forma. Estas alteraciones pueden acompañarse de cambios morfológicos en otras regiones del cerebro.

- En la *malformación de Arnold-Chiari* (malformación de Chiari de tipo II) se combina una fosa posterior pequeña con un cerebelo deforme en la línea media y la extensión hacia abajo del vermis a través del agujero magno (fig. 28-7) y, casi de forma constante, hidrocefalia y un mielomeningocele lumbar. Otros cambios que pueden aparecer asociados son el desplazamiento caudal del bulbo raquídeo, la malformación del techo, la estenosis del acueducto, las heterotopias cerebrales y la hidromielia (v. más adelante).
- La *malformación de Chiari de tipo I* es un trastorno mucho más leve, que cursa con amígdalas cerebelosas de inserción baja que se extienden hacia el conducto raquídeo. Esta malformación puede ser asintomática o provocar síntomas por una obstrucción parcial del flujo de LCR y a la compresión del bulbo raquídeo. Los síntomas pueden mejorar con cirugía.
- La *malformación de Dandy-Walker* se caracteriza por el aumento de tamaño de la fosa posterior. El vermis cerebeloso falta por completo o solo aparece una variante rudimentaria de la zona anterior. En lugar del cerebelo existe un gran quiste de línea media, revestido por epéndimo y contiguo con las leptomeninges en su superficie externa. Este quiste se corresponde con el cuarto ventrículo expandido y sin techo en ausencia de un vermis normal. En la malformación de Dandy-Walker es frecuente encontrar displasias en los núcleos del tronco del encéfalo.

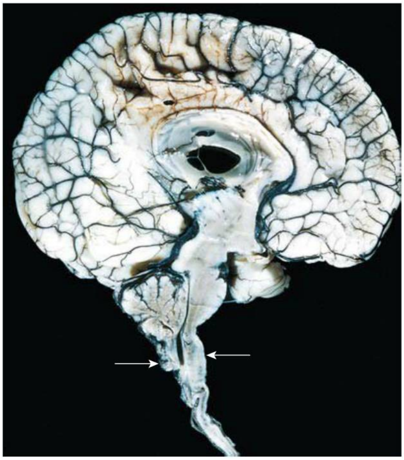


Figura 28-7 Malformación de Arnold-Chiari. Corte mediosagital que muestra el contenido de una fosa posterior pequeña, con desplazamiento en sentido caudal del vermis cerebeloso y deformidad del bulbo (las *flechas* indican el nivel aproximado del agujero raquídeo).

- El *síndrome de Joubert* y los trastornos relacionados se caracterizan por una hipoplasia del vermis cerebeloso con aparente elongación de los pedículos cerebelosos superiores y alteraciones en la forma del tronco del encéfalo; estos cambios, en conjunto, dan origen al «signo del molar» en las pruebas de imagen. Se ha demostrado que este tipo de malformaciones se debe a mutaciones distintas, que afectan a los genes que codifican los componentes del cilio primario (inmóvil).

Siringomielia e hidromielia

Existen una serie de trastornos caracterizados por la expansión del conducto central revestido por epéndimo de la médula *(hidromielia)* o desarrollo de cavidades a modo de hendidura llenas de líquido en la porción interior de la médula *(siringomielia, siringoma)*, que pueden extenderse hasta el tronco del encéfalo *(siringobulbia)*.

La siringomielia puede asociarse a las malformaciones de Chiari, pero también puede aparecer en relación con tumores intramedulares o tras una lesión traumática. En general, el aspecto histológico es parecido en todos estos trastornos y se caracteriza por la destrucción de la sustancia blanca y gris adyacente, rodeada por una densa trama de gliosis reactiva. La enfermedad suele manifestarse en la segunda o tercera décadas de la vida. Los síntomas y signos característicos de un siringoma incluyen la pérdida aislada de la sensación dolorosa y térmica en las extremidades superiores, dada la afectación precoz de las fibras comisurales que se entrecruzan en la parte anterior de la médula espinal.

CONCEPTOS CLAVE

Malformaciones y trastornos del desarrollo

- Las malformaciones del cerebro pueden producirse por mutaciones monogénicas, alteraciones genéticas a mayor escala o factores exógenos.
- En general, cuanto antes aparezca la malformación, más grave será el fenotipo morfológico y funcional.
- Los defectos del tubo neural se asocian a un fallo en el cierre o una reapertura inadecuada del tubo neural en desarrollo; estos cuadros pueden ir desde hallazgos incidentales a cuadros graves.
- El desarrollo cortical depende de una correcta orquestación de la proliferación de las células progenitoras en la matriz germinal y de la migración de las células progenitoras en sentido ascendente hacia la corteza en desarrollo. La alteración de estos procesos puede modificar el tamaño, la forma y la organización del cerebro.
- Las malformaciones que afectan a la fosa posterior son típicamente distintas de las que afectan a los hemisferios cerebrales.

Lesiones cerebrales perinatales

Las lesiones cerebrales que se producen en el período perinatal son una causa importante de discapacidad neurológica en la infancia. Las lesiones que se producen en etapas iniciales de la gestación pueden destruir el tejido cerebral sin provocar los cambios reactivos que aparecen en el cerebro adulto, lo que en ocasiones hace difícil su distinción de las malformaciones.

El término *parálisis cerebral* se aplica a los defectos motores neurológicos no progresivos que se caracterizan por combinaciones de espasticidad, distonía, ataxia/atetosis y paresias, atribuibles a una lesión que se produce durante los períodos prenatal y perinatal. Los signos y síntomas pueden

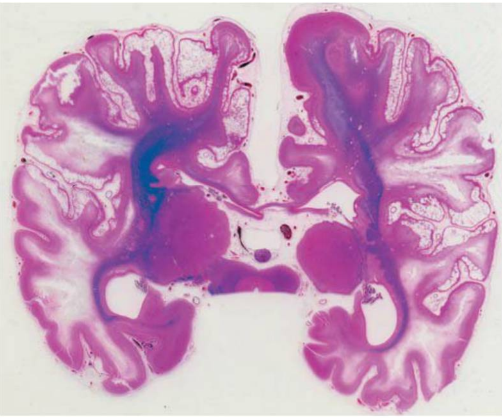


Figura 28-8 Leucoencefalopatía multiquística. Se observan numerosos espacios quísticos que representan las secuelas de una lesión isquémica generalizada.

no ser evidentes al nacimiento y solo se manifiestan más tarde, al progresar el desarrollo. Los estudios *post mortem* de los niños con una parálisis cerebral han demostrado una amplia gama de alteraciones neuropatológicas, incluidas lesiones destructivas que se deben a una serie de acontecimientos antiguos que podrían haber provocado una hemorragia y un infarto.

En los lactantes prematuros se aprecia un aumento de riesgo de *hemorragia intraparenquimatosa* dentro de la matriz germinal, que, con frecuencia, se localiza cerca de la unión entre el tálamo en desarrollo y el núcleo caudado. Las hemorragias pueden permanecer localizadas o se pueden extender hacia el sistema ventricular, y desde allí al espacio subaracnoideo, causando hidrocefalia en ocasiones.

Pueden producirse infartos en la sustancia blanca periventricular supratentorial *(leucomalacia periventricular),* especialmente en los lactantes prematuros. Estos infartos adoptan la forma de unas placas calcáreas amarillas, que se corresponden con regiones delimitadas de necrosis y calcificación de la sustancia blanca. Cuando la sustancia gris y la sustancia blanca se afectan por una lesión isquémica extensa, se pueden desarrollar lesiones quísticas destructivas grandes en todos los hemisferios, una afección que se denomina *encefalopatía multiquística* (fig. 28-8).

En las lesiones isquémicas perinatales de la corteza cerebral, la parte profunda de las circunvoluciones soporta la principal carga lesional, y esto se traduce en unas circunvoluciones adelgazadas y gliòticas *(ulegiria).* Los ganglios basales y el tálamo pueden sufrir lesiones isquémicas con una pérdida parcheada de neuronas y gliosis reactiva. Posteriormente, la mielinización aberrante e irregular produce un aspecto marmóreo de los núcleos profundos *(estado marmóreo).* Dado que las lesiones se localizan en el caudado, el putamen y el tálamo, los trastornos del movimiento, como la coreoatetosis, son una secuela clínica frecuente.

Traumatismos

La localización anatómica de la lesión y la capacidad limitada del cerebro para la reparación funcional condicionan las consecuencias de los traumatismos del SNC. Una lesión de varios centímetros cúbicos de parénquima cerebral puede ser clínicamente silente (si afecta al lóbulo frontal), gravemente incapacitante (en la médula espinal) o mortal (si afecta al tronco del encéfalo).

Las fuerzas físicas asociadas a los traumatismos craneales pueden provocar una *fractura de cráneo*, una *lesión parenquimatosa* y *daño vascular;* estas tres lesiones pueden coexistir. La magnitud y la distribución de las lesiones cerebrales traumáticas dependen de la forma del objeto que cause el traumatismo, de la fuerza del impacto y de si la cabeza estaba en movimiento en el momento de la lesión. Un golpe en la cabeza puede ser *penetrante* o *cerrado* y causar una *lesión abierta* o *cerrada.*

Fracturas craneales

Una fractura en la cual el hueso se desplaza dentro de la cavidad craneal en una distancia superior al grosor del hueso se llama *fractura de cráneo desplazada.* El grosor de los huesos craneales es variable, y esto condiciona importantes diferencias en la resistencia a la fractura. Además, la incidencia relativa de las fracturas entre los distintos huesos craneales se relaciona con el patrón de las caídas. Cuando un individuo se cae estando despierto, como sucede, por ejemplo, al caerse de una escalera, el impacto se suele localizar en la parte occipital del cráneo; por el contrario, en una caída que ocurre tras una pérdida de conciencia, como sucede en los episodios sincopales, el impacto es, con mayor frecuencia, frontal. Los síntomas referidos a los pares craneales inferiores o la región cervicobulbar y la presencia de hematomas orbitarios o mastoideos alejados del lugar del impacto plantean la sospecha de una posible fractura de la base del cráneo, que típicamente aparece tras un impacto sobre el occipucio o la parte lateral de la cabeza. Una consecuencia puede ser la fuga de LCR por la nariz o el oído y las infecciones (meningitis). La energía cinética que provoca una fractura se disipa en una sutura fusionada; las fracturas que atraviesan las suturas se llaman *diastásicas.* Cuando existen múltiples puntos de impacto o se dan golpes repetidos en la cabeza, las líneas de fractura de las posteriores lesiones no atraviesan las líneas de fractura de las lesiones previas.

Lesiones parenquimatosas

Conmoción

La conmoción es un síndrome clínico que cursa con alteración de la conciencia secundaria a un traumatismo craneal, que típicamente se debe a un cambio en el momento de la cabeza (la cabeza en movimiento queda detenida de forma súbita por un impacto contra una superficie rígida). El cuadro neurológico típico incluye una disfunción neurológica transitoria de aparición instantánea, una parada respiratoria temporal y la pérdida de reflejos. Aunque la recuperación neurológica es completa, a menudo persiste una amnesia del episodio. Se ignora la patogenia de esta alteración súbita de la función neurológica, pero, posiblemente, se debe a una desregulación del sistema activador reticular del tronco del encéfalo. Se conocen bien los síndromes neuropsiquiátricos tras una conmoción, que se asocian típicamente a lesiones repetitivas, y cada vez se dispone de más evidencias de que pueden aparecer trastornos cognitivos significativos, además de una serie de hallazgos patológicos definidos, en un proceso llamado encefalopatía traumática crónica (se describe más adelante).

Lesión parenquimatosa directa

Las *contusiones* y las *laceraciones* son lesiones cerebrales causadas por la transmisión de energía cinética al cerebro. Una contusión es análoga al bien conocido hematoma asociado a los trauma-

tismos cerrados, mientras que la laceración es una lesión producida por la penetración de un objeto y el consiguiente desgarro del tejido. Igual que sucede en cualquier otro órgano, un golpe sobre la superficie del cerebro, transmitido a través del cráneo, condiciona un desplazamiento rápido del tejido, con rotura de los canales vasculares y la hemorragia consecuente, una lesión tisular y edema (fig. 28-9). La hemorragia producida por estas lesiones puede extenderse al espacio subaracnoideo. Las crestas de las circunvoluciones son las más susceptibles, dado que la fuerza directa se ejerce a ese mismo nivel. Las localizaciones más frecuentes de las contusiones se corresponden con las zonas de impacto directo más habituales y con las regiones del cerebro, que se sitúa cerca de la superficie interna del cráneo irregular y rugosa, como los lóbulos frontales a lo largo de los rebordes orbitarios y los lóbulos temporales. Las contusiones son menos frecuentes a nivel de los lóbulos occipitales, el tronco del encéfalo y el cerebelo, salvo que estas áreas estén adyacentes a una fractura craneal *(contusiones secundarias a fracturas)*.

Una persona que sufre un golpe en la cabeza puede desarrollar una contusión en el lugar del impacto (lesión por el *golpe*) o en el lado opuesto al del impacto, en el otro lado del cerebro (lesión por *contragolpe*). Dado que su aspecto macroscópico y microscópico es indistinguible, la diferencia entre estos dos tipos de lesiones se basa en la identificación del punto de impacto. En general, si en el momento del traumatismo la cabeza estaba inmóvil, solo se producirá una lesión por el golpe, mientras que, si estaba en movimiento, aparecerá una lesión por el golpe y otra por el contragolpe. Aunque se cree que la lesión por el golpe se debe al contacto entre el cerebro y el cráneo en la zona del impacto, se piensa que la lesión por el contragolpe se desarrolla cuando el cerebro golpea contra la superficie interna contraria del cráneo tras una desaceleración súbita.

Los impactos súbitos que producen una hiperextensión violenta posterior o lateral del cuello (como ocurre cuando un peatón sufre un atropello de espaldas al vehículo) pueden asociarse a un arrancamiento de la protuberancia respecto del bulbo o de este respecto de la médula espinal, causas ambos de muerte instantánea.

MORFOLOGÍA

Al corte, las contusiones son lesiones con forma de cuña cuya base más ancha se encuentra más cerca del punto del impacto (v. fig. 28-9*B*). El aspecto de las contusiones es parecido sea cual sea el origen del traumatismo. En estadios precoces se observa edema y hemorragia, que con frecuencia es pericapilar. Pocas horas después, la extravasación de sangre se extiende por todo el tejido afectado, cubriendo toda la corteza cerebral y llegando hasta la sustancia blanca y los espacios subaracnoideos. La evidencia morfológica de la lesión en el cuerpo neuronal (picnosis nuclear, citoplasma eosinófilo y desintegración celular) tarda aproximadamente 24 h en aparecer, aunque las deficiencias funcionales pueden aparecer antes. Se encuentra tumefacción axónica en la vecindad de las neuronas lesionadas o a mucha distancia de las mismas. La respuesta inflamatoria al tejido lesionado sigue su curso habitual, precediendo la llegada de los neutrófilos a la aparición de los macrófagos. Las lesiones traumáticas antiguas en la superficie del cerebro tienen un aspecto macroscópico característico; se trata de parches amarillos o marrones, deprimidos y retraídos que afectan a las crestas de las circunvoluciones, sobre todo en las zonas que sufren lesiones por contragolpe (corteza frontal inferior, polos temporal y occipital). Estas lesiones reciben el nombre de **placa amarilla** (v. fig. 28-9*C*), que puede convertirse en un foco epiléptico. Las regiones hemorrágicas más extensas de un traumatismo cerebral dan lugar a lesiones cavitadas más grandes que se pueden parecer a infartos antiguos. En los lugares de contusiones antiguas predominan la gliosis y los macrófagos residuales cargados de hemosiderina.

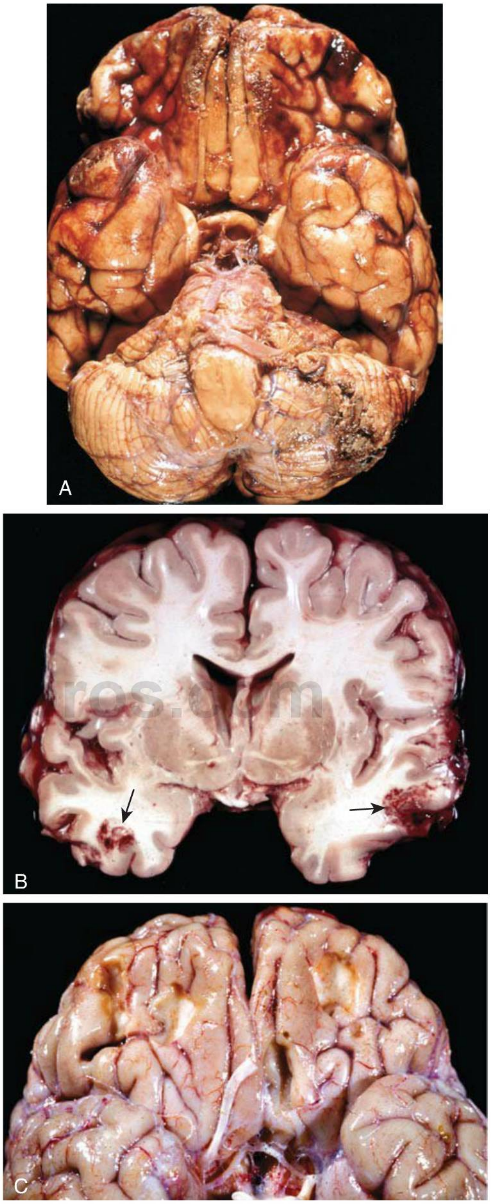


Figura 28-9 A. Múltiples contusiones que afectan a las superficies inferiores de los lóbulos frontales, a los lóbulos temporales anteriores y al cerebelo. **B.** Existen contusiones agudas en los dos lóbulos temporales, con áreas de hemorragia y rotura del tejido *(flechas)*. **C.** Se observan contusiones a distancia en la superficie frontal inferior de este cerebro, con un color amarillento (asociado al término *placa amarilla*).

Lesión axónica difusa

Aunque la superficie del cerebro es la zona más afectada, no es la única que se lesiona en las lesiones traumáticas. También se afectan las regiones de la sustancia blanca profunda (el cuerpo calloso y las áreas paraventriculares y del hipocampo en el compartimento supratentorial), los pedículos cerebrales, el brazo conjuntival, los colículos superiores y la formación reticular profunda en el tronco del encéfalo. Entre los hallazgos microscópicos hay tumefacción axónica, sugestiva de una *lesión axónica difusa,* y lesiones hemorrágicas focales. Se cree que hasta el 50% de los pacientes que entran en coma poco después de un traumatismo podrían tener una lesión axónica difusa, incluso en ausencia de contusiones cerebrales. Los axones se dañan por la acción directa de las fuerzas mecánicas, con las consiguientes alteraciones del flujo axoplásmico. Se puede producir una alteración mecánica comparable de los axones por la aceleración angular exclusivamente, que puede ser causa de un daño axónico difuso incluso sin impacto.

MORFOLOGÍA

El daño axónico difuso se caracteriza por tumefacciones axónicas diseminadas, normalmente asimétricas, que aparecen a las pocas horas de la lesión y pueden persistir mucho tiempo más. Estas tumefacciones se ven mejor con tinciones de plata o con tinciones inmunohistoquímicas para las proteínas transportadas por los axones, como la proteína precursora del amiloide o la α-sinucleína. Posteriormente se reconoce una gran cantidad de células de la microglía en las zonas lesionadas de la corteza cerebral, y luego también se observa la degeneración de las vías nerviosas afectadas.

Lesiones vasculares traumáticas

La lesión vascular es un componente frecuente de los traumatismos del SNC. Se produce por un traumatismo directo con rotura de la pared vascular, que se asocia a una hemorragia en diversas localizaciones anatómicas (tabla 28-1). Según la localización del vaso roto, la hemorragia puede ser *epidural, subdural, subaracnoidea* e *intraparenquimatosa,* aunque a veces se combinan (fig. 28-10). Es raro que se produzcan hemorragias epidurales o subdurales en ausencia de traumatismos; en algunos contextos, como la coagulopatía o la atrofia cerebral importante, se pueden encontrar hemorragias subdurales incluso después de traumatismos menores. Un desgarro traumático de la arteria carótida durante su trayectoria a través del seno carotídeo puede producir una fístula arteriovenosa.

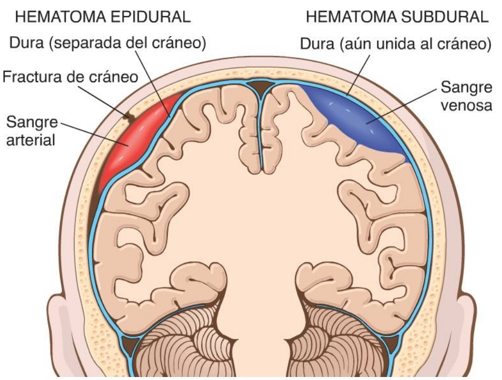


Figura 28-10 Hematoma epidural *(izquierda)* en el que la rotura de una arteria meníngea, normalmente asociada a una fractura de cráneo, ha provocado la acumulación de sangre arterial entre la dura y el cráneo. En un hematoma subdural *(derecha),* el daño producido a las venas emisarias entre el cerebro y el seno sagital superior ha provocado la acumulación de sangre entre la dura y la aracnoides.

Hematoma epidural

Normalmente, la dura está fusionada con el periostio en la superficie interna del cráneo. Las arterias durales, especialmente la arteria meníngea media, son vulnerables a una lesión traumática, sobre todo en las fracturas de la porción temporal del cráneo en las que la línea de fractura atraviesa el trayecto del vaso. En los niños, cuyo cráneo es deformable, el desplazamiento temporal de los huesos del cráneo puede desgarrar un vaso, incluso en ausencia de una fractura de cráneo.

Cuando el vaso se ha desgarrado, la sangre extravasada bajo la influencia de la presión arterial puede separar la dura de la superficie interior de la bóveda craneal (fig. 28-11). El hematoma en expansión tiene un contorno interno liso, que comprime la superficie cerebral. Cuando se acumula sangre lentamente, los pacientes pueden permanecer lúcidos durante varias horas antes de la aparición de signos neurológicos. Un hematoma epidural puede expandirse con rapidez y constituye una urgencia neuroquirúrgica, que debe ser drenada de inmediato.

Tabla 28-1 Patrones de lesión vascular en el sistema nervioso central

Localización	Etiología	Características adicionales
Espacio epidural	Traumatismo	Suele asociarse a una fractura craneal (en adultos); síntomas neurológicos de evolución rápida, que requieren intervención
Espacio subdural	Traumatismo	La intensidad del traumatismo puede ser leve; síntomas neurológicos de lenta evolución, a menudo con cierto retraso desde el momento de la lesión
Espacio subaracnoideo	Malformaciones vasculares (malformación arteriovenosa o aneurisma)	Cefalea intensa de aparición súbita, a menudo con deterioro neurológico rápido; pueden aparecer lesiones secundarias asociadas a vasoespasmo
	Traumatismo	Asociada típicamente a contusiones subyacentes
Intraparenquimatoso	Traumatismo (contusiones)	Afectación selectiva de las crestas de las circunvoluciones, donde el cerebro puede contactar con la superficie interna del cráneo (puntas del frontal y del temporal, superficie orbitofrontal)
	Conversión hemorrágica de un infarto isquémico	En general, hemorragias petequiales en zonas de lesión isquémica previa, habitualmente siguiendo los giros de la corteza
	Angiopatía amiloidea cerebral	Hemorragia «lobar», que afecta a la corteza cerebral, a menudo con extensión al espacio subaracnoideo
	Hipertensión	Centrada en la sustancia blanca profunda, en el tálamo, en los ganglios basales o en el tronco del encéfalo; puede extenderse hacia el sistema ventricular
	Tumores (primarios o metastásicos)	Asociada a gliomas de alto grado o algunas metástasis (coriocarcinoma, melanoma, carcinoma de células renales)

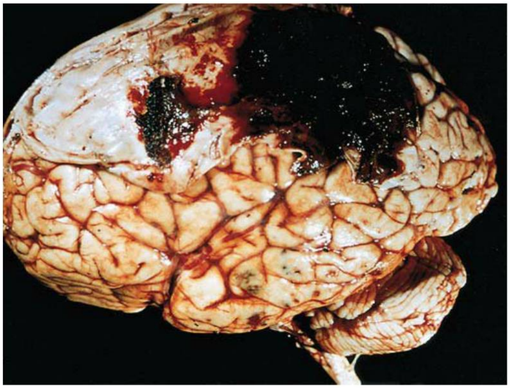


Figura 28-11 Hematoma epidural que cubre una porción de la dura. También se reconocen múltiples contusiones pequeñas en el lóbulo temporal. (Por cortesía del último Dr. Raymond D. Adams, Massachusetts General Hospital, Boston, Mass.)

Hematoma subdural

Tradicionalmente, se considera que entre la superficie interna de la duramadre y la aracnoides externa de las leptomeninges se encuentra el espacio subdural. En realidad, la duramadre está constituida por dos capas, una colágena externa y otra de células límite interna con escasos fibroblastos y abundante espacio extracelular sin colágeno. Cuando se produce una hemorragia, estas dos capas se separan y crean el «espacio subdural», en el cual se acumula la sangre. Las venas emisarias pasan por las convexidades de los hemisferios cerebrales, atraviesan el espacio subaracnoideo y el espacio subdural para vaciarse en el seno sagital superior. Existen relaciones anatómicas parecidas con otros senos durales. Estos vasos tienen un riesgo especialmente alto de desgarrarse en su trayecto a través de las capas de la dura y son el origen del sangrado en la mayor parte de los casos de hematoma subdural. El cerebro está suspendido en el LCR, pero los senos venosos están fijos en relación con la duramadre, de forma que el desplazamiento del cerebro durante un traumatismo puede desgarrar las venas en el punto en que atraviesan la duramadre. En los pacientes ancianos con atrofia cerebral, las venas emisarias se han estirado, lo que aumenta la frecuencia de hematomas subdurales en estos pacientes, incluso tras un traumatismo craneal menor. Los lactantes también son susceptibles de presentar hematomas subdurales, porque sus venas emisarias tienen paredes más finas.

MORFOLOGÍA

El **hematoma subdural agudo** aparece macroscópicamente como una colección de sangre coagulada reciente que sigue el perfil de la superficie cerebral, sin extenderse hacia la zona profunda de los surcos (fig. 28-12). El cerebro subyacente se muestra aplanado y el espacio subaracnoideo está a menudo limpio. Habitualmente, la hemorragia venosa es autolimitada y con el tiempo se produce la degradación y organización del hematoma. Este proceso suele seguir la siguiente secuencia:

- Lisis del coágulo (aproximadamente 1 semana).
- Crecimiento de los fibroblastos desde la superficie de la dura hacia el hematoma (2 semanas).
- Desarrollo temprano de un tejido conjuntivo hialinizado (1-3 meses).

Típicamente, los hematomas organizados se unen de forma firme por el tejido fibroso a la superficie interna de la dura, pero no a la aracnoides subyacente, que no participa en la cicatrización. Las lesiones pueden retraerse por maduración del tejido de granulación hasta que finalmente solo persiste una fina capa de tejido conjuntivo reactivo («membranas subdurales»). Sin embargo, en otros casos se producen episodios múltiples de hemorragia repetida **(hematomas subdurales crónicos),** fenómeno que cabe relacionar con la presencia de vasos de paredes finas en el tejido de granulación. El riesgo de resangrado es máximo en los primeros meses tras la hemorragia inicial.

Características clínicas. Los hematomas subdurales sintomáticos se manifiestan habitualmente en las primeras 48 h después de la lesión. Son más frecuentes en las caras laterales de los hemisferios cerebrales y pueden ser bilaterales aproximadamente en el 10% de los casos. Los signos neurológicos son atribuibles a la presión ejercida sobre el cerebro adyacente. Pueden aparecer síntomas focales, aunque con mayor frecuencia no lo son, y se presentan como cefalea y confusión. Es típico el deterioro neurológico lentamente progresivo, aunque puede producirse una descompensación aguda. El tratamiento de los hematomas subdurales es extraer la sangre y el tejido en organización asociado.

Secuelas de los traumatismos craneales

Una amplia gama de síndromes neurológicos pueden manifestarse de meses a años después de un traumatismo craneal

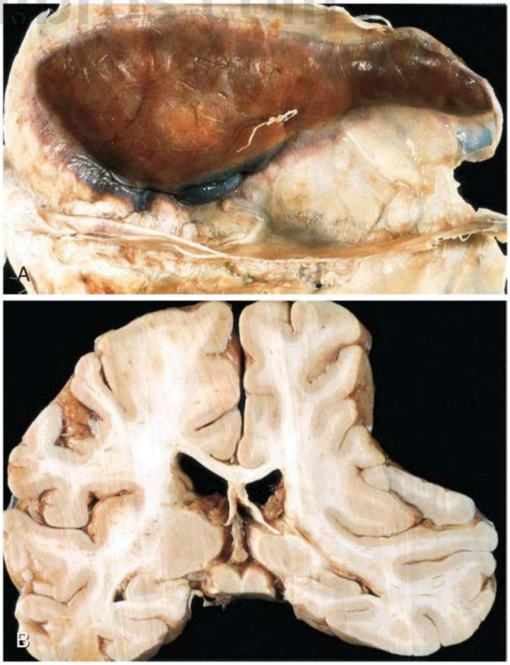


Figura 28-12 **A.** Hematoma subdural grande organizado unido a la dura. **B.** Corte coronal del cerebro que muestra compresión del hemisferio subyacente al hematoma subdural que se muestra en **A.**

de cualquier causa. Estas secuelas han adquirido cada vez más importancia en el contexto de los litigios relacionados con indemnizaciones en trabajadores civiles, atletas profesionales y personal militar.

- La *hidrocefalia postraumática* se debe, sobre todo, a una obstrucción en la reabsorción del LCR por hemorragia en los espacios subaracnoideos.
- La *encefalopatía traumática crónica* (ETC; antes llamada «demencia pugilística») es una forma de demencia que aparece tras traumatismos craneales repetidos. Los cerebros afectados suelen estar atróficos, con aumento del tamaño ventricular, y presentan una acumulación de ovillos neurofibrilares que contienen proteína tau con un patrón de distribución característico, que afecta a la corteza de los lóbulos frontal y temporal superficial. Aunque se piensa que la conmoción no determina consecuencias estructurales, parece claro que los pacientes con ETC tienen antecedentes repetidos de este proceso. No está claro si los factores más importantes en la aparición de una encefalopatía son el número, la frecuencia o la gravedad de los episodios o alguna combinación de estos.
- Otras secuelas importantes de los traumatismos craneales son la epilepsia postraumática, el riesgo de infección y los trastornos psiquiátricos.

Lesiones medulares

La médula espinal es vulnerable a los traumatismos por su atrapamiento esquelético. La mayor parte de las lesiones medulares se asocian al desplazamiento transitorio o permanente de la columna vertebral. El nivel del daño medular determina la magnitud de las alteraciones neurológicas: las lesiones que afectan a las vértebras torácicas o zonas más distales pueden provocar una paraplejía; las lesiones cervicales son origen de una tetraplejía, y las que se producen por encima de C4 pueden, además, ocasionar compromiso respiratorio por parálisis diafragmática. Las lesiones de los tractos de sustancia blanca ascendentes o descendentes en la zona del impacto aíslan la médula del resto del cerebro. Esta interrupción es, junto con la lesión de la sustancia gris localizada a nivel del impacto, la principal causa de la deficiencia neurológica.

MORFOLOGÍA

Las características histológicas de las lesiones medulares traumáticas son similares a las que se producen en otras zonas del SNC. A nivel de la lesión, la fase aguda incluye hemorragia, necrosis y tumefacción axónica en la sustancia blanca circundante. La lesión se adelgaza por encima y por debajo del nivel de la lesión. Con el tiempo, las áreas centrales de destrucción neuronal se vuelven gliόticas y quísticas; las secciones de la médula situadas por encima y por debajo de la lesión muestran una degeneración walleriana ascendente y descendente secundaria, respectivamente, con afectación de los tractos largos de sustancia blanca afectados en el lugar de la lesión.

CONCEPTOS CLAVE

Lesión cerebral perinatal

- El momento de aparición de la lesión es fundamental, y las alteraciones más precoces se asocian a un daño y deficiencias más importantes.
- Parálisis cerebral es el término que describe las deficiencias neurológicas no progresivas asociadas a lesiones durante el período prenatal o perinatal.

Traumatismos

- La lesión física del cerebro puede producirse cuando el interior del cráneo entra en contacto violento con el cerebro.
- En un traumatismo cerrado, si la cabeza está en movimiento, pueden producirse lesiones cerebrales tanto en el punto de contacto original (lesión por el golpe) como en el lado opuesto del cerebro (lesión por contragolpe), debido a su impacto con el cráneo.
- Las lesiones parenquimatosas pueden corresponder a contusiones, en las que la hemorragia se extiende hacia el espacio subaracnoideo.
- El desplazamiento rápido de la cabeza y el cerebro puede desgarrar los axones (lesión axónica difusa) y a menudo causa defectos neurológicos inmediatos, graves e irreversibles.
- El desgarro traumático de los vasos sanguíneos provoca un hematoma epidural o subdural.

Enfermedades cerebrovasculares

Las enfermedades cerebrovasculares –que es la lesión cerebral secundaria a una alteración del flujo– se pueden agrupar en función de la etiología (isquémica o hemorrágica). El término «accidente cerebrovascular» o «ictus» es el concepto clínico que incluye todos estos procesos, sobre todo cuando los síntomas son agudos. La enfermedad cerebrovascular es la tercera causa de muerte (tras las cardiopatías y el cáncer) en EE. UU., y la causa más prevalente de morbimortalidad neurológica. Desde una perspectiva fisiopatológica y de la anatomía patológica, es conveniente considerar que la enfermedad cerebrovascular corresponde a dos procesos:

- *Hipoxia, isquemia e infarto* secundarios a una alteración del riego y la oxigenación del tejido del SNC; en el cerebro, la embolia es una causa más frecuente que la trombosis. Este proceso puede ser global o focal, y las manifestaciones clínicas vienen condicionadas por la región del cerebro afectada.
- *Hemorragia* secundaria a la rotura de los vasos del SNC. Entre las etiologías más frecuentes destacan la hipertensión y las anomalías vasculares (aneurismas y malformaciones).

Hipoxia, isquemia e infarto

El cerebro necesita un aporte constante de oxígeno y glucosa, que le llegan a través de los vasos cerebrales. Aunque no representa más del 1-2% del peso corporal, recibe el 15% del gasto cardíaco en reposo y es responsable del 20% del consumo total de oxígeno del cuerpo. El flujo sanguíneo cerebral se mantiene relativamente estable en un intervalo amplio de presiones arteriales y de presiones intracraneales, debido a la autorregulación de la resistencia vascular. El cerebro es un tejido muy aeróbico, en el que el factor limitante es más el oxígeno que el sustrato metabólico. El cerebro se puede ver privado de oxígeno por varios mecanismos: *hipoxia* causada por una presión parcial baja de oxígeno (PO_2), deterioro de la capacidad de transporte de oxígeno o inhibición del consumo de oxígeno por los tejidos; o *isquemia,* tanto transitoria como permanente, causada por la interrupción del flujo circulatorio normal. El cese del flujo puede deberse a una reducción de la presión de perfusión (como sucede en la hipotensión),

a una obstrucción de los vasos de pequeño o gran calibre o a ambas.

Cuando se reduce el flujo de una región del cerebro, la supervivencia del tejido en riesgo depende de la circulación colateral, de la duración de la isquemia, y de la magnitud y rapidez de la reducción del flujo. Estos factores determinan, a su vez, la localización anatómica exacta y el tamaño de la lesión y, por consecuencia, la deficiencia clínica.

En el capítulo 2 se analizan los cambios bioquímicos generales que se producen en las células como secuela de una isquemia. El cerebro depende, fundamentalmente, del metabolismo oxidativo para la generación de ATP, y tiene una capacidad mínima para emplear la glucólisis o sustratos de energía distintos de la glucosa que recibe a través de la circulación. En la isquemia se agota el ATP y se pierde el potencial de membrana esencial para la actividad eléctrica neuronal. En relación con esto aumentan las concentraciones de calcio citoplásmico, lo que, a su vez, activa una cascada de procesos enzimáticos que contribuyen a la lesión celular. Además de los procesos compartidos con la isquemia de otras zonas del organismo, el agotamiento de la energía metabólica asociado a la isquemia puede condicionar la liberación inadecuada de neurotransmisores excitadores de tipo aminoácido, como glutamato, que pueden contribuir a la lesión celular porque permiten la entrada de un exceso de iones calcio a través de los receptores de glutamato de tipo N-metil-D-aspartato (NMDA). En la región de transición entre el tejido necrótico y el cerebro normal se encuentra una zona de tejido «en riesgo», que se conoce como *penumbra.* Es posible rescatar esta región de la lesión mediante diversas intervenciones frente a la apoptosis en muchos modelos animales, lo que indica que las células de las áreas de isquemia también pueden morir por el mecanismo de la apoptosis.

Isquemia cerebral global

La *isquemia cerebral global* (encefalopatía isquémica/hipóxica difusa) se produce cuando existe una reducción generalizada de la perfusión cerebral (como ocurre en la parada cardíaca, el shock o la hipotensión intensa). La evolución clínica de un episodio de hipotensión grave con *isquemia cerebral global* varía con la intensidad de la agresión. Cuando es leve, se puede producir solo un estado confusional postisquémico transitorio con posible recuperación completa sin lesiones tisulares irreversibles. Sin embargo, algunos individuos con lesiones isquémicas globales leves o transitorias pueden sufrir lesiones irreversibles del tejido del SNC. Existe una jerarquía en la sensibilidad de las células del SNC: las neuronas son las más sensibles, aunque las células gliales (oligodendrocitos y astrocitos) también son vulnerables. Las neuronas más sensibles dentro del cerebro son la capa de células piramidales del hipocampo (sobre todo el área CA1, que se denomina *sector de Sommer*), las células de Purkinje del cerebelo y las neuronas piramidales de la corteza cerebral. Cuando la isquemia cerebral global es intensa, se produce la muerte neuronal diseminada con independencia de la vulnerabilidad regional. Los pacientes que sobreviven quedan a menudo en un estado vegetativo persistente. Otros pacientes cumplen los criterios clínicos actuales de «muerte cerebral», con signos de lesión cortical difusa irreversible (electroencefalograma isoeléctrico, o «plano») y daños en el tronco del encéfalo, incluso con ausencia de reflejos y estímulo respiratorio, y falta de perfusión cerebral. Cuando se mantiene con respiración mecánica a los pacientes que sufren esta forma de lesión irreversible, el cerebro experimenta gradualmente un proceso de autólisis con licuefacción gradual hasta llegar al denominado «cerebro del respirador».

Los *infartos en la zona limítrofe («de penumbra»)* se localizan en las regiones del cerebro o la médula espinal más distales de la circulación, que se encuentran en los límites entre los territorios arteriales. En los hemisferios cerebrales, la zona límite entre los territorios de la arteria cerebral anterior y media es la de máximo riesgo. Las lesiones de esta región producen una banda de necrosis con forma de hoz por encima de la convexidad cerebral, unos pocos centímetros laterales a la cisura interhemisférica. Los infartos de esta zona limítrofe suelen aparecer tras episodios de hipotensión.

MORFOLOGÍA

En el entorno de la isquemia global, el cerebro está edematoso, con circunvoluciones amplias y surcos estrechados. La superficie de corte muestra una delimitación insuficiente entre la sustancia gris y la sustancia blanca. Las características microscópicas de la lesión isquémica irreversible (infarto) evolucionan con el tiempo. Los **cambios iniciales,** que se producen entre 12 y 24 h después de la agresión, afectan a las neuronas (neuronas rojas; figs. 28-13*A* y *B*) y se caracterizan por microvacuolización, seguidos de eosinofilia del citoplasma neuronal y, más tarde, picnosis y cariorrexis en los núcleos. Algo más tarde se producen cambios parecidos en los astrocitos y la oligodendroglía. Después, comienza la reacción al daño tisular con infiltrado neutrófilo (fig. 28-13*C*). Los **cambios subagudos,** que se producen entre 24 h y 2 semanas después, consisten en necrosis del tejido, entrada de macrófagos, proliferación vascular y gliosis reactiva (fig. 28-13*D*). La **reparación,** que es importante aproximadamente a las 2 semanas, se caracteriza por la eliminación de todo el tejido necrótico, la pérdida de la arquitectura normal del SNC y gliosis (fig. 28-13*E*). La distribución de la pérdida neuronal y la gliosis en la neocorteza habitualmente es irregular, con conservación de algunas capas y destrucción de otras, en un patrón que se denomina **necrosis seudolaminar.**

Isquemia cerebral focal

La isquemia cerebral focal se produce tras una reducción o interrupción del flujo en una zona localizada del cerebro por una oclusión arterial o hipoperfusión. Cuando la isquemia se mantiene, aparece un infarto en el territorio del vaso comprometido. El tamaño, localización y forma del infarto y la extensión del daño tisular que se produzca dependen de la duración de la isquemia y de la calidad del flujo sanguíneo colateral. El principal flujo colateral es el polígono de Willis (que es alimentado por la carótida externa-oftálmica). Existe un refuerzo parcial e inconstante en la superficie del cerebro para las ramas distales de las arterias cerebrales anterior, media y posterior a través de las anastomosis leptomeningeocorticales. Por el contrario, el flujo colateral para los vasos penetrantes profundos de estructuras como el tálamo, los ganglios de la base y la sustancia blanca profunda es escaso o nulo.

La enfermedad vascular oclusiva cuya gravedad es suficiente como para producir un infarto cerebral puede deberse a la embolización de un origen lejano, una trombosis *in situ* o diversos tipos de vasculitis; en los capítulos 4 y 11 se comenta la patología básica de estos procesos.

- La *embolia* al cerebro puede tener diversos orígenes. Los trombos murales cardíacos son una de las fuentes más frecuentes; el infarto de miocardio, la enfermedad valvular y la fibrilación auricular son factores predisponentes importantes. El siguiente factor en importancia son las tromboembolias de origen arterial, con mayor frecuencia a partir

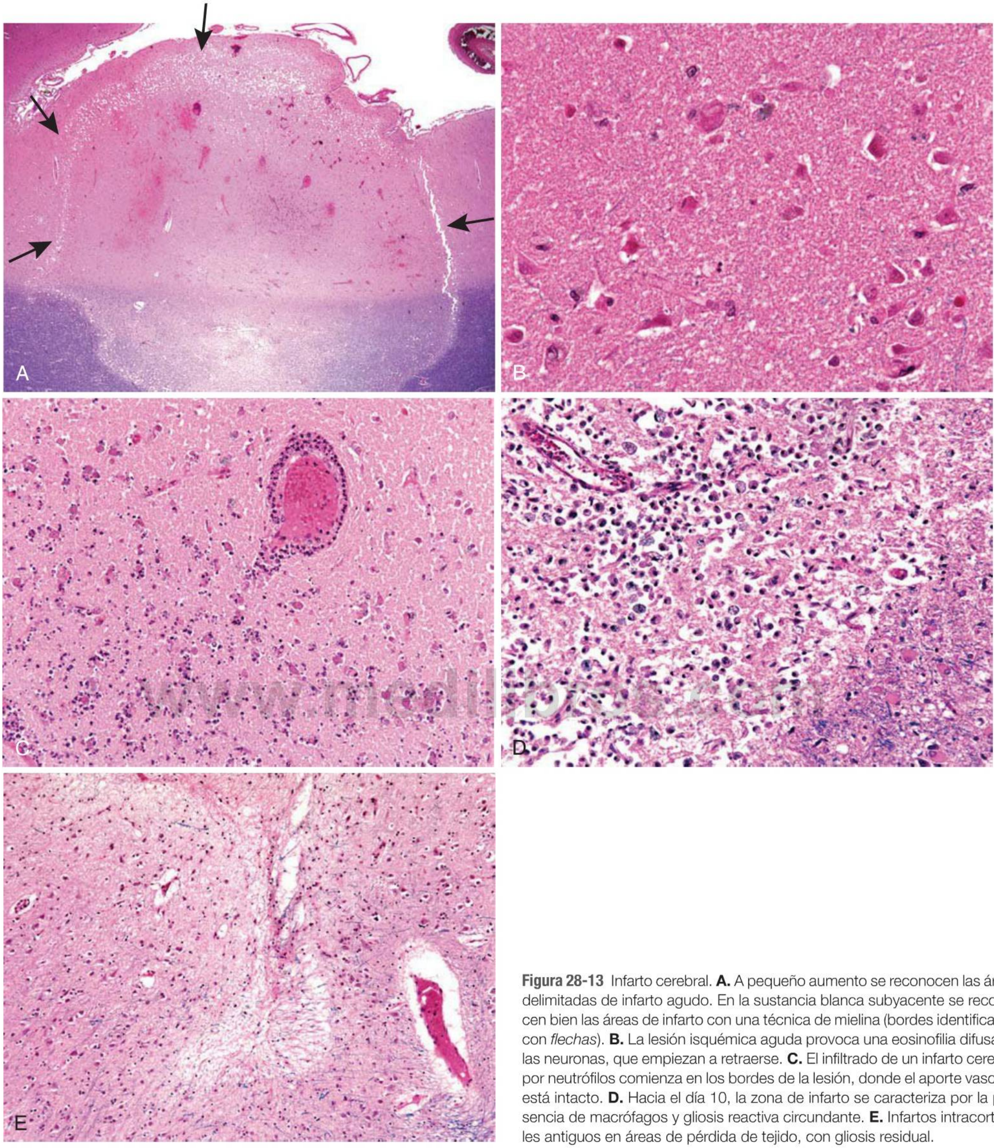


Figura 28-13 Infarto cerebral. **A.** A pequeño aumento se reconocen las áreas delimitadas de infarto agudo. En la sustancia blanca subyacente se reconocen bien las áreas de infarto con una técnica de mielina (bordes identificados con *flechas*). **B.** La lesión isquémica aguda provoca una eosinofilia difusa de las neuronas, que empiezan a retraerse. **C.** El infiltrado de un infarto cerebral por neutrófilos comienza en los bordes de la lesión, donde el aporte vascular está intacto. **D.** Hacia el día 10, la zona de infarto se caracteriza por la presencia de macrófagos y gliosis reactiva circundante. **E.** Infartos intracorticales antiguos en áreas de pérdida de tejido, con gliosis residual.

de placas ateromatosas dentro de las arterias carótidas. Otras fuentes son los émbolos paradójicos, sobre todo en niños con malformaciones cardíacas; los émbolos asociados a la cirugía cardíaca y los émbolos de otro material (tumor, grasa o aire). Los infartos embólicos afectan con mayor frecuencia al territorio de la arteria cerebral media –una prolongación directa de la arteria carótida interna–; la incidencia es similar en los dos hemisferios. Los émbolos tienden a alojarse en los lugares donde los vasos se ramifican o en zonas de estenosis luminal preexistentes. Puede encontrarse una «embolización en ducha», como se encuentra en la embolia grasa, tras una fractura; los individuos afectados presentan una disfunción cerebral generalizada con alteraciones de las funciones corticales superiores y la conciencia, a menudo sin signos de localización. Las lesiones hemorrágicas generalizadas que afectan a la sustancia blanca son características de una embolización de médula ósea tras un traumatismo (fig. 28-14).

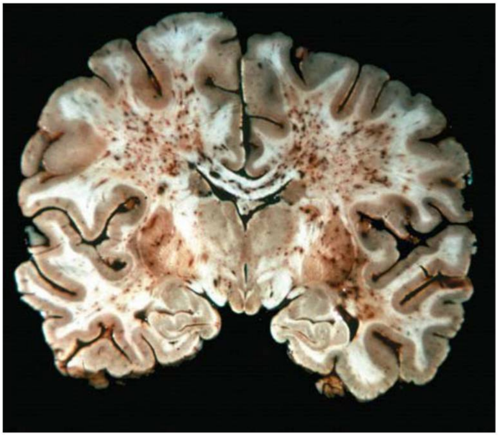


Figura 28-14 Las hemorragias difusas por la sustancia blanca son características de la embolización de médula ósea.

- **Las oclusiones trombóticas suelen asociarse a una ateroesclerosis con rotura de las placas.** Las localizaciones más frecuentes son la bifurcación carotídea, el origen de la arteria cerebral media y ambos extremos de la arteria basilar. Los trombos producen un estrechamiento progresivo de la luz, se pueden acompañar de una extensión anterógrada y también pueden progresar a una fragmentación del trombo con embolización distal. La enfermedad cerebrovascular ateroesclerótica se asocia con frecuencia a enfermedades sistémicas, como la hipertensión y la diabetes.
- Los procesos inflamatorios que afectan a los vasos pueden producir también la estenosis luminal, con oclusión de la misma e infartos cerebrales. Aunque la *vasculitis infecciosa* de los vasos de calibre pequeño y grande se describe en la sífilis y la tuberculosis, actualmente es más frecuente en la inmunodepresión y en las infecciones oportunistas (p. ej., aspergilosis o encefalitis por CMV). La *panarteritis nudosa* y otras vasculitis no infecciosas pueden afectar a los vasos cerebrales y provocar infartos solitarios o múltiples en el cerebro. La *angitis primaria del SNC* es un trastorno inflamatorio que afecta a múltiples vasos parenquimatosos y subaracnoideos de calibre pequeño a mediano y se caracteriza por inflamación crónica, células gigantes multinucleadas y destrucción de la pared vascular. Dado que puede asociarse a la presencia de granulomas, este cuadro se conoce también como *angitis granulomatosa del sistema nervioso.* Los individuos afectados desarrollan una encefalopatía difusa o un cuadro clínico multifocal, asociado, a menudo, a una disfunción cognitiva; los pacientes mejoran con esteroides o inmunodepresores. Otros trastornos que pueden producir trombosis e infarto (y hemorragia intracraneal) son los estados de hipercoagulabilidad, los aneurismas disecantes de las arterias extracraneales del cuello que irrigan el cerebro y el abuso de drogas (anfetaminas, heroína, cocaína).

Los infartos se pueden dividir en dos grupos amplios, basados en la presencia de hemorragia. Dado que los infartos aparecen con una pérdida del riego, a menudo en fases iniciales son no hemorrágicos (fig. 28-15*A*). Se puede desarrollar una hemorragia secundaria por la lesión por isquemia-reperfusión, bien a través de colaterales o después de la disolución o fragmentación del material oclusivo intravascular. Las hemorragias son petequiales y pueden ser múltiples o incluso confluentes (fig. 28-15*B*). El manejo clínico de los pacientes con estos dos tipos de infarto es muy distinto, dado que el tratamiento trombolítico está contraindicado en los infartos hemorrágicos.

MORFOLOGÍA

El aspecto macroscópico de un **infarto no hemorrágico** cambia con el tiempo. Durante las primeras 6 h de lesión irreversible, el aspecto del tejido se modifica poco, pero a las 48 h se torna pálido, blando y tumefacto, y se difumina la unión corticomedular. Entre los días 2 y 10 el cerebro se torna gelatinoso y friable, y los límites entre el tejido normal y el tejido anómalo, que antes estaban poco definidos, se vuelven más claros a medida que se resuelve el edema en el tejido viable adyacente. Entre el día 10 y la semana 3, el tejido se licua, dejando, finalmente, una cavidad llena de líquido recubierta por un tejido gris oscuro que se expande gradualmente hasta que se reabsorbe todo el tejido muerto (fig. 28-16).

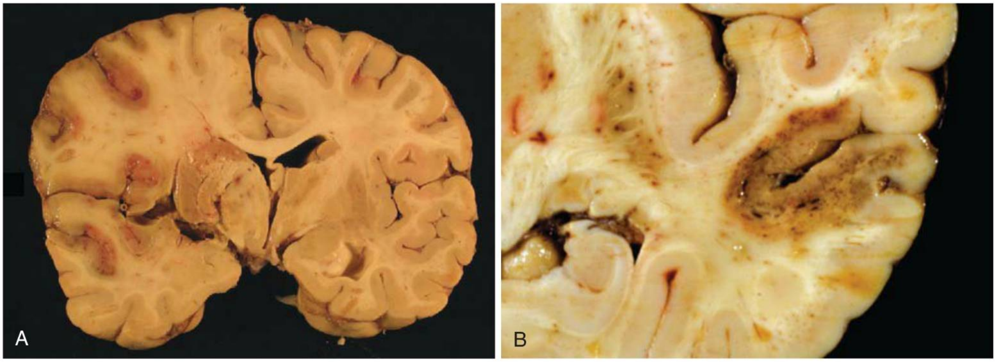


Figura 28-15 **A.** Un infarto isquémico afecta al territorio de la arteria cerebral media, incluido el estriado en la mitad izquierda del cerebro. **B.** Infarto blando con hemorragias puntiformes, compatibles con lesiones por isquemia-reperfusión, en el lóbulo temporal.

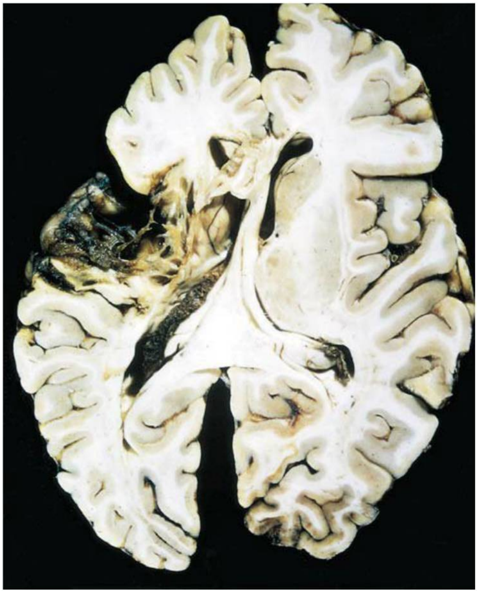


Figura 28-16 Infarto quístico antiguo con destrucción y cavitación de la corteza.

En el microscopio, la reacción tisular evoluciona según la siguiente secuencia:

- *Después de las primeras 12 h* predominan el cambio isquémico neuronal (neuronas rojas; v. anteriormente) y el edema citotóxico y vasógeno. Se pierden las características tintoriales habituales de las estructuras de la sustancia blanca y gris. Las células endoteliales y gliales, principalmente los astrocitos, se vuelven edematosas, y las fibras mielínicas comienzan a desintegrarse.
- *Hasta las 48 h* aumenta de forma progresiva la migración de neutrófilos, que después cede. Las células fagocíticas mononucleadas, derivadas de los monocitos circulantes y la microglía activada, se vuelven evidentes a las *48 h* y se convierten en la célula predominante en las *2-3 semanas* siguientes. Los macrófagos que contienen productos de degradación de la mielina o eritrocitos pueden persistir en la lesión durante meses o años.
- Pueden aparecer astrocitos reactivos ya durante la *primera semana* posterior a la lesión. A medida que avanzan la fagocitosis y la licuefacción, los astrocitos de los bordes de la lesión aumentan de tamaño progresivamente, se dividen y desarrollan una red prominente de extensiones citoplásmicas.
- *Después de varios meses* se reduce la respuesta de los astrocitos, dejando una densa trama de fibras gliales mezcladas con capilares nuevos y algo de tejido conjuntivo perivascular. En la corteza cerebral, la cavidad está separada de las meninges y el espacio subaracnoideo por una capa de tejido gliótico derivada de la capa molecular de la corteza. La pía y la aracnoides no están afectadas y no contribuyen al proceso de cicatrización. Los infartos sufren estos estadios reactivos y de reparación desde los márgenes al centro; por eso, las distintas zonas de la lesión pueden tener un aspecto distinto, sobre todo durante las fases precoces, revelando la progresión natural de la respuesta.

Las características y la evolución temporal del **infarto hemorrágico** son paralelos a los de un infarto isquémico, aunque se añaden la extravasación y la reabsorción sanguínea. En las personas tratadas con anticoagulantes, los infartos hemorrágicos se pueden asociar a hematomas intracerebrales extensos. Los infartos venosos son con frecuencia hemorrágicos y pueden aparecer tras una oclusión trombótica del seno sagital superior o de otros senos, o por la oclusión de las venas cerebrales profundas. Los carcinomas, las infecciones localizadas y otros procesos que dan lugar a una situación de hipercoagulabilidad aumentan el riesgo de trombosis venosa.

Los **infartos de la médula espinal** pueden asociarse a una situación de hipoperfusión o ser consecuencia de la interrupción traumática de las tributarias nutricias originadas en la aorta. Es más raro que la causa sea una oclusión de la arteria espinal anterior como consecuencia de una embolia o vasculitis.

Características clínicas. Las deficiencias que produce un infarto vienen condicionadas por la distribución anatómica de las lesiones, más que por la causa asociada. Los síntomas neurológicos relacionados con la zona de lesión aparecen a menudo con rapidez, en minutos, y siguen evolucionando durante horas. La gravedad de los síntomas puede reducirse porque revierta la lesión de la zona de penumbra isquémica y también por la resolución del edema local asociado. En general, se produce un cierto grado de mejoría lenta durante un período de meses. Dado que los ictus se asocian a menudo a la enfermedad cardiovascular, muchos de los factores de riesgo genéticos y derivados de la forma de vida son iguales.

Enfermedad cerebrovascular hipertensiva

Los efectos más importantes de la hipertensión sobre el cerebro incluyen los infartos lacunares, las hemorragias en hendidura y la encefalopatía hipertensiva, además de las hemorragias intracerebrales hipertensivas masivas. El principal método para prevenir este tipo de enfermedad cerebrovascular es el manejo agresivo de la hipertensión.

Infartos lacunares

La hipertensión afecta a las arterias y arteriolas penetrantes profundas que irrigan los ganglios de la base, la sustancia blanca hemisférica y el tronco del encéfalo. Estos vasos cerebrales desarrollan una *esclerosis arteriolar* y pueden ocluirse; los cambios estructurales son parecidos a los descritos en los vasos sistémicos en pacientes hipertensos (v. capítulo 11). Una importante consecuencia clínica y patológica de las lesiones arteriales del SNC es la aparición de pequeños infartos cavitarios, solitarios o múltiples, que se denominan *lagunas* (fig. 28-17). Estas lesiones son espacios a modo de lagos, arbitrariamente definidos como menores de 15 mm de ancho y que se localizan en el núcleo lenticular, el tálamo, la cápsula interna, la sustancia blanca profunda, el núcleo caudado y la protuberancia, en orden de frecuencia decreciente. El estudio microscópico muestra pérdida de tejido rodeada de gliosis. En función de la localización en el SNC, las lagunas pueden ser clínicamente silentes o producir una grave alteración neurológica. Los vasos afectados pueden asociarse a un ensanchamiento de los espacios perivasculares sin infarto tisular *(état criblé)*.

Hemorragias en hendidura

Los vasos penetrantes de calibre pequeño pueden romperse en la hipertensión, provocando hemorragias pequeñas. Con el tiempo, estas se reabsorben y dejan tras de sí una cavidad a modo de hendidura *(hemorragia en hendidura)* rodeada por



Figura 28-17 Infartos lacunares en el caudado y el putamen *(flechas).*

una zona de coloración parda; el estudio microscópico de estas lesiones muestra destrucción focal del tejido, macrófagos cargados de pigmento y gliosis.

Encefalopatía hipertensiva

La encefalopatía hipertensiva aguda es un síndrome clínicopatológico originado en presencia de una hipertensión maligna y se caracteriza por una disfunción cerebral difusa, con cefaleas, confusión, vómitos y convulsiones, que a veces culminan en un coma. Es esencial una intervención terapéutica rápida para reducir la presión intracraneal, dado que el síndrome no suele remitir de forma espontánea. El estudio *post mortem* puede revelar edema cerebral, con o sin herniación transtentorial o amigdalina. Al microscopio pueden verse petequias y necrosis fibrinoide de las arteriolas en las sustancias gris y blanca.

Los individuos que durante muchos meses a años sufren múltiples infartos bilaterales en la sustancia gris (corteza, tálamo, ganglios basales) y la sustancia blanca (centro semioval) pueden desarrollar un síndrome clínico característico, que se asocia a demencia, alteraciones de la marcha y signos seudobulbares, a menudo con deficiencias neurológicas focales superpuestas. Este síndrome, que se suele llamar *demencia vascular (multiinfarto),* se debe a una enfermedad vascular multifocal de varios tipos, entre los que están los siguientes: 1) ateroesclerosis cerebral; 2) trombosis vascular o embolización de los vasos carotídeos o el corazón, y 3) esclerosis arteriolar cerebral por hipertensión crónica. Cuando el patrón de la lesión afecta preferentemente a extensas áreas de la sustancia blanca subcortical con pérdida de mielina y axones, el proceso se llama *enfermedad de Binswanger;* hay que distinguir la distribución de las lesiones vasculares de la sustancia blanca a nivel clínico y radiológico de otras enfermedades que afectan a la sustancia blanca hemisférica. Además, muchos pacientes con enfermedades neurodegenerativas que producen un trastorno cognitivo o demencia también presentan evidencias de enfermedad cerebrovascular. La presencia de una enfermedad cerebrovascular significativa aumenta el riesgo de trastornos neurológicos para un nivel determinado de lesiones asociado con las enfermedades degenerativas, lo que sugiere que este es un factor que contribuye de forma independiente a la alteración de la función cerebral normal.

Hemorragia intracraneal

Las hemorragias pueden localizarse en cualquier lugar dentro del SNC –fuera o dentro del cerebro (intraparenquimatosas)–. Las hemorragias subdurales o epidurales se asocian normalmente a traumatismos y se han comentado ya. Las hemorragias intraparenquimatosas o subaracnoideas, por el contrario, suelen ser una manifestación de una enfermedad cerebrovascular de base.

Hemorragia intraparenquimatosa

La rotura de un vaso intraparenquimatoso pequeño puede causar una hemorragia dentro del cerebro, que se suele asociar a unos síntomas neurológicos de aparición súbita (ictus). Las hemorragias intraparenquimatosas espontáneas (no traumáticas) son más frecuentes en la mediana edad o más adelante, con una incidencia máxima en torno a los 60 años de edad. Las hemorragias de los ganglios basales o el tálamo se suelen llamar «hemorragias ganglionares», mientras que las localizadas en los lóbulos de los hemisferios cerebrales se denominan «hemorragias lobares». Las dos principales causas de este patrón de hemorragia son la hipertensión y la angiopatía amiloidea cerebral, respectivamente. Además, otros factores locales y sistémicos pueden contribuir o causar una hemorragia no traumática, como los trastornos sistémicos de la coagulación, las neoplasias, las vasculitis, los aneurismas y las malformaciones vasculares.

La hipertensión es el factor de riesgo que con más frecuencia se asocia a las hemorragias parenquimatosas profundas y es responsable de más del 50% de las hemorragias con repercusión clínica y aproximadamente del 15% de las muertes de personas con hipertensión crónica. Las hemorragias intraparenquimatosas hipertensivas se producen habitualmente en las estructuras profundas de la sustancia blanca o gris y después en el tronco del encéfalo y en el cerebelo. La hipertensión produce una serie de alteraciones en la pared vascular, que incluyen una ateroesclerosis acelerada en las arterias de gran calibre, la arterioloesclerosis hialina en las arterias de menor tamaño y (en casos graves) cambios proliferativos con necrosis franca de las arteriolas. Parece que las paredes arteriolares con cambio hialino son más débiles que los vasos normales y son vulnerables a la rotura. En algunos casos, la hipertensión crónica se asocia a la aparición de unos aneurismas diminutos, que se conocen como *microaneurismas de Charcot-Bouchard* y que pueden ser el lugar de rotura. Estos aneurismas de Charcot-Bouchard, que no se deben confundir con los saculares de los grandes vasos intracraneales en el espacio subaracnoideo, se localizan en vasos de menos de 300 μm de diámetro, situados, sobre todo, en los ganglios basales.

MORFOLOGÍA

La **hemorragia hipertensiva intraparenquimatosa** puede originarse en el putamen (50-60% de los casos), el tálamo, la protuberancia, los hemisferios cerebelosos (raro) y otras regiones del cerebro (fig. 28-18*A*). Sea cual sea la etiología, las hemorragias agudas se caracterizan por sangre extravasada, que comprime el parénquima adyacente. Las hemorragias antiguas se convierten en una cavidad que tiene un borde marrón descolorido. Las lesiones iniciales corresponden a sangre coagulada rodeada por tejido cerebral que muestra cambios neuronales y gliales por la anoxia, y edema. Finalmente, el edema se resuelve, aparecen macrófagos cargados de hemosiderina y lípidos, y la proliferación de los astrocitos reactivos se hace visible en la periferia de la lesión. Los procesos celulares que tienen lugar a continuación siguen la misma evolución temporal que la observada después de un infarto cerebral.

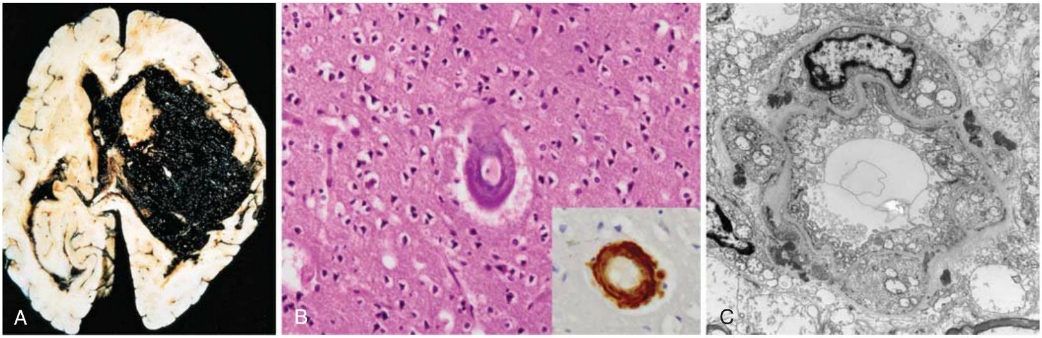


Figura 28-18 **A.** Hemorragia hipertensiva masiva abierta al ventrículo lateral. **B.** Depósito de amiloide en una arteriola cortical en una angiopatía amiloidea cerebral; en el *recuadro*, la tinción inmunohistoquímica para Aβ muestra depósitos de material en la pared vascular. **C.** Microfotografía electrónica que muestra material granular eosinófilo en un caso de arteriopatía cerebral autosómica dominante con infartos subcorticales y leucoencefalopatía (CADASIL, por sus siglas en inglés).

La angiopatía amiloide cerebral (AAC) es el factor de riesgo que con más frecuencia se asocia a las hemorragias lobares. En la AAC, los péptidos amiloidógenos, habitualmente los mismos que se encuentran en la enfermedad de Alzheimer ($A\beta_{40}$; v. más adelante), se depositan en las paredes de los vasos meníngeos y corticales de calibre medio y pequeño. El depósito debilita las paredes del vaso y produce hemorragias. Muchos pacientes con una AAC tienen evidencia de numerosas hemorragias pequeñas en el cerebro («microhemorragias»), que se pueden visualizar con distintos métodos de imagen. Igual que sucede en la enfermedad de Alzheimer, en la que existe relación entre un polimorfismo del gen que codifica la apolipoproteína E (ApoE) y el riesgo de enfermedad, el genotipo de ApoE también influye sobre el riesgo de reaparición de la hemorragia asociada a una AAC esporádica. La presencia de un alelo ε2 o ε4 aumenta el riesgo de nuevo sangrado. Aunque algunas mutaciones de la proteína precursora del péptido Aβ (proteína precursora del amiloide [APP]) producen la enfermedad de Alzheimer familiar, otras producen las formas autosómicas dominantes de la AAC.

MORFOLOGÍA

La alteración vascular subyacente a la AAC se limita típicamente a las arteriolas y los capilares leptomeníngeos y corticales cerebrales, aunque también puede afectar a la capa molecular del cerebro. Los vasos afectados son rígidos y por eso no se colapsan durante el procesamiento y sección del tejido. A diferencia de lo que sucede en la esclerosis arteriolar, no se observa fibrosis, sino depósitos uniformes y densos de amiloide (fig. 28-18*B*).

Recientemente se han identificado otras variantes de enfermedad de pequeños vasos del SNC hereditarios. La *arteriopatía cerebral autosómica dominante con infartos subcorticales y leucoencefalopatía* (CADASIL, por sus siglas en inglés) es un trastorno autosómico dominante causado por mutaciones del gen *NOTCH3,* que condicionan un plegamiento inadecuado del dominio extracelular del receptor de NOTCH3. Este se expresa preferentemente en el músculo liso vascular, y los ratones modificados para expresar receptores frente a NOTCH3 con mutaciones del CADASIL reproducen los rasgos de la enfermedad humana, lo que indica que la enfermedad se relaciona con una disfunción del músculo liso vascular.

La enfermedad se caracteriza clínicamente por ictus de repetición (en general, infartos y, con menos frecuencia, hemorragias) y demencia. Los estudios de imagen muestran que los primeros cambios detectables afectan a la sustancia blanca y aparecen hacia los 35 años, mientras que los infartos se producen típicamente unos 10-15 años después. Se reconoce un engrosamiento concéntrico de la media y la adventicia de las arterias del SNC y otros tejidos, como la piel, que se asocia a pérdida de células musculares lisas y presencia de depósitos de un material basófilo PAS positivo. Este material se reconoce en el microscopio electrónico como un material granular compacto osmiófilo, que se detecta de forma constante en las paredes de los vasos afectados (fig. 28-18*C*). Los depósitos característicos contienen la proteína NOTCH3 mal plegada. No se comprende la relación entre estos depósitos y la enfermedad. El diagnóstico se establece mediante la identificación de estos depósitos en las paredes de los vasos en las biopsias de otros tejidos, como la piel o el músculo, o mediante la secuenciación de *NOTCH3.*

Otros tipos de enfermedad de pequeño vaso hereditaria incluyen un trastorno asociado a mutaciones del gen de COL4A1, un componente de la membrana basal vascular.

Características clínicas. La hemorragia intracerebral, independientemente de su causa, puede resultar devastadora para el paciente si afecta extensas zonas del cerebro y alcanza el sistema ventricular, pero también puede afectar a regiones pequeñas y no producir clínica o evolucionar igual que un infarto. En semanas a meses se observa una resolución gradual del hematoma, en ocasiones con una notable mejoría clínica. La localización de la hemorragia determina las manifestaciones clínicas.

Hemorragia subaracnoidea y aneurismas saculares rotos

La causa más frecuente de hemorragia subaracnoidea clínicamente significativa es la rotura de un aneurisma sacular (en «fresa») en una arteria cerebral. La hemorragia en el espacio subaracnoideo también puede ser consecuencia de la extensión de un hematoma traumático, de la apertura de una hemorragia hipertensiva intracerebral hacia el sistema ventricular, una malformación vascular, alteraciones hematológicas y tumores.

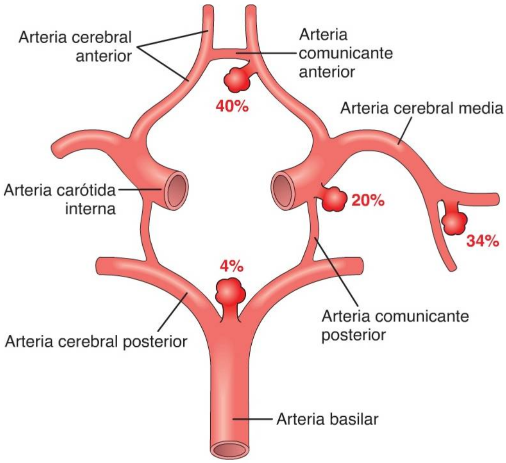


Figura 28-19 Localizaciones más frecuentes de los aneurismas saculares (en fresa) en el polígono de Willis.

Los *aneurismas saculares* son el tipo más frecuente de aneurisma intracraneal. Otros tipos de aneurismas son los ateroescleróticos (fusiformes; más frecuentes en la arteria basilar), micóticos, traumáticos y disecantes. Los tres últimos tipos, igual que los aneurismas saculares, son más frecuentes en la circulación anterior, pero se diferencian en que normalmente producen un infarto cerebral en lugar de una hemorragia subaracnoidea.

Se encuentran aneurismas saculares aproximadamente en el 2% de la población, según datos recientes de estudios radiológicos de base comunitaria. Aproximadamente el 90% de los aneurismas saculares se localizan en la circulación anterior cerca de los puntos de ramificación de las arterias mayores (fig. 28-19); existen aneurismas múltiples en el 20 al 30% de los casos según las series de autopsia.

Patogenia. Aunque la etiología de los aneurismas saculares no está clara, la alteración estructural en el vaso afectado (ausencia de músculo liso y de la lámina elástica interna) sugiere que se trata de una alteración del desarrollo. Aunque la mayoría son esporádicos, los factores genéticos pueden ser importantes en su patogenia, dado que se describe un aumento de la incidencia en los familiares de primer grado de los pacientes afectados. La incidencia de aneurismas aumenta en los pacientes con algunos trastornos mendelianos (p. ej., poliquistosis renal autosómica dominante, síndrome de Ehlers-Danlos de tipo IV, neurofibromatosis de tipo 1 [NF1] y síndrome de Marfan), displasia fibromuscular de las arterias extracraneales y coartación de aorta. Otros factores predisponentes son el tabaquismo y la hipertensión (que afecta, según algunas estimaciones, a la mitad de los pacientes afectados). Aunque en ocasiones se llaman «congénitos», estos aneurismas no aparecen al nacimiento, sino que se desarrollan con el tiempo por un defecto basal en la media vascular.

MORFOLOGÍA

Antes de la rotura, el aneurisma sacular es una evaginación de paredes finas de una arteria, que se suele localizar en una ramificación del polígono de Willis o de algún vaso grande distal. Los aneurismas saculares miden desde unos pocos milímetros a 2-3 cm de diámetro y tienen una superficie brillante roja intensa y una pared delgada translúcida (fig. 28-20). En la pared o la luz del aneurisma pueden encontrarse placas de ateroma, calcificaciones o trombos. En ocasiones se encuentran evidencias de sangrados previos, en forma de una decoloración parda del cerebro y las meninges adyacentes. El cuello del aneurisma puede ser estrecho o ancho. La rotura suele producirse en el vértice del saco y conduce a la extravasación de sangre hacia el espacio subaracnoideo, la sustancia cerebral o ambos. La pared arterial adyacente al cuello del aneurisma suele mostrar cierto grado de engrosamiento de la íntima y adelgazamiento de la media. El músculo liso y la lámina elástica interna no se extienden hacia el cuello y faltan en el propio saco aneurismático, que está constituido por íntima hialinizada engrosada y una cubierta de adventicia.

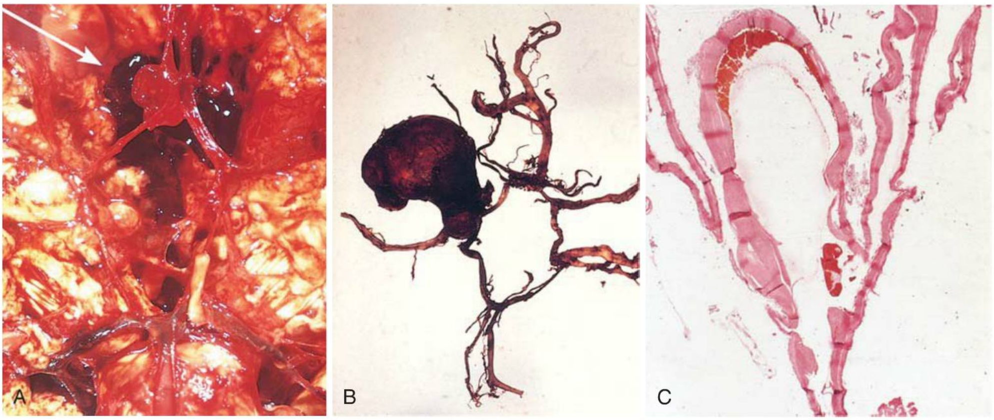


Figura 28-20 **A.** Imagen de la base del cerebro disecada para mostrar el polígono de Willis con un aneurisma de la arteria cerebral anterior *(flecha).* **B.** Polígono de Willis disecado para mostrar un aneurisma grande. **C.** Corte a través de un aneurisma sacular que muestra la pared fibrosa hialinizada del vaso (hematoxilina-eosina).

Características clínicas. La rotura de un aneurisma que produce una hemorragia subaracnoidea con importancia clínica es más frecuente en la quinta década de la vida y es ligeramente más frecuente en las mujeres. En conjunto, el 1,3% de los aneurismas individuales se rompen en 1 año, aunque el riesgo es más alto para los aneurismas más grandes. Por ejemplo, los aneurismas mayores de 10 mm se asocian a un riesgo aproximado de hemorragia anual del 50%. La rotura puede producirse en cualquier momento, pero aproximadamente en un tercio de los casos se asocia a incrementos agudos de la presión intracraneal, por ejemplo, al hacer presión al defecar o durante un orgasmo. Bajo la fuerza de la presión arterial, la sangre se ve obligada a entrar en el espacio subaracnoideo y el paciente sufre una cefalea súbita muy intensa (que clásicamente se describe como «la peor que haya tenido jamás») y pierde la conciencia con rapidez. Entre el 25 y el 50% de las personas afectadas fallecen por la primera hemorragia, pero los pacientes que sobreviven mejoran y recuperan la conciencia en minutos. Las hemorragias de repetición son frecuentes en los supervivientes, aunque es imposible predecir el momento de aparición. El pronóstico empeora con cada episodio de hemorragia sucesivo.

Las consecuencias clínicas de la presencia de sangre en el espacio subaracnoideo se pueden dividir en acontecimientos agudos, que se producen horas a días después de la hemorragia, y secuelas tardías asociadas al proceso de curación. Durante los primeros días siguientes a una hemorragia subaracnoidea, sea cual sea su etiología, aumenta el riesgo de sufrir lesiones isquémicas adicionales por el vasoespasmo que se produce en los vasos bañados en la sangre extravasada. Este problema tiene la máxima importancia en los casos de hemorragia subaracnoidea basal, dado que el vasoespasmo puede afectar a los vasos principales del polígono de Willis. Se ha propuesto que diversos mediadores participan en este proceso, como las endotelinas, el óxido nítrico y los metabolitos del ácido araquidónico. Durante la fase de curación de una hemorragia subaracnoidea se produce fibrosis y cicatrización meníngea, que, en ocasiones, condicionan una obstrucción del flujo del LCR y también la interrupción de las vías normales de reabsorción del mismo.

Malformaciones vasculares

Las malformaciones vasculares del cerebro se clasifican en cuatro tipos principales: malformaciones arteriovenosas, malformaciones cavernosas, telangiectasias capilares y angiomas venosos. De ellas, las dos primeras son las que se asocian a riesgo de hemorragia y aparición de síntomas neurológicos.

MORFOLOGÍA

Las **malformaciones arteriovenosas** (MAV) pueden afectar a los vasos del espacio subaracnoideo, cerebrales o ambos. Esta red enmarañada de canales vasculares con forma de gusanos tiene una prominente derivación arteriovenosa pulsátil con alto flujo de sangre. Está constituida principalmente por vasos sanguíneos muy aumentados de tamaño separados por tejido gliótico, a menudo con signos de una hemorragia previa. Algunos vasos pueden reconocerse como arterias con la lámina elástica interna duplicada y fragmentada, mientras que otros muestran un intenso engrosamiento o la sustitución parcial de la media por tejido conjuntivo hialinizado.

Las **malformaciones cavernosas** corresponden a canales vasculares distendidos y organizados laxamente, que se disponen adosados con paredes colagenizadas de espesor variable. En general no se identifica parénquima cerebral entre los vasos en este tipo de malformación. Se presentan con mayor frecuencia en el cerebelo, la protuberancia y las regiones subcorticales, por orden de frecuencia decreciente, y tienen un «flujo sanguíneo bajo» sin derivaciones arteriovenosas significativas. Es frecuente que haya focos de hemorragia, infartos y calcificaciones antiguas rodeando los vasos anómalos. Las **telangiectasias capilares** son focos microscópicos de canales vasculares dilatados de paredes finas separados por un parénquima cerebral relativamente normal, que se presentan con mayor frecuencia en la protuberancia. Los **angiomas venosos** (varices) consisten en agregados de canales venosos ectásicos. La **enfermedad de Foix-Alajouanine** (mielopatía necrosante angiodisgenética) es una malformación angiomatosa venosa de la médula espinal y las meninges que la cubren, localizada, principalmente, en la región lumbosacra y que se asocia a una lesión isquémica medular con síntomas neurológicos lentamente progresivos.

Características clínicas. Las malformaciones arteriovenosas son el tipo más frecuente de malformación vascular con repercusión clínica. Esta lesión afecta más a los hombres que a las mujeres, con una frecuencia de hasta dos veces mayor, y se manifiesta con mayor frecuencia entre los 10 y los 30 años de edad, con convulsiones, hemorragia intracerebral o hemorragia subaracnoidea. El territorio más frecuente es el de la arteria cerebral media, sobre todo sus ramas posteriores. Las malformaciones arteriovenosas grandes que se producen en el período neonatal pueden provocar insuficiencia cardíaca congestiva de alto gasto por la derivación de la sangre, especialmente si se afecta la vena de Galeno. Las malformaciones cavernosas son únicas dentro de este tipo de lesiones porque las formas familiares son relativamente frecuentes. La multiplicidad de las lesiones es una característica de los casos familiares, que se heredan como rasgos autosómicos dominantes de alta penetrancia.

CONCEPTOS CLAVE

Enfermedades cerebrovasculares

- *Ictus* o *accidente cerebrovascular* es el término clínico que se utiliza para definir un defecto neurológico de inicio agudo que se produce como consecuencia de lesiones vasculares hemorrágicas u obstructivas.
- El infarto cerebral se produce después de la pérdida de la irrigación de sangre y puede ser diseminado o focal. Puede afectar a las regiones con el aporte vascular menos protegido (zonas limítrofes).
- Los infartos cerebrales focales son con frecuencia de origen embólico. Un infarto no hemorrágico puede convertirse en hemorrágico con la disolución posterior de la embolia y la reperfusión consiguiente.
- Las hemorragias intraparenquimatosas primarias se deben habitualmente a hipertensión (principalmente, en la sustancia blanca, sustancia gris profunda o contenido de la fosa posterior) o a angiopatía amiloide cerebral.
- La hemorragia subaracnoidea espontánea normalmente se debe a una anomalía estructural vascular, como un aneurisma o una malformación arteriovenosa.

Infecciones

Las infecciones pueden dañar el sistema nervioso como consecuencia de una lesión directa de las neuronas o células de la glía por el agente infeccioso o indirecta por las toxinas micro-

bianas, los efectos destructivos de la respuesta inflamatoria o mecanismos de tipo inmunitario. Existen cuatro vías fundamentales a través de las cuales los microbios acceden al sistema nervioso. La *diseminación hematógena* es la más frecuente; los agentes infecciosos suelen conseguir el acceso a través de la circulación arterial, pero la diseminación también puede ser retrógrada por vía venosa a través de las anastomosis con las venas de la cara. La *implantación directa* de los microorganismos suele tener un origen traumático o, en ocasiones, se asocia a malformaciones congénitas (p. ej., mielomeningocele), que permiten un acceso fácil a los microorganismos. La *extensión local* puede tener su origen en estructuras adyacentes infectadas, como los senos paranasales, los dientes, el cráneo o las vértebras. Los virus también pueden transportarse a lo largo del *sistema nervioso periférico,* como sucede en los virus de la rabia y el herpes zóster. Los aspectos generales de la patología de los agentes infecciosos se comentan en el capítulo 8; a continuación se describen las formas definidas de infección del SNC (tabla 28-2).

Meningitis aguda

La meningitis es un proceso inflamatorio que afecta a las leptomeninges y el LCR dentro del espacio subaracnoideo, en general causado por una infección. Si la infección afecta tanto a las meninges como al parénquima cerebral subyacente, se denomina *meningoencefalitis.* Aunque la meningitis se debe normalmente a una infección, también puede aparecer en respuesta a un irritante no bacteriano introducido en el espacio subaracnoideo *(meningitis química).* Según la etiología y la evolución clínica de la enfermedad, la meningitis infecciosa se clasifica en términos generales en *piógena aguda* (normalmente, bacteriana), *aséptica* (normalmente, vírica aguda o subaguda) y *crónica* (normalmente, por tuberculosis, espiroquetas o criptococos). Cada uno de estos tipos se asocia a cambios característicos en el LCR.

Meningitis piógena aguda (meningitis bacteriana)

Una serie de microorganismos concretos pueden causar meningitis piógena aguda en los distintos grupos de edad: *Escherichia coli* y estreptococos del grupo B en los neonatos; en el otro extremo de la vida destacan *Streptococcus pneumoniae* y *Listeria monocytogenes;* y en adolescentes y adultos jóvenes, predomina *Neisseria meningitidis,* con acumulación de casos que plantean preocupación en salud pública. La introducción de las vacunas frente a *Haemophilus influenzae* ha reducido la incidencia de esta infección en los países desarrollados, sobre todo en los lactantes, que solían tener un alto riesgo.

Los pacientes muestran típicamente signos sistémicos de infección junto con irritación meníngea y deterioro neurológico, con cefalea, fotofobia, irritabilidad, obnubilación de conciencia y rigidez de nuca. La punción lumbar muestra un LCR turbio o francamente purulento, con un aumento de la presión y que puede contener hasta 90.000 neutrófilos por milímetro cúbico, con aumento de la concentración de proteínas y marcado descenso de la glucosa. Las bacterias pueden verse en un frotis, o pueden cultivarse, en ocasiones pocas horas antes de que aparezcan los neutrófilos. La meningitis piógena no tratada puede resultar mortal, mientras que el tratamiento eficaz con antibióticos reduce mucho la mortalidad. El síndrome de Waterhouse-Friderichsen se debe a una septicemia asociada a una meningitis con infartos hemorrágicos de las glándulas suprarrenales y petequias cutáneas (v. capítulo 24). Este cuadro es más frecuente en la meningitis por meningococos y neumococos. En inmunodeprimidos, la meningitis purulenta puede deberse a varios agentes infecciosos adicionales, como *Klebsiella* o gérmenes anaerobios, y puede tener una evolución clínica atípica con hallazgos no característicos en el LCR, lo que dificulta mucho el diagnóstico temprano.

Tabla 28-2 Infecciones frecuentes en el sistema nervioso central

Tipo de infección	Síndrome clínico	Gérmenes causantes habituales
Infecciones bacterianas		
Meningitis	Meningitis piógena aguda	*Escherichia coli* o estreptococos del grupo B (lactantes) *Neisseria meningitidis* (adultos jóvenes) *Streptococcus pneumoniae* o *Listeria monocytogenes* (adultos mayores)
	Meningitis crónica	*Mycobacterium tuberculosis*
Infecciones localizadas	Absceso	Estreptococos y estafilococos
	Empiema	Polimicrobiana (estafilococos, anaerobios gramnegativos)
Infecciones víricas		
Meningitis	Meningitis aséptica aguda	Enterovirus Sarampión (panencefalitis esclerosante subaguda) Especies de gripe Virus de la coriomeningitis linfocítica
Encefalitis	Síndromes encefalíticos	Virus del herpes simple (VHS-1 y VHS-2) Citomegalovirus Virus de la inmunodeficiencia humana Virus del polioma JC (leucoencefalopatía multifocal progresiva)
	Encefalitis transmitida por artrópodos	Virus del Nilo occidental Virus de la encefalitis equina oriental Virus de la encefalitis equina occidental Virus de la encefalitis de San Luis Virus de la encefalitis La Crosse Virus de la encefalitis equina venezolana Virus de la encefalitis japonesa Virus de la encefalitis transmitida por garrapatas
Síndromes del tronco del encéfalo y la médula espinal	Romboencefalitis	Rabia
	Poliomielitis medular	Polio Virus del Nilo occidental
Rickettsias, espiroquetas y hongos		
Síndromes meningíticos	Fiebre exantemática de las Montañas Rocosas	*Rickettsia rickettsii*
	Neurosífilis	*Treponema pallidum*
	Enfermedad de Lyme (neuroborreliosis)	*Borrelia burgdorferi*
	Meningitis fúngica	*Cryptococcus neoformans* *Candida albicans*
Protozoos y metazoos		
Síndromes meningíticos	Paludismo cerebral	*Plasmodium falciparum*
	Encefalitis amebiana	Especies de *Naegleria*
Infecciones localizadas	Toxoplasmosis	*Toxoplasma gondii*
	Cisticercosis	*Taenia solium*

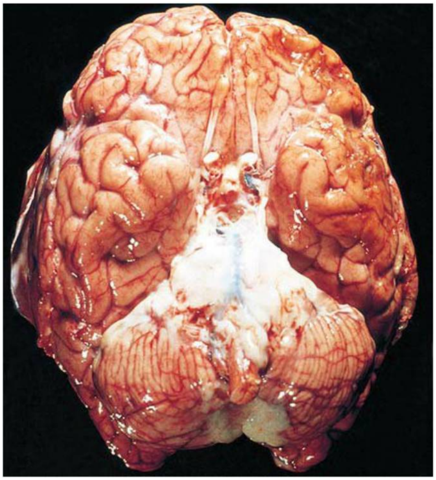


Figura 28-21 Meningitis piógena. Una capa gruesa de exudado supurado cubre el tronco del encéfalo y el cerebelo y engrosa las leptomeninges. (Tomado de Golden JA, Louis DN: Images in clinical medicine: acute bacterial meningitis. N Engl J Med 333:364, 1994.)

MORFOLOGÍA

En la meningitis aguda es evidente el exudado dentro de las leptomeninges, sobre la superficie del cerebro (fig. 28-21). Los vasos meníngeos están ingurgitados y son prominentes. La distribución anatómica del exudado varía; en la meningitis por *H. influenzae* suele ser basal, mientras que en la producida por meningococos la densidad suele ser máxima encima de las convexidades cerebrales, cerca del seno sagital. Desde las áreas de máxima acumulación, se pueden seguir unos trayectos purulentos a lo largo de los vasos sanguíneos sobre la superficie del cerebro. Cuando la meningitis es fulminante, la inflamación puede extenderse hacia los ventrículos, produciendo ventriculitis.

En el estudio con el microscopio, los neutrófilos llenan todo el espacio subaracnoideo en áreas gravemente afectadas, o pueden encontrarse predominantemente rodeando los vasos sanguíneos leptomeníngeos en los casos menos graves. En la meningitis no tratada, la tinción de Gram muestra un número variable de bacterias. En la meningitis fulminante, las células inflamatorias infiltran las paredes de las venas leptomeníngeas y pueden extenderse focalmente a la sustancia del cerebro (cerebritis). La flebitis también puede provocar oclusión venosa e infarto hemorrágico en el cerebro subyacente.

Tras una meningitis piógena puede aparecer fibrosis leptomeníngea, que causa hidrocefalia. Especialmente en el caso de la meningitis neumocócica, grandes cantidades de polisacáridos capsulares del germen producen un exudado gelatinoso, lo que induce la fibrosis aracnoidea, en un cuadro conocido como **aracnoiditis adhesiva crónica.**

Meningitis aséptica (vírica)

El término meningitis aséptica se utiliza en la clínica para indicar una enfermedad caracterizada por la ausencia de bacterias en el cultivo en un paciente con manifestaciones de meningitis, incluida irritación meníngea, fiebre y alteraciones de la conciencia de inicio relativamente agudo. La enfermedad suele ser de etiología vírica (en el 80% de los casos por enterovirus), aunque puede ser bacteriana, por rickettsias o autoinmunitaria. La evolución clínica no es tan fulminante como en la meningitis piógena y, al contrario que en aquella, la exploración del LCR muestra pleocitosis con presencia de linfocitos, elevación moderada de proteínas y glucosa casi siempre normal. Las meningitis víricas suelen ser autolimitadas y se tratan de forma sintomática. Es importante recordar que incluso usando métodos de detección de patógenos de tipo molecular, el agente etiológico solo se reconoce en una minoría de casos. Cuando se consigue, los enterovirus son la causa más frecuente y representan un 80% de los casos. El espectro de patógenos varía según la estación y la región geográfica. Se puede producir un cuadro clínico parecido a una meningitis aséptica por la rotura de un quiste epidermoide hacia el espacio subaracnoideo o la introducción de un irritante químico (meningitis química). En estos casos, el LCR es estéril y se observa una pleocitosis con neutrófilos y aumento de la concentración de proteínas, aunque la glucosa suele ser normal.

Infecciones supurativas agudas focales

Absceso cerebral

Los abscesos cerebrales son un foco localizado de tejido cerebral con inflamación asociada, que, en general, se deben a una infección bacteriana. Pueden deberse a una implantación directa de microorganismos, a la extensión local desde focos adyacentes (mastoiditis o sinusitis paranasal) o a la diseminación hematógena (normalmente, desde una localización primaria en el corazón, pulmones o huesos de las extremidades, o después de una extracción dental). Entre los trastornos predisponentes están la endocarditis bacteriana aguda, que puede producir abscesos cerebrales múltiples; las cardiopatías congénitas cianógenas asociadas a un cortocircuito derecha-izquierda y pérdida del filtro pulmonar para los microorganismos; la sepsis pulmonar crónica, como se describe en las bronquiectasias, y las enfermedades sistémicas con inmunodepresión. Los estreptococos y estafilococos son los gérmenes responsables que con más frecuencia se identifican en los pacientes no inmunodeprimidos.

MORFOLOGÍA

Los abscesos son lesiones delimitadas con necrosis licuefactiva central rodeada por edema cerebral (fig. 28-22). En el margen externo de la lesión necrótica se identifica un tejido de granulación exuberante y neovascularización alrededor de la necrosis. Los vasos neoformados tienen un aumento anómalo de la permeabilidad, lo que explica el importante edema vasógeno en el tejido cerebral adyacente. En las lesiones bien establecidas, los fibroblastos derivados de las paredes de los vasos producen una cápsula colágena. En la periferia de la cápsula fibrosa se aprecia una zona de gliosis reactiva, que contiene numerosos astrocitos gemistocíticos.

Los abscesos son lesiones destructivas y los pacientes presentan a menudo defectos focales progresivos; también pueden aparecer signos generales relacionados con el aumento de la presión intracraneal. El recuento de leucocitos en el LCR y las concentraciones de proteínas son típicamente altos, mientras que el contenido de glucosa es normal. La fuente de la infección puede ser evidente o puede corresponder a un foco pequeño y alejado asintomático. El aumento de la presión intracraneal puede provocar una herniación mortal. Otras complicaciones son la rotura del absceso con ventriculitis o

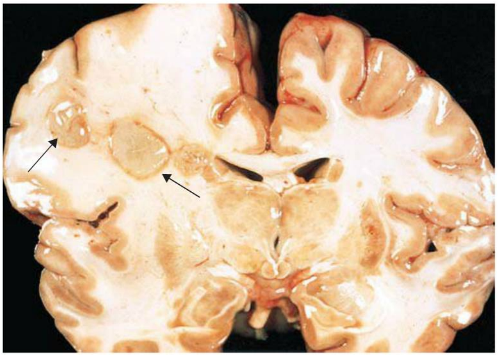


Figura 28-22 Abscesos cerebrales *(flechas).*

meningitis y trombosis de senos venosos. La cirugía y los antibióticos reducen una tasa de mortalidad elevada sin tratamiento por debajo del 10%.

Empiema subdural

El espacio subdural puede verse afectado por infecciones bacterianas o, con menos frecuencia, micóticas, originadas en los huesos del cráneo o los senos paranasales y que dan lugar a un empiema subdural. Aunque los espacios aracnoideos y subaracnoideos subyacentes normalmente no están afectados, un empiema subdural grande puede producir un efecto de masa o una tromboflebitis de las venas emisarias que atraviesan el espacio subdural, dando lugar a oclusión venosa e infarto cerebral. Además de los síntomas relacionados con la fuente de la infección, la mayoría de los pacientes tienen fiebre, cefalea y rigidez de cuello. El perfil del LCR es parecido al que se encuentra en los abscesos cerebrales, porque ambos son procesos infecciosos parameníngeos. Sin tratamiento pueden desarrollarse signos neurológicos focales que orientan sobre el lugar de la infección, obnubilación y coma. Con un diagnóstico y tratamiento precoces, incluido el drenaje quirúrgico, es posible la resolución y recuperación completa, que deja como único hallazgo residual una dura engrosada.

Abscesos extradurales

Los abscesos extradurales, habitualmente asociados a una osteomielitis, se suelen originar en focos adyacentes de infección, como sinusitis o una cirugía previa. Cuando los abscesos se producen en el espacio epidural de la columna, pueden causar compresión de la médula espinal y constituyen una urgencia neuroquirúrgica.

Meningoencefalitis bacteriana crónica

Las infecciones bacterianas crónicas de las meninges y el cerebro pueden deberse a *Mycobacterium tuberculosis, Treponema pallidum* y especies de *Borrelia.*

Tuberculosis

La tuberculosis del SNC puede ser parte de la enfermedad activa en otros lugares del cuerpo o aparecer de forma aislada tras la siembra a partir de lesiones silentes a otros niveles, sobre todo los pulmones. Puede afectar a las meninges del cerebro.

Características clínicas. Los pacientes con una meningitis tuberculosa suelen tener cefalea, malestar, confusión mental

MORFOLOGÍA

El patrón más frecuente de la afectación tuberculosa es una **meningoencefalitis** difusa. El espacio subaracnoideo contiene un exudado gelatinoso o fibrinoso, que afecta de forma característica a la base del cerebro y provoca la obliteración de las cisternas y el atrapamiento de los pares craneales. Puede haber áreas blancas delimitadas de inflamación dispersas sobre las leptomeninges. En el estudio con el microscopio se observa un infiltrado inflamatorio mixto constituido por linfocitos, células plasmáticas y macrófagos. Los casos más floridos muestran granulomas perfectamente formados, a menudo con necrosis caseosa y células gigantes. Las arterias que discurren a través del espacio subaracnoideo pueden mostrar endoarteritis obliterante con infiltrados inflamatorios e importante engrosamiento de la íntima. A menudo se identifican los gérmenes con las tinciones acidorresistentes. El proceso infeccioso puede extenderse hacia el plexo coroideo y la superficie ependimaria, diseminándose a través del LCR. En los casos de larga evolución, puede aparecer una aracnoiditis fibrosa adhesiva densa, más llamativa a nivel de la base del cerebro. Puede asociarse a hidrocefalia.

La afectación del SNC puede también adoptar la forma de una o más masas intraparenquimatosas bien delimitadas **(tuberculomas),** que se pueden asociar a una meningitis. Un tuberculoma puede alcanzar varios centímetros de diámetro y producir un efecto de masa significativo. Estas lesiones suelen tener un área central de necrosis caseosa rodeada por granulomas; puede producirse calcificación en las lesiones inactivas.

y vómitos. El LCR muestra típicamente una pleocitosis constituida por células mononucleadas o una mezcla de neutrófilos y mononucleares. La concentración de proteínas está elevada (a menudo llamativamente) y el contenido de glucosa habitualmente está algo reducido o es normal. La complicación más grave de la meningitis tuberculosa crónica es una fibrosis en la aracnoides, que puede producir hidrocefalia, y una endoarteritis obliterante, que ocasiona oclusión arterial e infarto del cerebro subyacente. Cuando el proceso afecta al espacio subaracnoideo de la médula espinal, puede lesionar también las raíces nerviosas. Los tuberculomas producen síntomas propios de las lesiones cerebrales ocupantes de espacio y deben ser diferenciados de los tumores del SNC.

La tuberculosis del SNC en pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida) es parecida a nivel patológico, aunque la reacción del anfitrión puede ser menor que en los individuos inmunocompetentes. Los pacientes VIH-positivos también tienen riesgo de sufrir una infección por *Mycobacterium avium intracellulare,* en general cuando existe una infección diseminada. Estas lesiones forman típicamente láminas confluentes de macrófagos llenos de gérmenes, con pocos o ningún granuloma.

Neurosífilis

La neurosífilis es una manifestación del estadio terciario de la sífilis y se presenta aproximadamente en el 10% de las personas infectadas que no han recibido tratamiento. Los principales patrones de afectación del SNC son la neurosífilis meningovascular, la neurosífilis parética y la tabes dorsal. Los pacientes muestran con frecuencia cuadros mixtos o incompletos, sobre todo combinaciones de tabes dorsal y enfermedad parética (parálisis tabética). Los pacientes infectados por el VIH tienen un mayor riesgo de presentar neurosífilis, en concreto una meningitis sifilítica aguda o una enfermedad meningovascular, por la alteración de la inmunidad mediada por células. La velocidad de progresión y la gravedad de la enfermedad también están aceleradas por este mismo motivo.

MORFOLOGÍA

La neurosífilis puede manifestarse con distintas formas clínicas:

- La **neurosífilis meningovascular** es una meningitis crónica que afecta normalmente a la base del cerebro y de forma más variable a las convexidades del cerebro y las leptomeninges medulares. Además, puede aparecer asociada a una endoarteritis obliterante (arteritis de Heubner) con una reacción inflamatoria perivascular característica rica en células plasmáticas y linfocitos abundantes. También pueden encontrarse gomas cerebrales (lesiones de tipo masa ricas en células plasmáticas) en las meninges y extenderse hacia el parénquima.
- La **neurosífilis parética** se debe a la invasión del cerebro por *T. pallidum* y se manifiesta en clínica como una pérdida progresiva e insidiosa de las funciones mentales asociada a alteraciones del estado de ánimo (incluido el delirio de grandeza), que culminan en una demencia grave **(paresia general de los locos).** Las lesiones parenquimatosas de la corteza cerebral son especialmente frecuentes en el lóbulo frontal, aunque también pueden afectarse otras áreas de la isocorteza. Las lesiones se caracterizan por pérdida neuronal, proliferación intensa de la microglía (bastones), gliosis y depósitos de hierro. Este depósito se pone de manifiesto con la tinción azul de Prusia a nivel perivascular y del neurópilo y posiblemente sea secuela de pequeñas hemorragias derivadas de lesiones en la microcirculación. En ocasiones se pueden identificar las espiroquetas en los cortes de tejido.
- La **tabes dorsal** es consecuencia del daño que sufren los nervios sensitivos de las raíces dorsales, deteriorando el sentido postural articular y provocando ataxia (ataxia locomotora). La pérdida de la sensación dolorosa provoca daños en piel y articulaciones (articulaciones de Charcot). Por último, pueden verse otras alteraciones sensitivas, en particular los «dolores fulgurantes» característicos, y ausencia de reflejos tendinosos profundos. El estudio microscópico muestra pérdida tanto de axones como de mielina en las raíces dorsales, con la consiguiente palidez y atrofia de las columnas dorsales de la médula espinal. En las lesiones medulares no se identifican los gérmenes.

Neuroborreliosis (enfermedad de Lyme)

La enfermedad de Lyme es causada por la espiroqueta *Borrelia burgdorferi*, que se transmite por diversas especies de garrapatas *Ixodes* (v. capítulo 8). La afectación del sistema nervioso se llama *neuroborreliosis*. Los signos y síntomas neurológicos que provoca son muy variados y comprenden meningitis aséptica, parálisis del nervio facial, encefalopatía leve y otras polineuropatías, además de encefalopatía. Los pocos casos autopsiados muestran una proliferación focal de células de la microglía cerebral y también gérmenes extracelulares dispersos.

Meningoencefalitis vírica

La encefalitis vírica es una infección parenquimatosa del cerebro que se asocia prácticamente en todos los casos a inflamación meníngea (meningoencefalitis) y en ocasiones a una afectación simultánea de la médula espinal (encefalomielitis).

El sistema nervioso es particularmente susceptible a determinados virus. Este tropismo neural adopta varias formas; algunos virus infectan tipos específicos de células dentro del SNC (p. ej., oligodendrocitos), mientras que otros afectan preferentemente a regiones particulares del cerebro (p. ej., zona medial de los lóbulos temporales o el sistema límbico). La latencia es una fase importante de varias infecciones víricas del SNC (p. ej., herpes zóster, leucoencefalopatía multifocal progresiva). Las infecciones víricas sistémicas sin evidencia directa de penetración por los virus del SNC pueden seguirse de una enfermedad por mecanismos inmunitarios, como la desmielinización perivenosa (v. «Encefalomielitis diseminada aguda y encefalomielitis hemorrágica necrosante aguda»). La infección intrauterina por virus puede dar lugar a malformaciones congénitas, como sucede en la rubéola. Se puede encontrar un síndrome de enfermedad degenerativa lentamente progresiva muchos años después de una infección vírica; un ejemplo de este grupo es el parkinsonismo postencefalítico, que apareció tras la pandemia de gripe de 1918.

Encefalitis vírica transmitida por artrópodos

Los arbovirus son una causa importante de encefalitis epidémica, especialmente en las regiones tropicales del mundo, y pueden causar una morbilidad grave y una elevada mortalidad. Entre los tipos más frecuentes en el hemisferio occidental se encuentran la encefalitis equina occidental y oriental, el virus del Nilo occidental y los virus venezolanos, de San Luis y La Crosse; en otras regiones del mundo también destacan, dentro de los arbovirus patógenos, los virus japonés B (Extremo Oriente), del valle Murray (Australia y Nueva Guinea) y los transmitidos por garrapatas (Rusia y Europa oriental).

Todos estos virus tienen anfitriones animales e insectos vectores. Clínicamente, los pacientes desarrollan síntomas neurológicos generalizados, como convulsiones, confusión, delirio y estupor o coma, así como signos focales, como asimetría refleja y parálisis ocular. La afectación de la médula espinal en la encefalitis del Nilo occidental puede ocasionar un síndrome parecido a la polio con parálisis. El LCR normalmente es incoloro, pero con una pequeña elevación de la presión y una concentración de proteínas elevada, con glucosa normal. Inicialmente, en el LCR aparece una pleocitosis neutrófila que se convierte con rapidez en linfocitosis.

MORFOLOGÍA

Las encefalitis por arbovirus producen un cuadro histopatológico similar, que solo se diferencia en la gravedad y extensión. Típicamente se aprecia una meningoencefalitis caracterizada por la acumulación de linfocitos a nivel perivascular (en ocasiones, con neutrófilos) (fig. 28-23*A*). Se ven zonas multifocales de necrosis en la sustancia gris y blanca; en concreto, se observan evidencias de necrosis de neuronas aisladas con fagocitosis de los restos neuronales **(neuronofagia).** Las células de la microglía forman pequeños agregados alrededor de los focos de necrosis, que se conocen como **nódulos de microglía** (fig. 28-23*B*). En los casos graves puede haber vasculitis necrosante, con hemorragias focales asociadas. Aunque algunos virus se pueden identificar por la formación de unos cuerpos de inclusión intracelulares, lo más habitual es que se identifiquen por una combinación de métodos ultraestructurales, inmunohistoquímicos y moleculares.

Virus del herpes simple de tipo 1

La encefalitis por virus del herpes simple de tipo 1 (VHS-1) se presenta, sobre todo, en niños y adultos jóvenes. Aproximadamente el 10% de los individuos afectados tienen antecedentes de una infección herpética previa. Los síntomas de presentación habituales incluyen alteraciones en el estado de ánimo, la memoria y el comportamiento. Los métodos basados en la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para la detección de virus en muestras de LCR han facilitado el diagnóstico y el reconocimiento de este cuadro en un subgrupo de pacientes con una forma menos grave de la enfermedad. Los fármacos antivíricos permiten el tratamiento eficaz en muchos casos, con

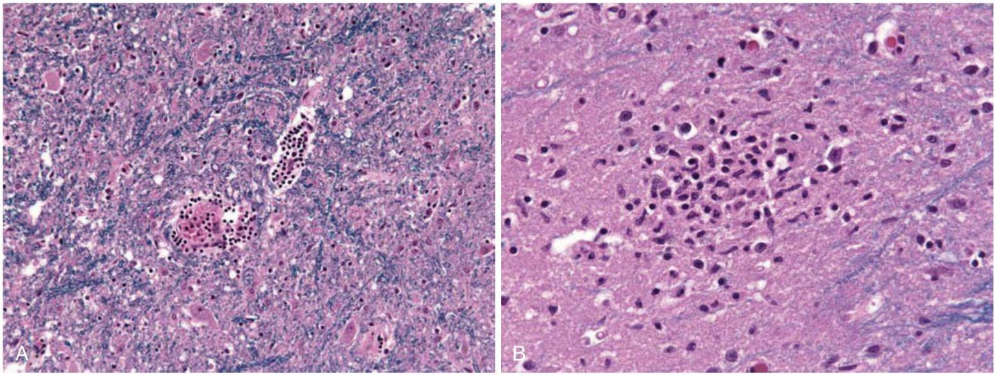


Figura 28-23 Entre los hallazgos característicos de la encefalitis vírica hay una acumulación perivascular de linfocitos **(A)** y nódulos de microglía **(B).**

una significativa reducción de la mortalidad. En algunos individuos, la encefalitis por VHS-1 tiene una evolución subaguda con manifestaciones clínicas (debilidad, obnubilación, ataxia, convulsiones), que evolucionan durante un período de tiempo más prolongado (4-6 semanas). Recientemente se ha encontrado un aumento de la incidencia de encefalitis por VHS en pacientes con las infrecuentes mutaciones hereditarias con pérdida de función de la vía de señalización TLR3, lo que apoya la implicación de la transmisión de señales a través de un receptor de tipo señuelo en el control de las infecciones por VHS.

MORFOLOGÍA

La encefalitis herpética comienza en las regiones inferior y medial de los lóbulos temporales y las circunvoluciones orbitarias de los lóbulos frontales, donde es más intensa (fig. 28-24). La infección es necrosante y, a menudo, hemorrágica en las regiones más afectadas. Es normal encontrar infiltrados inflamatorios perivasculares y cuerpos de inclusión víricos intranucleares Cowdry de tipo A en las neuronas y las células de la glía. En los pacientes con una encefalitis por VHS-1 de lenta evolución la afectación cerebral es más difusa.

Virus del herpes simple de tipo 2

El virus del herpes simple de tipo 2 (VHS-2) también puede infectar el sistema nervioso. En los adultos produce meningitis, pero hasta el 50% de los neonatos nacidos por parto vaginal de mujeres con infecciones genitales primarias activas por VHS adquieren la infección durante el paso por el canal del parto y desarrollan una encefalitis grave. En los individuos con una infección por VIH activa, el VHS-2 puede producir una encefalitis hemorrágica y necrosante aguda.

Virus de la varicela-zóster (herpes zóster)

La infección primaria por la varicela produce uno de los exantemas infantiles (varicela), que en general no se asocia a manifestaciones neurológicas. Tras la infección cutánea, el virus establece una infección latente en las neuronas sensitivas de los ganglios de la raíz dorsal o del trigémino. La reactivación de la infección en los adultos se manifiesta como una erupción vesiculosa dolorosa en la piel en el territorio de uno o más dermatomas *(culebrillas)*. La reactivación del herpes zóster es típicamente un proceso autolimitado, pero puede asociarse a un síndrome de neuralgia postherpética (sobre todo en pacientes mayores de 60 años) caracterizado por dolor

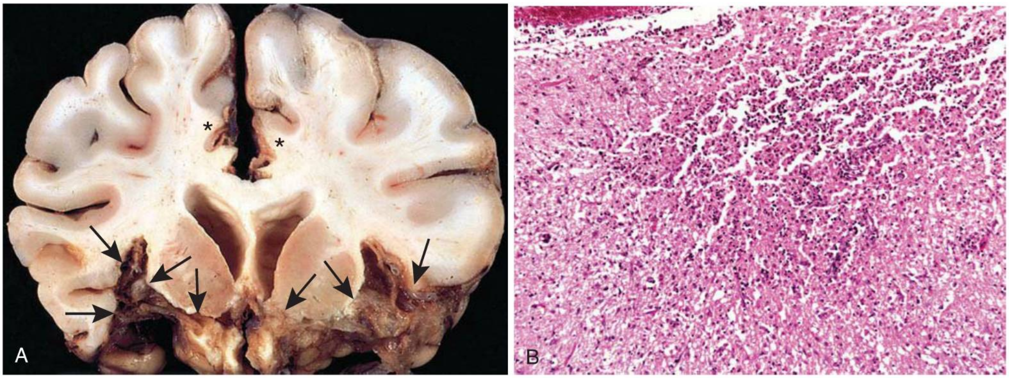


Figura 28-24 **A.** Encefalitis herpética que muestra la destrucción extensa de los lóbulos frontal inferior y temporal anterior *(flechas)* y la circunvolución del cíngulo *(asteriscos)*. **B.** Un proceso inflamatorio necrosante caracteriza la encefalitis herpética aguda. (**A,** por cortesía del Dr. T. W. Smith, University of Massachusetts Medical School, Worcester, Mass.)

persistente, que en ocasiones es inducido por estímulos que no son dolorosos normalmente.

La afectación franca del SNC por herpes zóster es mucho menos frecuente, pero puede ser grave. El herpes zóster también puede causar una arteritis granulomatosa. En los pacientes inmunodeprimidos puede producirse una encefalitis aguda caracterizada por numerosas lesiones desmielinizantes bien delimitadas, que posteriormente se necrosan.

Citomegalovirus

El CMV infecta el sistema nervioso en fetos y personas inmunodeprimidas. La infección intrauterina causa una necrosis periventricular, que produce una importante destrucción del cerebro, seguida más tarde por microcefalia y calcificación periventricular. El CMV es un patógeno vírico oportunista habitual en los pacientes con sida, y en estos casos también afecta al SNC.

MORFOLOGÍA

En los individuos inmunodeprimidos, el CMV suele provocar una encefalitis subaguda, que puede asociarse a la presencia de células con inclusiones del virus (v. fig. 8-15). La infección suele localizarse en las regiones subependimarias paraventriculares del cerebro, donde causa una ventriculoencefalitis necrosante hemorrágica aguda y una plexitis coroidea. El virus puede también atacar la médula espinal y las raíces más distales, y ocasionar una radiculoneuritis dolorosa. Puede infectarse cualquier célula del SNC (neuronas, glía, epéndimo o endotelio). Es fácil reconocer las células aumentadas de tamaño con inclusiones intranucleares e intracitoplásmicas llamativas con el microscopio óptico convencional, y la infección por CMV se confirma con la inmunohistoquímica.

Poliomielitis

Aunque la poliomielitis paralítica se ha erradicado en muchas partes del mundo gracias a la vacunación, todavía quedan unos pocos países donde sigue representando un problema importante. En los pacientes no vacunados, la infección por poliovirus causa principalmente gastroenteritis subclínica o leve, igual que la ocasionada por otros miembros del grupo de los picornavirus dentro de los enterovirus. Sin embargo, en una pequeña fracción de la población vulnerable, el virus invade secundariamente el sistema nervioso.

MORFOLOGÍA

Los casos agudos muestran manguitos perivasculares de células mononucleares y neuronofagia de las **motoneuronas del asta anterior de la médula espinal.** La reacción inflamatoria se suele limitar al asta anterior, pero puede extenderse a la posterior y en ocasiones es lo bastante grave como para producir cavitación. Se ha detectado el ARN del poliovirus en las motoneuronas del asta anterior. Algunas veces se afectan también los núcleos de los pares craneales. El estudio *post mortem* de los supervivientes a largo plazo de una poliomielitis sintomática muestra pérdida de neuronas y gliosis en el asta anterior afectada de la médula espinal, cierto grado de inflamación residual, atrofia de las raíces medulares anteriores (motoras) y atrofia neurógena del músculo desnervado.

Características clínicas. La infección del SNC se manifiesta, inicialmente, con irritación meníngea y un cuadro en el LCR compatible con una meningitis aséptica. La enfermedad puede no progresar más o evolucionar hasta afectar a la médula espinal. Cuando el proceso afecta a las motoneuronas de la médula espinal, se produce una parálisis flácida con pérdida de masa muscular e hiporreflexia en la región corporal correspondiente –constituye la lesión residual neurológica permanente de la poliomielitis–. La destrucción de las motoneuronas implica la aparición de una paresia o parálisis; la afectación del diafragma o los músculos intercostales es origen de un compromiso respiratorio grave que puede causar la muerte del paciente. A veces la infección aguda se complica con una miocarditis. En algunos casos, de 25 a 35 años después de que la infección inicial se resuelva, puede aparecer un *síndrome pospolio.* Este se caracteriza por debilidad progresiva asociada a la disminución de la masa muscular y dolor. Este síndrome se ha atribuido a la pérdida neuronal añadida por el envejecimiento con mecanismos inflamatorios, pero sin evidencias convincentes de reactivación del virus.

Rabia

La rabia es una encefalitis grave que se transmite al ser humano por la mordedura de un animal afectado, en general un perro o alguno de los mamíferos salvajes que actúan como reservorios naturales. La exposición a algunas especies de murciélagos, incluso sin signos de mordedura, también puede producir la rabia.

MORFOLOGÍA

La exploración externa del cerebro muestra intenso edema y congestión vascular. A nivel microscópico se observa una extensa degeneración neuronal con una reacción inflamatoria más grave en el tronco del encéfalo. También pueden afectarse los ganglios basales, la médula espinal y los ganglios de la raíz dorsal. Los **cuerpos de Negri,** que son el dato microscópico patognomónico, son inclusiones citoplásmicas redondeadas a ovaladas y eosinófilas que pueden localizarse en las neuronas piramidales del hipocampo y las células de Purkinje del cerebelo, lugares en los que no suele asociarse a inflamación (fig. 28-25). Es posible detectar el virus de la rabia en los cuerpos de Negri con técnicas de inmunohistoquímica y ultraestructurales.

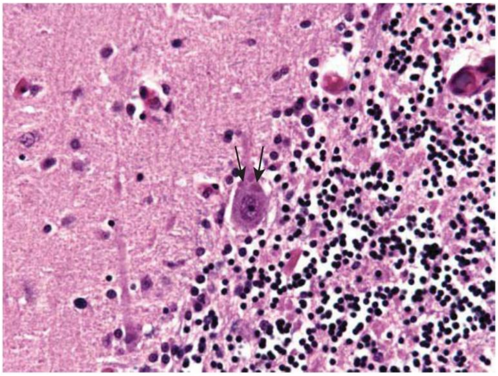


Figura 28-25 El hallazgo histológico diagnóstico en la rabia es el cuerpo de Negri eosinófilo, que se observa aquí en una célula de Purkinje *(flechas).*

Características clínicas. El virus entra en el SNC por vía ascendente siguiendo los nervios periféricos desde el lugar de la herida, por lo que el período de incubación (que suele oscilar entre 1 y 3 meses) depende de la distancia entre la herida y el cerebro. La enfermedad se manifiesta, inicialmente, con síntomas inespecíficos de malestar, cefalea y fiebre, aunque la aparición de parestesias locales alrededor de la herida junto con estos síntomas es diagnóstica. A medida que avanza la infección, el paciente muestra una excitabilidad extraordinaria del SNC y el más mínimo contacto es doloroso, con respuestas motoras violentas e incluso convulsiones. La contractura de la musculatura faríngea al tragar hace que aparezca espuma en la boca, lo que genera aversión a la deglución, incluso de agua (hidrofobia). Aparecen signos de irritación meníngea y, al progresar la enfermedad, parálisis flácida. Los períodos alternantes de manía y estupor evolucionan hasta el coma y, finalmente, la muerte por insuficiencia respiratoria.

Virus de la inmunodeficiencia humana

Antes de que se dispusiera de tratamientos antirretrovíricos eficaces, se identificaban alteraciones neuropatológicas en el estudio *post mortem* hasta del 80 al 90% de los casos de sida. Estos cambios se deben a los efectos directos del virus en el sistema nervioso, a las infecciones oportunistas y a los linfomas primarios del SNC, de los que la mayoría correspondían a linfomas de alto grado B positivos para el VEB. La eficacia del tratamiento antirretrovírico con múltiples fármacos ha disminuido la frecuencia de esos efectos secundarios de la infección por el VIH.

La meningitis aséptica por VIH se presenta 1-2 semanas después de la seroconversión en el 10% de los pacientes aproximadamente. Se puede demostrar la presencia de anticuerpos frente al VIH y aislar el virus del LCR. Los estudios neuropatológicos de las fases inicial y aguda de la invasión del sistema nervioso por el VIH demuestran una meningitis linfocítica leve, inflamación perivascular y cierta pérdida de mielina. Dentro de las células del SNC, solo la microglía expresa el correceptor CD4 y los receptores de quimiocinas (CCR5 o CXCR4), necesarias en combinación para que la infección por VIH sea eficiente. Durante la fase crónica, es frecuente encontrar una encefalitis por el VIH si se hace la autopsia.

Se ha descrito un «síndrome inflamatorio por la reconstitución inmune» (SIRI) en los pacientes con sida tras el tratamiento eficaz; este síndrome se reconoce como un deterioro paradójico tras el inicio del tratamiento y es una respuesta inflamatoria «reconstituida» exuberante mientras reciben antirretrovíricos (v. capítulo 6). En el SNC, el SIRI provoca una exacerbación paradójica de los síntomas secundarios a las infecciones oportunistas. Los estudios neuropatológicos confirman una intensa inflamación con presencia de linfocitos CD8+.

MORFOLOGÍA

La encefalitis por el VIH es una reacción inflamatoria crónica con infiltrados ampliamente diseminados de **nódulos de microglía,** que suelen contener **células gigantes multinucleadas** derivadas de los macrófagos; en ocasiones se identifican focos asociados de necrosis tisular y gliosis reactiva (fig. 28-26). Algunos de los nódulos de microglía se encuentran en la cercanía de vasos sanguíneos pequeños, que muestran células endoteliales anómalamente prominentes y macrófagos perivasculares espumosos o cargados de pigmento. Esos cambios se producen, especialmente, en la sustancia blanca subcortical, el diencéfalo y el tronco del encéfalo. En algunos casos, también se produce un trastorno de sustancia blanca que se caracteriza por áreas multifocales o difusas de palidez de mielina con tumefacción axónica y gliosis asociadas. El VIH se puede detectar en los linfocitos CD4+ mononucleados, en macrófagos multinucleados y en la microglía.

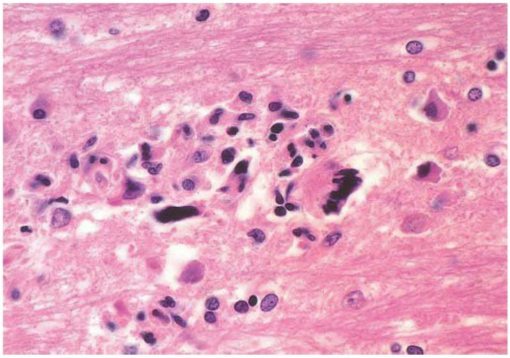


Figura 28-26 Encefalitis por el VIH. Obsérvense un nódulo de microglía y células gigantes multinucleadas.

Los cambios cognitivos, algunos leves y otros lo bastante floridos como para llamarlos *demencia asociada al VIH,* parecen persistir en la era de los regímenes terapéuticos eficaces frente al VIH. Parece que este trastorno se relaciona más con la activación inflamatoria de las células de la microglía, de las que no todas están infectadas por el VIH, en lugar de correlacionarse con una lesión patológica específica. Se ha propuesto una amplia gama de posibles mecanismos para la disfunción y lesión neuronal en este contexto, incluidas las acciones de las citocinas inflamatorias y una cascada de efectos tóxicos de las proteínas derivadas del VIH; con toda probabilidad, ambas contribuyen a la patogenia de la lesión cerebral (v. capítulo 6).

Leucoencefalopatía multifocal progresiva

La leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) es una encefalitis causada por el virus del polioma JC, un virus del polioma; dado que este virus infecta preferentemente a los oligodendrocitos, el principal efecto patológico es la desmielinización. La enfermedad afecta de forma casi exclusiva a individuos inmunodeprimidos en diversas situaciones clínicas, como los síndromes linfoproliferativos o mieloproliferativos crónicos, la quimioterapia inmunodepresora, incluidos los anticuerpos monoclonales frente a las integrinas, las enfermedades granulomatosas y el sida.

Aunque la mayoría de las personas muestra evidencia serológica de exposición al virus a los 14 años, la infección primaria es asintomática. La LMP se produce como consecuencia de la reactivación del virus en una situación de inmunodepresión. Los pacientes desarrollan signos y síntomas neurológicos focales e implacablemente progresivos, y en los estudios de imagen se muestran lesiones extensas, a menudo multifocales, con un anillo que se realza en la lesiones de la sustancia blanca hemisférica o cerebelosa.

MORFOLOGÍA

Las lesiones son áreas parcheadas, irregulares y mal definidas de destrucción de la sustancia blanca, que aumentan de tamaño a medida que la enfermedad avanza (fig. 28-27). Microscópicamente, cada

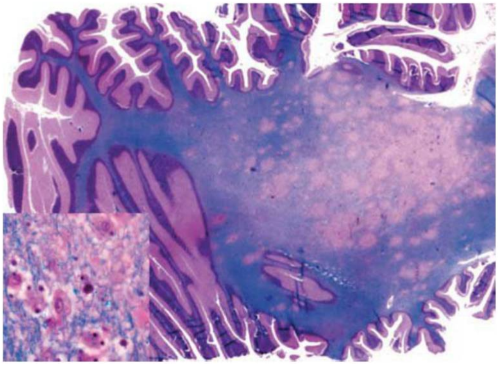


Figura 28-27 Leucoencefalopatía multifocal progresiva. Este corte teñido para la mielina muestra áreas irregulares y poco delimitadas de desmielinización que confluyen en algunas zonas. *Recuadro.* El núcleo aumentado de tamaño de un oligodendrocito representa el efecto de la infección vírica.

lesión muestra una zona de desmielinización, sobre todo de localización subcortical, en cuyo centro se encuentran macrófagos dispersos cargados de lípidos y un número reducido de axones. En los bordes de la lesión se observan núcleos muy aumentados de tamaño de oligodendrocitos, que contienen inclusiones víricas anfófilas de aspecto vítreo (v. fig. 28-27, *recuadro*), que se pueden confirmar con la inmunohistoquímica. En el seno de la lesión también pueden encontrarse astrocitos gigantes extraños con uno o varios núcleos hipercromáticos e irregulares, mezclados con astrocitos típicos reactivos. En pocos casos se ha demostrado la infección de las neuronas granulosas del cerebelo.

Panencefalitis esclerosante subaguda

La panencefalitis esclerosante subaguda (PES) es un síndrome clínico progresivo poco frecuente, caracterizado por un deterioro cognitivo, espasticidad de los miembros y convulsiones. Afecta a niños o adultos jóvenes, meses a años después de una infección aguda inicial en edad temprana por sarampión. La enfermedad se debe a una infección persistente, aunque no productiva, del SNC por un virus del sarampión alterado; algunos cambios en varios genes del virus se han vinculado con esta enfermedad. Se caracteriza por una gliosis difusa con degeneración de la mielina; presencia de inclusiones víricas, principalmente en los núcleos de los oligodendrocitos y las neuronas; inflamación variable de la sustancia gris y blanca; y ovillos neurofibrilares. El estudio ultraestructural muestra que las inclusiones contienen nucleocápsides características del sarampión, y la inmunohistoquímica para el antígeno del virus del sarampión es positiva. La incidencia de esta enfermedad se ha reducido de forma abrupta por los programas de vacunación, aunque persiste en poblaciones no vacunadas.

Meningoencefalitis micótica

Las infecciones micóticas del SNC afectan, sobre todo, a personas inmunodeprimidas. El cerebro se suele afectar por la diseminación hematógena generalizada de los hongos; los hongos que con más frecuencia aparecen son *Candida albicans,* especies de *Mucor, Aspergillus fumigatus* y *Cryptococcus neoformans.* En áreas endémicas, algunos patógenos, como *Histoplasma capsulatum, Coccidioides immitis* y *Blastomyces dermatitidis,* pueden afectar al SNC tras una infección cutánea o pulmonar primaria, aunque también estos hongos suelen aparecer tras una inmunodepresión. Aunque la mayor parte de los hongos llegan al cerebro mediante diseminación hematógena, también puede encontrarse una extensión directa, sobre todo de la mucormicosis en pacientes con diabetes mellitus.

Las tres variantes más frecuentes de lesión en las infecciones por hongos del SNC son la meningitis crónica, la vasculitis y la invasión del parénquima. La vasculitis aparece con más frecuencia en la mucormicosis y la aspergilosis, dado que ambas invaden directamente las paredes de los vasos, pero, en ocasiones, se produce en otras infecciones, como la candidiasis. La trombosis vascular resultante produce infartos, que con frecuencia son llamativamente hemorrágicos y que posteriormente se vuelven sépticos por el crecimiento del hongo responsable.

La infección parenquimatosa, que suele adoptar la forma de granulomas o abscesos, puede aparecer con la mayoría de los hongos y a menudo coexiste con meningitis. Los hongos que con más frecuencia invaden el cerebro son *Candida* y *Cryptococcus.* La candidiasis suele producir microabscesos múltiples, asociados o no a la formación de granulomas.

La *meningitis por criptococo,* un oportunista frecuente en pacientes con sida, puede ser fulminante y mortal en tan solo 2 semanas o tener un curso indolente, de meses a años de evolución. En el LCR hay muy pocas células, aunque generalmente tiene una concentración de proteínas alta. Se pueden visualizar las levaduras encapsuladas mucoides en el LCR con tinciones especiales o detectarlas de forma indirecta con pruebas para medir los antígenos del criptococo.

MORFOLOGÍA

En la infección por criptococo se encuentra una meningitis crónica, que afecta a las leptomeninges basales, que aparecen opacas y engrosadas por un tejido conjuntivo reactivo, que puede obstruir el flujo de LCR a través de los agujeros de Luschka y Magendie, ocasionando una hidrocefalia. Los cortes del cerebro muestran un material gelatinoso en el espacio subaracnoideo y pequeños quistes dentro del parénquima («burbujas de jabón»), que son especialmente llamativas en los ganglios basales siguiendo la distribución de las arterias lenticuloestriadas (fig. 28-28*A*). Las lesiones parenquimatosas corresponden a agregados de microorganismos con expansión de los espacios perivasculares (de Virchow-Robin) e inflamación o gliosis mínimas o ausentes (fig. 28-28*B*). Los infiltrados meníngeos corresponden a células inflamatorias crónicas y fibroblastos mezclados con criptococos.

Otras enfermedades infecciosas del sistema nervioso

Las enfermedades por protozoos (incluidos el paludismo, la toxoplasmosis, la amebiasis y la tripanosomiasis), las infecciones por rickettsias (p. ej., tifus y fiebre exantemática de las Montañas Rocosas) y las enfermedades por metazoos (sobre todo, la cisticercosis y la equinococosis) pueden afectar al SNC y se comentan en el capítulo 8.

- La *toxoplasmosis cerebral* es una infección oportunista que suele aparecer en pacientes con inmunodepresión asociada al VIH. Los síntomas clínicos de la infección cerebral por *Toxoplasma gondii* son subagudos, evolucionando a lo largo de 1-2 semanas, y pueden ser tanto focales como difusos.

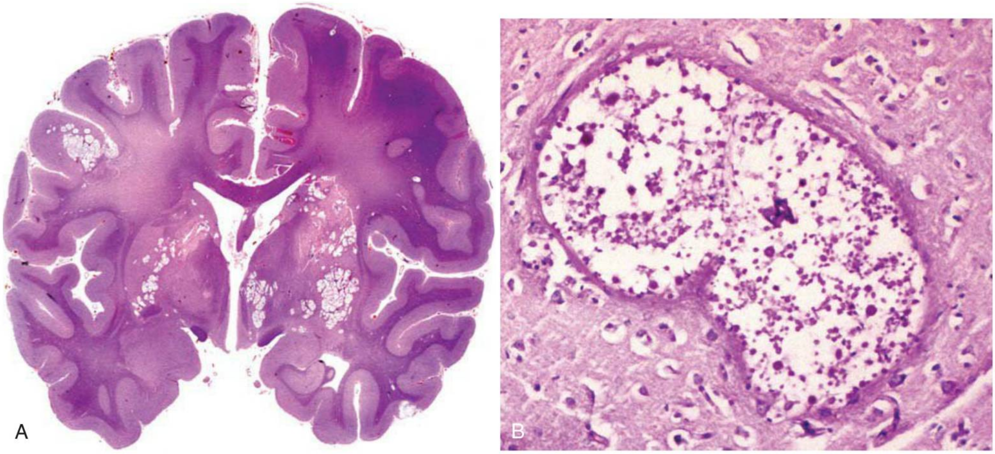


Figura 28-28 Infección por criptococos. **A.** Corte de un cerebro completo que muestra áreas numerosas de destrucción tisular («pompas de jabón») asociadas a la diseminación de los microorganismos en los espacios perivasculares. **B.** A mayor aumento, es posible ver los criptococos en las lesiones.

Las imágenes obtenidas mediante tomografía computarizada y resonancia magnética pueden mostrar múltiples lesiones realzadas en anillo; sin embargo, este aspecto radiológico es inespecífico, dado que el linfoma del SNC, la tuberculosis y las infecciones micóticas producen hallazgos similares. En los anfitriones no inmunodeprimidos, la principal repercusión cerebral de la toxoplasmosis se encuentra cuando la madre desarrolla la infección primaria en las fases iniciales del embarazo. Estas infecciones suelen diseminarse al cerebro del feto en desarrollo y provocan un daño grave, con aparición de lesiones necrosantes multifocales, que pueden calcificarse.

MORFOLOGÍA

La toxoplasmosis del SNC produce abscesos en el cerebro, que afectan principalmente a la corteza cerebral (cerca de la unión entre la sustancia gris y blanca) y a los núcleos grises profundos y con menos frecuencia al cerebelo y tronco del encéfalo y solo en raras ocasiones a la médula espinal (fig. 28-29). Las lesiones agudas consisten en focos centrales de necrosis con hemorragias petequiales variables rodeadas por inflamación aguda y crónica, infiltrado de macrófagos y proliferación vascular. En la periferia de los focos de necrosis pueden encontrarse tanto taquizoítos como bradizoítos enquistados (v. fig. 28-29*B*). A menudo, los microorganismos se pueden reconocer con tinciones convencionales, como hematoxilina-eosina (H-E) o Giemsa, pero es más fácil identificarlos con métodos de inmunohistoquímica. Los vasos situados cerca de estas lesiones pueden mostrar una llamativa proliferación de la íntima e incluso una vasculitis franca con necrosis fibrinoide y trombosis. Tras el tratamiento, las lesiones corresponden a áreas extensas y bien delimitadas de necrosis coagulativa rodeadas por macrófagos cargados de lípidos. Es posible también identificar quistes y taquizoítos libres adyacentes a estas lesiones, pero su número se puede reducir de forma importante o incluso desaparecen por completo cuando el paciente recibe tratamiento eficaz. Las lesiones crónicas son pequeños espacios quísticos, que contienen macrófagos cargados de lípidos o hemosiderina y rodeados por cerebro con gliosis. En estas lesiones más antiguas es difícil identificar los microorganismos.

- *Amebiasis cerebral.* Las especies de *Naegleria* provocan una encefalitis necrosante rápidamente mortal, y *Acanthamoeba* causa una meningoencefalitis granulomatosa crónica. Puede resultar difícil distinguir a nivel morfológico las amebas de los macrófagos activados (fig. 28-30). Las tinciones de plata metenamina o PAS son útiles para visualizar los microorganismos, aunque la identificación definitiva depende, en último término, de los estudios de inmunofluorescencia, el cultivo y los métodos moleculares.
- *Paludismo cerebral.* El paludismo cerebral, una encefalitis rápidamente progresiva, es la complicación de la infección por *Plasmodium falciparum* de mayor mortalidad. La afectación cerebral por paludismo, que posiblemente se relaciona con una disfunción vascular, se asocia a una reducción del flujo cerebral y cursa en la fase aguda con ataxia, convulsiones y coma, mientras que hasta en el 20% de los niños con paludismo cerebral se produce una deficiencia cognitiva a largo plazo (v. capítulo 8).

CONCEPTOS CLAVE

Infecciones

- Los microorganismos patógenos, desde virus a parásitos, pueden infectar el cerebro. Cada patógeno utiliza su propia vía para llegar al cerebro y provocar patrones diferentes de enfermedad.
- Las vías de acceso de los microorganismos al cerebro incluyen: siembra hematógena (p. ej., formación de abscesos en presencia de una endocarditis), extensión directa (tras un traumatismo o desde los senos en el caso de *Mucor*) y por transporte retrógrado a lo largo de los nervios (como en la rabia).
- Las infecciones bacterianas pueden causar meningitis, abscesos cerebrales o meningoencefalitis crónica. La distribución de los patógenos viene condicionada por diversos factores del anfitrión, como la edad o el nivel de función inmune.
- Las infecciones víricas pueden causar meningitis o meningoencefalitis. Algunos virus muestran patrones característicos de infección (VHS-1 en los lóbulos temporales, polio en el asta anterior).

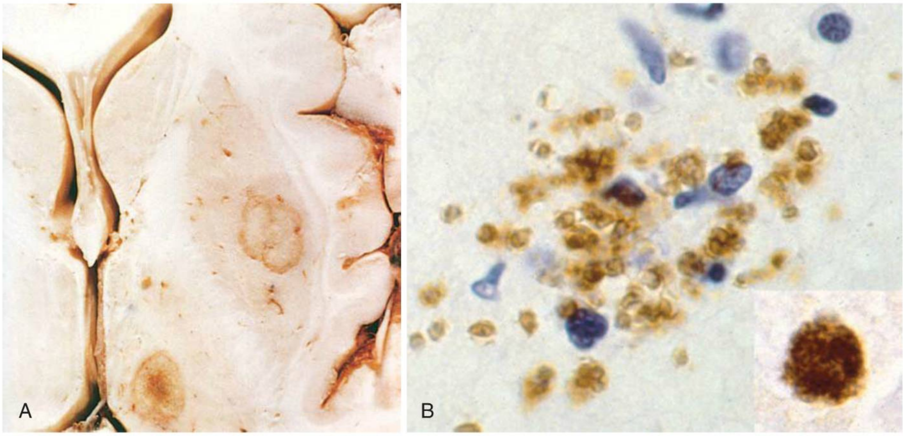


Figura 28-29 **A.** Se aprecian abscesos por *Toxoplasma* en el putamen y el tálamo. **B.** La tinción inmunohistoquímica demuestra la presencia de taquizoítos libres. *Recuadro.* Seudoquiste de *Toxoplasma* con bradizoítos, resaltados mediante la tinción inmunohistoquímica.

- El VIH puede causar directamente meningoencefalitis o afectar indirectamente al cerebro, aumentando el riesgo de infecciones oportunistas (toxoplasmosis, CMV) o linfoma del SNC positivo para el VEB.

Enfermedades por priones

Los priones son formas anómalas de una proteína celular, que provocan unos trastornos neurodegenerativos rápidamente progresivos que pueden ser esporádicos, familiares o transmitidos. Este grupo de procesos incluye la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, el síndrome de Gerstmann-Sträussler-Scheinker, el insomnio familiar letal y el kuru en las personas; el *scrapie* en las ovejas y cabras; la encefalopatía transmisible en las nutrias; la enfermedad de desgaste crónico en los renos y ciervos; y la encefalopatía espongiforme bovina. Estos trastornos comparten una base etiológica común, dado que todos se asocian a formas anómalas de una proteína específica, que se denomina *proteína priónica* (PrP). Morfológicamente, todas se caracterizan por el «cambio espongiforme» causado por la presencia de vacuolas intracelulares en las neuronas y la glía, y clínicamente provocan una demencia rápidamente progresiva.

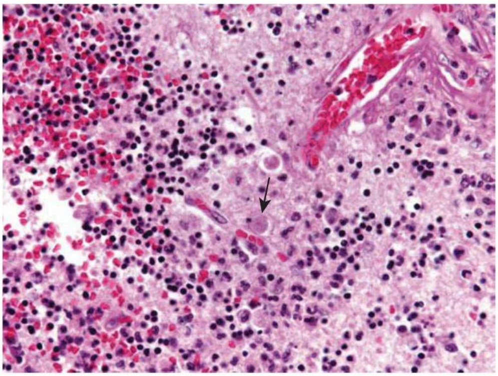


Figura 28-30 Meningoencefalitis amebiana necrosante que afecta al cerebelo (germen marcado con una *flecha*).

Patogenia y genética molecular. **Las enfermedades priónicas son importantes a nivel conceptual, porque son un ejemplo de trastornos degenerativos causados por la «diseminación» de unas proteínas plegadas de forma errónea, un fenómeno interesante, que permite a la proteína patógena adquirir muchas de las características de un agente infeccioso.** La PrP normal es una proteína citoplásmica de 30 kDa presente en las neuronas. La enfermedad aparece cuando la PrP sufre un cambio conformacional desde su isoforma normal con una hélice α (PrP^{c}) a una conformación anómala en hoja β plegada, que se suele denominar PrP^{sc} (sc del inglés *scrapie*) (fig. 28-31). Asociado a este cambio de conformación, PrP adquiere resistencia a la digestión por proteasas, como la proteinasa K. Parece que la causa de los cambios patológicos en estas enfermedades es la acumulación de PrP^{sc} en el tejido neural, pero todavía se desconoce cómo este material induce la aparición de vacuolas citoplásmicas y, al final, la muerte de las neuronas. El estudio mediante inmunotransferencia de Western de extractos de tejido tras su digestión parcial con proteinasa K permite detectar la PrP^{sc}, dato que es diagnóstico.

El cambio conformacional que lleva a la aparición de PrP^{sc} se puede producir de forma espontánea a una velocidad extremadamente baja (lo que explica los casos esporádicos) o a una velocidad más alta cuando existen diversas mutaciones en PrP^{c}, como ocurre en las formas familiares de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (ECJ) y en el síndrome de Gerstmann-Sträussler-Scheinker (GSS) y el insomnio familiar letal (IFL). Independientemente del medio por el cual se origina, la PrP^{sc} facilita de forma cooperativa la conversión de otras moléculas de PrP^{c} en PrP^{sc}. La propagación de PrP^{sc} explica la naturaleza transmisible de las enfermedades priónicas. Esta capacidad de una proteína de conformación anómala de inducir cambios estructurales similares en otras moléculas como un proceso autopropagable se ha demostrado recientemente para muchas de las proteínas agregantes que se asocian a las enfermedades neurodegenerativas tradicionales. La noción de que, al menos en un individuo concreto, pueda producirse una diseminación de una célula a otra de los agregados de proteínas aso-

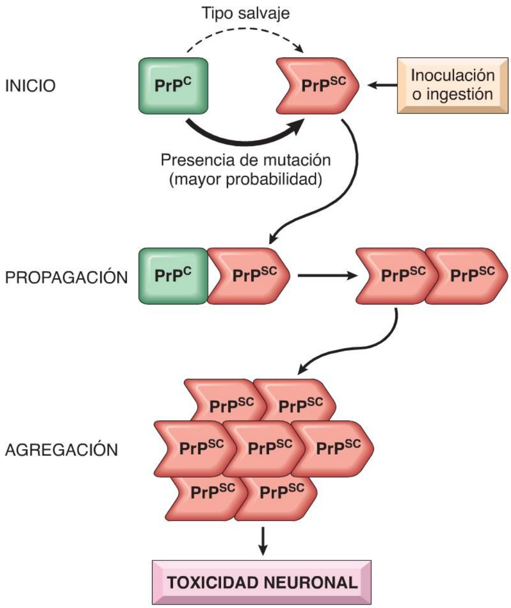


Figura 28-31 Patogenia de la enfermedad por priones. La conformación con una hélice α de PrP^c puede cambiar espontáneamente a la conformación en hoja β de PrP^{sc}, un episodio que tiene lugar a un ritmo mucho mayor en la enfermedad familiar asociada a las mutaciones PrP en la línea germinal. PrP^{sc} también puede proceder de fuentes exógenas, como alimentos contaminados, instrumentación médica o medicamentos. Cuando aparece, PrP^{sc} convierte a otras moléculas de PrP^c en PrP^{sc} mediante una interacción física, lo que, finalmente, lleva a la formación de agregados patógenos de PrP^{sc}.

ciados a una enfermedad permite vincular las enfermedades priónicas con otros trastornos, como la enfermedad de Alzheimer y la enfermedad de Parkinson.

El gen que codifica la PrP, llamado *PRNP*, muestra un alto grado de conservación entre las especies. Se ha descrito que diversas mutaciones de *PRNP* forman la base de las formas familiares de la enfermedad priónica. Además, un polimorfismo en el codón 129 que codifica metionina (Met) o valina (Val) influye sobre el desarrollo de la enfermedad; los individuos homocigóticos para Met o Val están sobrerrepresentados en los casos de ECJ frente a la población general, lo que indica que la heterocigosidad en el codón 129 protege frente al desarrollo de este proceso. Se observa este mismo efecto protector de la heterocigosidad en el codón 129 para la ECJ yatrógena (sobre todo casos que se producen tras la exposición a hormonas hipofisarias obtenidas de forma natural).

Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (ECJ)

Aunque es la forma más frecuente de enfermedad priónica, la ECJ es un proceso poco frecuente que cursa clínicamente con una demencia rápidamente progresiva. La incidencia anual de la forma esporádica de la ECJ es 1 por millón de habitantes y representa aproximadamente el 90% de los casos; las formas familiares se deben a mutaciones en el gen *PRNP.* La incidencia máxima de este proceso ocurre en la séptima década de la vida. Se han descrito casos demostrados de transmisión yatrógena a través de trasplantes de córnea, tras la implantación profunda de electrodos contaminados y por la administración de preparados de hormona de crecimiento de origen humano. La enfermedad se manifiesta con sutiles cambios en la memoria y la conducta, que se siguen de una demencia rápidamente progresiva, que a menudo se asocia a contracciones musculares involuntarias a la estimulación súbita (mioclonía de sorpresa). Una minoría de pacientes afectados presentan signos de disfunción cerebelosa, que suelen manifestarse como una ataxia. La enfermedad es siempre mortal. La supervivencia media son 7 meses desde el inicio de los síntomas. Algunos pacientes han sobrevivido varios años, y a largo plazo muestran una atrofia extensa de la sustancia gris afectada.

Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob variante

A partir de 1995 empezaron a aparecer casos de una enfermedad parecida a la ECJ en el Reino Unido. Este trastorno nuevo difería de la ECJ típica en varios aspectos importantes: la enfermedad afectaba a adultos jóvenes, los trastornos conductuales ocupaban un lugar prominente en los estadios iniciales de la enfermedad y el síndrome neurológico evolucionaba más lentamente que en las demás formas de ECJ. Los hallazgos neuropatológicos y las características moleculares de estos nuevos casos se parecían a los de la ECJ, lo que sugiere una relación estrecha entre estas dos enfermedades, aunque múltiples líneas de evidencia sugieren que la nueva forma variante de la ECJ se relacionaba con la exposición a la encefalopatía espongiforme bovina. Desde un punto de vista anatomopatológico, la ECJ variante (ECJv) se caracteriza por la presencia de extensas placas corticales rodeadas por un «halo» de cambio espongiforme. No se describen alteraciones en el gen *PRNP*, y parece que la enfermedad se limita, hasta la fecha, a pacientes homocigóticos para 129 Met/Met. La aparición de la ECJv se relaciona con el consumo del agente de la encefalopatía espongiforme bovina en alimentos contaminados o por transfusiones contaminadas, lo que plantea importantes problemas de salud pública.

MORFOLOGÍA

La progresión de la demencia en la ECJ normalmente es tan rápida que apenas se encuentran signos macroscópicos de atrofia cerebral. En el estudio con el microscopio, el hallazgo patognomónico es una transformación **espongiforme** de la corteza cerebral y, con frecuencia, también de las estructuras profundas de la sustancia gris (caudado y putamen); este proceso multifocal da lugar a la formación heterogénea de vacuolas microscópicas pequeñas y aparentemente vacías de tamaño variable dentro del neurópilo y, en ocasiones, en el pericarion de las neuronas (fig. 28-32*A*). En los casos avanzados se observa pérdida neuronal intensa, gliosis reactiva y, en ocasiones, expansión de las áreas vacuoladas formando espacios a modo de quistes («estado esponjoso»). Destaca la ausencia de infiltrado inflamatorio. Con microscopio electrónico se observa que las vacuolas están rodeadas por membrana y se localizan en el citoplasma de las prolongaciones neuronales. Las **placas de kuru** son depósitos extracelulares de proteína anómala agregada; son positivas con rojo Congo y PAS y suelen localizarse en el cerebelo (fig. 28-32*B*), pero son abundantes en la corteza cerebral en los casos de ECJv (fig. 28-32*C*). En todas las formas de enfermedad priónica, la tinción inmunohistoquímica demuestra la presencia de PrP^{sc} resistente a proteinasa K en los tejidos.

Insomnio familiar letal (IFL)

El insomnio familiar letal (IFL), que recibe este nombre por los trastornos del sueño que caracterizan a los estadios iniciales, se debe también a una mutación específica del gen *PRNP*. Esta mutación, que condiciona la sustitución de aspartato por

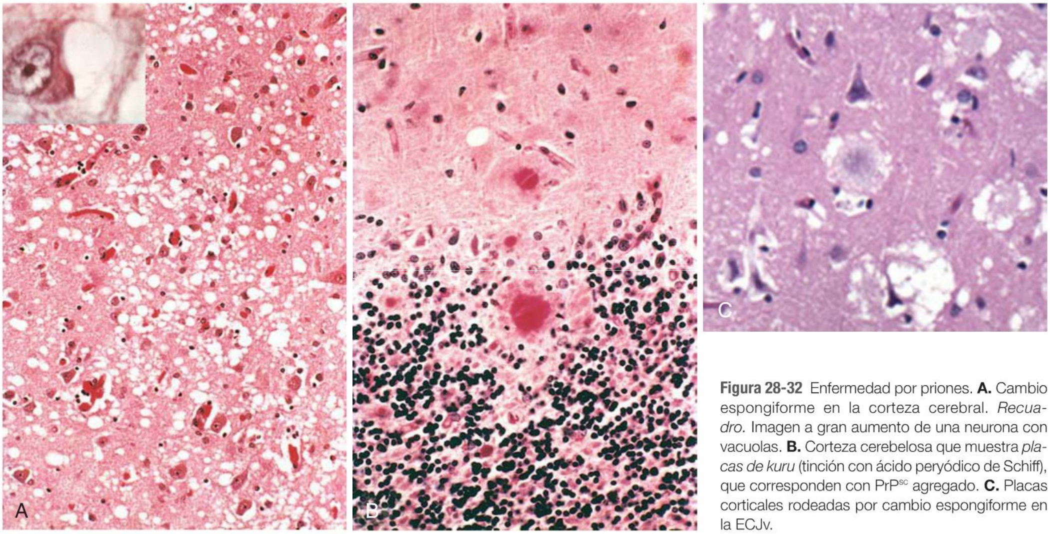


Figura 28-32 Enfermedad por priones. **A.** Cambio espongiforme en la corteza cerebral. *Recuadro.* Imagen a gran aumento de una neurona con vacuolas. **B.** Corteza cerebelosa que muestra *placas de kuru* (tinción con ácido peryódico de Schiff), que corresponden con PrP^{sc} agregado. **C.** Placas corticales rodeadas por cambio espongiforme en la ECJv.

asparagina en el residuo 178 de PrP^{c}, provoca el IFL cuando ocurre en un alelo de *PRNP* que codifica la metionina en el codón 129, pero provoca la ECJ si se presenta en tándem con una valina en esta posición. No se comprende cómo estos aminoácidos influyen sobre el fenotipo de la enfermedad. Durante la evolución de la enfermedad, típicamente inferior a 3 años, los pacientes afectados desarrollan otros signos neurológicos, como ataxia, trastornos autosómicos, estupor y, por último, coma. Se ha descrito también una forma no hereditaria de la enfermedad (insomnio letal esporádico).

MORFOLOGÍA

A diferencia de las demás enfermedades priónicas, en el IFL no se encuentran cambios espongiformes en el estudio patológico. La alteración más llamativa es la pérdida de neuronas y la gliosis reactiva en los núcleos ventrales anteriores y dorsomediales del tálamo; también se observa una llamativa pérdida de neuronas en los núcleos de la oliva inferiores. Se puede detectar PrP^{sc} resistente a proteinasa K mediante inmunotinción o inmunotransferencia de Western.

CONCEPTOS CLAVE

Enfermedades por priones

- Las enfermedades por priones pueden ser esporádicas, familiares o transmisibles (infecciosas). La enfermedad se produce por la conversión de una proteína celular normal (PrP^{c}) a una conformación anómala (PrP^{sc}), lo que genera una serie de características definitorias, como la resistencia relativa a la digestión con proteasas, la autopropagación y la capacidad de diseminarse.
- Las formas familiares de estos trastornos se relacionan con mutaciones en el gen que codifica PrP^{c} *(PRNP).* Un *locus* polimorfo de *PRNP* (el codón 129 puede ser Met o Val) determina el fenotipo de la enfermedad y la homocigosidad en este *locus* aumenta el riesgo de enfermedad esporádica.
- Entre los fenotipos de la enfermedad están la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (demencia rápidamente progresiva), el síndrome de Gerstmann-Sträussler-Scheinker (ataxia cerebelosa progresiva) y el insomnio familiar letal.

Enfermedades desmielinizantes

Las enfermedades desmielinizantes del SNC son afecciones adquiridas que se caracterizan por el daño preferente de la mielina con conservación relativa de los axones. Las deficiencias clínicas se deben al efecto que tiene la pérdida de mielina sobre la transmisión de los impulsos eléctricos a lo largo de los axones. La evolución natural de las enfermedades desmielinizantes viene condicionada, en parte, por la limitada capacidad del SNC de regenerar la mielina normal y por el grado de daño secundario de los axones que aparece durante la evolución del proceso.

Varios procesos patológicos pueden producir una pérdida de la mielina. Entre ellos están la destrucción de la mielina de mecanismo inmune, como sucede en la esclerosis múltiple, y las infecciones. En la leucoencefalopatía multifocal progresiva, la infección por el virus JC de los oligodendrocitos provoca una pérdida de mielina (descrita anteriormente). Además, algunos trastornos hereditarios pueden afectar a la síntesis o recambio de los componentes de la mielina, en un grupo de trastornos llamados *leucodistrofias* y que se comentan con los trastornos metabólicos.

Esclerosis múltiple

La esclerosis múltiple (EM) es un trastorno desmielinizante autoinmunitario que se caracteriza por episodios bien delimitados y separados en el tiempo de defectos neurológicos atribuibles a lesiones de la sustancia blanca que están separadas en el espacio. Es el más frecuente de los trastornos desmielinizantes, con una prevalencia de aproximadamente 1 por 1.000 personas en la mayor parte de EE. UU. y Europa. La enfermedad puede ser clínicamente evidente a cualquier edad, si bien el inicio en la infancia o después de los 50 años

es relativamente poco frecuente. Afecta dos veces más a las mujeres que a los hombres. En la mayoría de los pacientes con EM, la enfermedad sigue un curso de episodios de deterioro neurológico remitentes y recidivantes de duración variable (de semanas a meses e incluso años), que se siguen de una recuperación gradual y parcial de la función neurológica. La frecuencia de las recaídas tiende a disminuir a lo largo de la evolución, pero el deterioro neurológico paulatino es característico en la mayoría de los pacientes afectados.

Patogenia. **Las lesiones de la EM se deben a una respuesta autoinmunitaria frente a componentes de la vaina de mielina.** Igual que sucede en otros procesos autoinmunitarios, la patogenia de esta enfermedad implica una combinación de factores genéticos y ambientales (v. capítulo 6). El riesgo de padecer la enfermedad es 15 veces mayor cuando está presente en un familiar de primer grado y hasta 150 veces mayor en los gemelos monocigóticos cuando uno está afectado. A pesar de una serie de potencia suficiente, solo se ha conseguido explicar una parte de la base genética de la enfermedad. Se describe un potente efecto del haplotipo ampliado del complejo mayor de histocompatibilidad DR2; cada copia del alelo DRB1*1501 que hereda cada individuo se asocia a un aumento aproximadamente triple del riesgo de desarrollar una EM. En estudios de asociación pangenómica, inicialmente se establecieron asociaciones adicionales con los genes de los receptores para IL-2 e IL-7, y posteriormente también con una serie de genes adicionales que codifican proteínas implicadas en la respuesta inmune, entre los que se incluyen citocinas y sus receptores, las moléculas coestimuladoras y las moléculas de transmisión de señales citoplásmicas. Muchos de estos *loci* están vinculados con otras enfermedades autoinmunitarias. Estos estudios genéticos no han explicado las variaciones en la evolución clínica de los pacientes con una EM.

Los mecanismos inmunes implicados en la destrucción de la mielina son el centro de muchas investigaciones. Las evidencias disponibles indican que la enfermedad se inicia por linfocitos T T_H17 y T_H1, que reaccionan frente a los antígenos de mielina y que secretan citocinas. Los linfocitos T_H1 secretan IFN-γ, que activa a los macrófagos, y los linfocitos T_H17 fomentan el reclutamiento de los neutrófilos (v. capítulo 6). La desmielinización es producida por estos leucocitos activados y sus productos lesivos. El infiltrado de las placas y de las regiones circundantes del cerebro contienen linfocitos T (sobre todo CD4+ y algunos CD8+) y macrófagos. No se comprende cómo se inicia la reacción autoinmunitaria; se ha propuesto la participación de la infección vírica (p. ej., VEB) en la activación de los linfocitos T autorreactivos, pero se sigue discutiendo.

La encefalomielitis autoinmunitaria experimental es un modelo animal de EM en el que se produce desmielinización e inflamación después de la inmunización de los animales con las proteínas de la mielina. Muchos de nuestros conceptos sobre la patogenia de la EM derivan de estudios con este modelo. Es posible transferir de forma pasiva este trastorno experimental a los animales no inmunizados con linfocitos T_H1 y T_H17 que reconocen los antígenos de la mielina.

A partir de los crecientes conocimientos sobre la patogenia de la EM se están empezando a desarrollar tratamientos que modulan o inhiben la respuesta de los linfocitos T y bloquean el reclutamiento de los linfocitos T al cerebro. Durante mucho tiempo se ha sospechado la participación de la inmunidad humoral, por la identificación de bandas oligoclonales de inmunoglobulinas en el LCR. Esta idea se ve apoyada por la demostración de que el tratamiento con fármacos que reducen el número de linfocitos B disminuye la incidencia de lesiones desmielinizantes en los pacientes con EM.



Figura 28-33 Esclerosis múltiple. Corte de un cerebro en fresco que muestra una placa alrededor del asta occipital del ventrículo lateral.



Figura 28-34 Esclerosis múltiple (EM). Regiones de desmielinización (placas de EM) sin teñir alrededor del cuarto ventrículo (tinción de azul rápido de Luxol-ácido peryódico de Schiff para mielina).

MORFOLOGÍA

La EM es, principalmente, una enfermedad de la sustancia blanca, que se reconoce mejor en los cortes del cerebro y la médula espinal. En fresco, las lesiones son más firmes que la sustancia blanca circundante **(esclerosis)** y aparecen como **placas** pardo-grisáceas, de forma irregular y aspecto vidrioso, bien delimitadas y ligeramente deprimidas (fig. 28-33). Las áreas de desmielinización presentan bordes bien definidos, rasgo que se aprecia mejor con las tinciones para la mielina (fig. 28-34). El tamaño de las lesiones es muy variable, desde focos pequeños que solo se reconocen en el estudio microscópico a

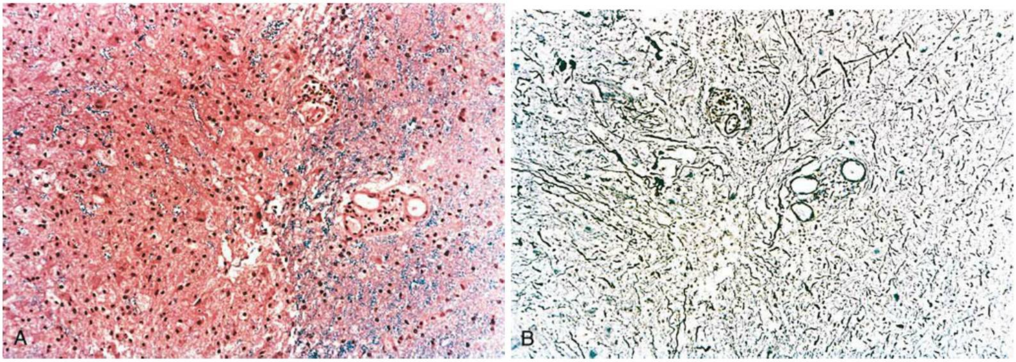


Figura 28-35 Esclerosis múltiple. **A.** Corte teñido para mielina que muestra el límite neto de una placa desmielinizada y los manguitos linfocíticos perivasculares. **B.** La misma lesión teñida para los axones muestra su relativa conservación.

placas confluentes que afectan extensas áreas de la sustancia blanca profunda. Las placas se localizan habitualmente cerca de los ventrículos laterales y también son frecuentes en los nervios ópticos y el quiasma, el tronco del encéfalo, tractos de fibras ascendentes y descendentes, cerebelo y médula espinal. Las placas también pueden alcanzar la sustancia gris, dado que en ella también existen fibras mielínicas.

Microscópicamente, en una **placa activa** se observan signos de degradación de la mielina en curso, con macrófagos abundantes que contienen sus restos ricos en lípidos y positivos con PAS. Se aprecian linfocitos y monocitos, preferentemente como manguitos perivasculares y localizados en el margen externo de la lesión (fig. 28-35*A*). Las lesiones activas están centradas a menudo sobre venas pequeñas. Los axones están relativamente conservados en el seno de la placa (fig. 28-35*B*) y hay pérdida de oligodendrocitos. Con el tiempo, los astrocitos sufren cambios reactivos. Cuando las lesiones permanecen quiescentes, las células inflamatorias desaparecen lentamente. En el seno de las **placas inactivas** se identifica poca o ninguna mielina, y también se reduce el número de núcleos de los oligodendrocitos. En su lugar, destaca una llamativa proliferación de astrocitos con gliosis. Los axones de las placas glióticas antiguas muestran una desmielinización importante y también una notable reducción del número.

En algunas placas de EM **(placas en sombra),** no existe una delimitación neta entre la sustancia blanca normal y afectada. En este tipo de lesión es posible demostrar vainas de mielina anómalamente adelgazadas, sobre todo en los márgenes externos. Este fenómeno se suele interpretar como evidencia de una remielinización parcial e incompleta por parte de los oligodendrocitos supervivientes. También se han descrito fibras con una mielinización anómala en los márgenes de las placas típicas. Aunque estos hallazgos histológicos sugieren un potencial de remielinización limitado en el SNC, los axones que persisten en la mayor parte de las placas de EM siguen sin mielina; los estudios que tratan de fomentar la remielinización son un foco de investigación importante.

Características clínicas. Aunque las lesiones de la EM pueden aparecer en cualquier lugar dentro del SNC e inducir, en consecuencia, una amplia gama de manifestaciones clínicas, algunos patrones de síntomas y signos neurológicos son más frecuentes. La alteración visual unilateral por afectación del nervio óptico *(neuritis óptica, neuritis retrobulbar)* es una manifestación inicial frecuente de la EM. Sin embargo, solo una minoría de los pacientes con un episodio de neuritis óptica (entre el 10 y el 50%, según la población analizada) acaban desarrollando una EM (para establecer este diagnóstico son precisos episodios múltiples). La afectación del tronco del encéfalo provoca signos de los pares craneales, ataxia, nistagmo y oftalmoplejía internuclear por interrupción de las fibras del fascículo longitudinal medial. Las lesiones medulares producen alteraciones sensitivas y motoras en los miembros y el tronco, con espasticidad y dificultades para el control voluntario de la función vesical.

El LCR de los pacientes con EM muestra una concentración de proteínas ligeramente elevada, y en un tercio de los casos se aprecia una pleocitosis moderada. Las concentraciones de IgG en el LCR son altas, y la inmunoelectroforesis muestra bandas oligoclonales de IgG, lo que sugiere que existe un número pequeño de clones de linfocitos B activados, que se consideran autorreactivos en el LCR. Los estudios radiológicos con resonancia magnética han adquirido un papel importante para valorar la progresión de la enfermedad; estos estudios, correlacionados con los datos de autopsia y los hallazgos clínicos, indican que algunas placas pueden ser silentes clínicamente, incluso en pacientes sintomáticos.

Neuromielitis óptica

La neuromielitis óptica (NMO) es un síndrome con una neuritis óptica bilateral sincrónica (o casi) y desmielinización de la médula espinal. Aunque antes se concebía como una forma de EM, ahora está claro que su epidemiología y fisiopatología son distintas. La NMO muestra una tendencia todavía mayor a afectar a las mujeres que la EM, se asocia a una recuperación mala tras la primera crisis y se caracteriza por la presencia de anticuerpos frente a la acuaporina 4. Esta proteína es el principal canal para el agua de los astrocitos y en las áreas de desmielinización de la NMO se observa pérdida de la acuaporina 4. Estos anticuerpos causan lesiones en los astrocitos por mecanismos dependientes del complemento; sin embargo, no son capaces de transferir la enfermedad en modelos animales. En la NMO, los leucocitos son frecuentes en el LCR y a menudo se acompañan de neutrófilos. En las áreas lesionadas de la sustancia blanca se encuentra típicamente necrosis, un infiltrado inflamatorio con neutrófilos y depósitos vasculares de inmunoglobulinas y complemento. Los tratamientos incluyen medidas para reducir la carga de anticuerpos, bien mediante plasmaféresis

o reducción de los linfocitos B con el anticuerpo frente a CD20.

Encefalomielitis diseminada aguda y encefalomielitis hemorrágica necrosante aguda

La *encefalomielitis diseminada aguda* es una enfermedad desmielinizante monofásica difusa, que aparece tras una infección vírica o, con menos frecuencia, tras una vacunación con virus. Los síntomas se desarrollan típicamente de 1 a 2 semanas después de la infección previa y entre ellos están la cefalea, la obnubilación y el coma, en lugar de los hallazgos focales que aparecen en el EM. La evolución clínica es rápida y hasta el 20% de los pacientes afectados fallecen, mientras que el resto se recuperan por completo.

La *encefalomielitis hemorrágica necrosante aguda* (denominada también *leucoencefalopatía hemorrágica aguda de Weston Hurst*) es un síndrome de desmielinización fulminante del SNC, que afecta típicamente a adultos jóvenes y niños. La enfermedad viene precedida de forma casi invariable por un episodio reciente de infección respiratoria alta, con frecuencia de causa desconocida. La enfermedad resulta mortal en muchos pacientes y la mayor parte de los supervivientes presentan deficiencias significativas.

MORFOLOGÍA

En la encefalomielitis diseminada aguda, la superficie de corte del cerebro muestra exclusivamente zonas de decoloración grisácea alrededor de los vasos de la sustancia blanca. El estudio histológico muestra una pérdida de mielina con relativa conservación de los axones por toda la sustancia blanca. En los estadios precoces se encuentran neutrófilos en las lesiones, pero luego predominan los infiltrados de mononucleares. La degradación de la mielina se asocia a la acumulación de macrófagos cargados de lípidos. A diferencia de lo que sucede en la EM, todas las lesiones parecen similares, en concordancia con la naturaleza monofásica del trastorno desde un punto de vista clínico.

La encefalomielitis hemorrágica necrosante aguda muestra un aspecto histológico parecido a la encefalomielitis diseminada aguda, incluida la distribución perivenular de la desmielinización por todo el SNC (que, en ocasiones, provoca lesiones confluentes). Sin embargo, las lesiones son más graves e incluyen destrucción de los vasos sanguíneos pequeños, necrosis diseminada de la sustancia blanca y gris con hemorragia aguda, depósitos de fibrina y abundantes neutrófilos. Se observan linfocitos dispersos en los focos de desmielinización.

Las lesiones de la encefalomielitis diseminada aguda se parecen a las producidas mediante la vacunación de los animales con los componentes de la mielina o con las vacunas antiguas de la rabia, que se preparaban a partir del cerebro de animales infectados. Esto ha llevado a sugerir que la encefalomielitis diseminada aguda es una reacción autoinmunitaria aguda frente a la mielina y que la encefalomielitis hemorrágica necrosante aguda es una variante hiperaguda, aunque todavía se tienen que definir los antígenos que la incitan.

Mielinólisis pontina central

La *mielinólisis pontina central* es un trastorno agudo, que se caracteriza por pérdida de mielina que afecta a la base de la protuberancia y algunas partes del techo de la protuberancia, típicamente con una distribución bastante simétrica. Suele aparecer a los 2-6 días de una corrección rápida de una hiponatremia, aunque también puede asociarse a otros trastornos electrolíticos graves o desequilibrios osmolares, motivo por el que se conoce también como *trastorno por desmielinización osmótica.* Parece que los aumentos rápidos de la osmolalidad lesionan los oligodendrocitos por mecanismos poco claros. Estas lesiones no presentan inflamación, y las neuronas y los axones se conservan. Como la aparición de las lesiones es sincrónica, parece que todas ellas se encuentran en el mismo estadio de pérdida de mielina y reacción de la misma. Aunque originalmente descrita en la protuberancia, se pueden encontrar lesiones con un aspecto y etiología parecidos en otras partes del cerebro.

Aunque puede afectar a la mayor parte de las regiones del cerebro, las regiones periventricular y subpial se respetan, y es muy infrecuente que el cuadro se extienda por debajo de la unión pontobulbar. La presentación clínica de las lesiones pontinas corresponde a una tetraplejía de evolución rápida, que puede ser mortal o producir deficiencias graves a largo plazo, incluido el síndrome del «cautivo», en el que el paciente conserva la plena conciencia, pero no puede responder. Es obligatorio corregir con lentitud la hiponatremia y hacerlo de forma cuidadosa para prevenir esta trágica complicación.

CONCEPTOS CLAVE

Enfermedades desmielinizantes

- Debido al papel fundamental que desempeña la mielina en la conducción nerviosa, las enfermedades de la mielina pueden provocar defectos neurológicos diseminados y graves.
- Las enfermedades desmielinizantes muestran evidencias de degradación y destrucción de una mielina previamente normal, a menudo por procesos inflamatorios. Con el tiempo aparecen también típicamente lesiones secundarias en los axones.
- La esclerosis múltiple, una enfermedad desmielinizante autoinmunitaria, es el trastorno más frecuente de la mielina, que afecta a adultos jóvenes. A menudo sigue una evolución remitente-recidivante, con defectos neurológicos que van acumulándose progresivamente.
- Otras formas menos frecuentes de desmielinización de mecanismo inmunitario aparecen después de infecciones y son procesos más agudos.

Enfermedades neurodegenerativas

Las enfermedades neurodegenerativas son trastornos que se caracterizan por una pérdida progresiva de neuronas, que típicamente afectan a grupos neuronales con relaciones funcionales, aunque no se encuentran adyacentes. Por tanto, las distintas enfermedades suelen afectar a sistemas neurales concretos y, por eso, los signos y síntomas de presentación tienen una distribución relativamente estereotípica. Los recientes estudios genéticos y moleculares han permitido elaborar la actual clasificación de las enfermedades neurodegenerativas, en parte reconociendo que comparten muchas características.

El proceso patológico común a la mayor parte de las enfermedades neurodegenerativas es la acumulación de agregados de proteínas, que pueden emplearse como característica morfológica de la enfermedad (por eso a veces se

denominan «proteinopatías»). Los agregados de proteínas pueden aparecer por mutaciones que modifican la conformación o alteran las vías implicadas en el procesamiento o la eliminación de las proteínas. En otras situaciones puede aparecer un sutil desequilibrio entre la síntesis y la eliminación de las proteínas (por factores genéticos, ambientales o estocásticos), que permiten la acumulación gradual de las proteínas.

Independientemente de su origen, los agregados de proteínas son típicamente resistentes a la degradación, tienen una localización aberrante en las neuronas y generan una respuesta de estrés en la célula; además, con frecuencia resultan directamente tóxicos para las neuronas. Al agregarse las proteínas anómalas, a menudo se produce una ganancia de función y una pérdida de función «tóxicas», porque cada vez más proteína se acumula en los agregados y deja de realizar su función fisiológica normal. Recientemente ha quedado claro que estos agregados pueden comportarse como los priones, en el sentido de que los agregados generados en una célula pueden ser captados por otra y generar así más agregados. Los datos que apoyan esta idea derivan, sobre todo, de estudios experimentales con animales, pero algunos casos de pacientes que fallecieron por una enfermedad de Alzheimer sugieren que la enfermedad se disemina de un lugar del cerebro a otro. Sin embargo, y a diferencia de lo que sucede en las enfermedades priónicas, no existen evidencias de que estas enfermedades sean transmisibles.

Los agregados de proteínas se reconocen como inclusiones en el estudio histológico, que con frecuencia son la característica diagnóstica de la enfermedad. La base para la agregación es distinta en cada enfermedad. Puede relacionarse con una característica intrínseca de la proteína mutada (p. ej., expansión de poliglutaminas repetidas en la enfermedad de Huntington), una característica intrínseca de un péptido derivado de una proteína precursora más grande (p. ej., Aβ en la enfermedad de Alzheimer) o una alteración no explicada de la proteína celular normal (p. ej., α-sinucleína en la enfermedad de Parkinson esporádica).

Las enfermedades neurodegenerativas se distinguen en la localización anatómica de las áreas afectadas y en las alteraciones celulares específicas (p. ej., ovillos, placas, cuerpos de Lewy). Por eso, se pueden comentar siguiendo dos abordajes:

- *Sintomático/anatómico:* basado en las regiones anatómicas del SNC que se afectan principalmente y que se traduce típicamente en los síntomas clínicos (p. ej., la afectación neocortical determina alteraciones cognitivas y demencia).
- *Patológico:* basado en los tipos de inclusiones o estructuras anómalas observadas (p. ej., enfermedades con inclusiones que contienen tau o sinucleína).

A pesar de todo, dentro del espectro de las enfermedades degenerativas existe un notable solapamiento en lo que respecta a las deficiencias neurológicas características, la distribución anatómica/funcional de las lesiones y la patología celular (tablas 28-3 y 28-4). En este caso, seguiremos la clasificación clásica, basada en la descripción original de las enfermedades.

Enfermedad de Alzheimer

La enfermedad de Alzheimer (EA) es la causa más frecuente de demencia en la población anciana y la incidencia aumenta en función de la edad. La enfermedad se suele manifestar clínicamente con un deterioro de inicio insidioso de la función intelectual superior. Al progresar la enfermedad, aparecen deficiencias de la memoria, en la orientación visoespacial, en la capacidad de juicio, en la personalidad y en el lenguaje. Tras una evolución típica de 5 a 10 años, el paciente termina con discapacidad profunda, mudo e inmóvil. Es raro que los pacientes desarrollen síntomas antes de los 50 años de edad; la incidencia de la enfermedad aumenta con la edad y la prevalencia se duplica aproximadamente cada 5 años, desde un nivel del 1% en la población de 60 a 64 años hasta el 40% o más en las personas de 85 a 89. Este progresivo aumento de la incidencia con la edad ha genera-

Tabla 28-3 Características de las principales enfermedades neurodegenerativas

Enfermedad	Patrón clínico	Inclusiones	Causas genéticas
Enfermedad de Alzheimer (EA)	Demencia	Aβ (placas) Tau (ovillos)	APP, PS1, PS2
Degeneración del lóbulo frontotemporal (DLFT)	Cambios de conducta, trastornos del lenguaje	Tau TDP-43 FUS	Tau TDP-43, progranulina, C9orf72 FUS
Enfermedad de Parkinson (EP)	Trastorno del movimiento hipocinético	α-sinucleína Tau	α-sinucleína LRRK2
Parálisis supranuclear progresiva (PSP)	Parkinsonismo con alteraciones de los movimientos oculares	Tau	Tau
Degeneración corticobasal (DCB)	Parkinsonismo con trastornos asimétricos del movimiento	Tau	
Atrofia multisistémica (AMS)	Parkinsonismo, ataxia cerebelosa, insuficiencia autónoma	α-sinucleína	
Enfermedad de Huntington (EH)	Trastorno del movimiento hipercinético	Huntingtina (poliglutamina)	Htt
Ataxias espinocerebelosas (AEC 1, 2, 3, 6, 7 y 17, y ADRPL)	Ataxia cerebelosa	Diversas proteínas (que contienen poliglutaminas)	Múltiples *loci*
Esclerosis lateral amiotrófica (ELA)	Debilidad con signos de neurona motora superior e inferior	SOD1 TDP-43 FUS	SOD1 TDP-43, C9orf72 FUS
Atrofia muscular espinal bulbar (AMEB)	Debilidad de neurona motora inferior, disminución de los andrógenos	Receptor de andrógenos (que contiene poliglutaminas)	Receptor de andrógenos

Tabla 28-4 Relación entre proteínas y enfermedades neurodegenerativas

Proteína	Enfermedades con inclusiones
Aβ	Enfermedad de Alzheimer
Tau	Enfermedad de Alzheimer Degeneración del lóbulo frontotemporal Enfermedad de Parkinson (con mutaciones de *LRRK2*) Parálisis supranuclear progresiva Degeneración corticobasal
TDP-43	Degeneración lobar frontotemporal Esclerosis lateral amiotrófica
FUS	Degeneración del lóbulo frontotemporal Esclerosis lateral amiotrófica
α-sinucleína	Enfermedad de Parkinson Atrofia multisistémica
Agregados de poliglutamina (proteínas distintas en cada enfermedad)	Enfermedad de Huntington Algunas variantes de ataxia espinocerebelosa Atrofia muscular espinal bulbar

do una enorme preocupación médica, social y económica en los países cuyas poblaciones están envejeciendo. Aproximadamente el 5 al 10% de los casos de EA son familiares; estos casos han aportado información importante sobre la patogenia de la forma esporádica de la enfermedad, mucho más frecuente. Aunque sigue siendo preciso el estudio histológico del tejido cerebral para establecer el diagnóstico definitivo de la EA, la combinación de la evaluación clínica y los métodos radiológicos modernos permite establecer un diagnóstico preciso hasta en el 80-90% de los casos, según se confirma en la autopsia.

Genética molecular y patogenia. **La alteración fundamental en la EA es la acumulación de dos proteínas (Aβ y tau) en regiones específicas del cerebro, posiblemente en relación con una producción excesiva y una eliminación defectuosa** (fig. 28-36). Las dos características patológicas de la EA, que resultan especialmente llamativas en las fases finales de la enfermedad, son las *placas* y los *ovillos*. Las placas son depósitos de péptidos Aβ agregados en el neurópilo, mientras que los ovillos son agregados de la proteína transportada y de microtúbulos tau, que aparecen a nivel intracelular y luego persisten extracelularmente tras la muerte neuronal. Parece que las placas y los ovillos contribuyen a la disfunción neural y la interacción entre los procesos que culminan en la acumulación de estos agregados anómalos es un aspecto con importancia crítica en la patogenia de la EA, que todavía debe ser desvelada.

Varias líneas de evidencia apoyan con fuerza un modelo en el que **la generación de Aβ es el acontecimiento iniciador clave para el desarrollo de una EA.** En primer lugar, existen enfermedades en las que aparecen depósitos de tau, como la degeneración del lóbulo frontotemporal, la parálisis supranuclear progresiva y la degeneración corticobasal (se comentan más adelante), pero no existen depósitos de Aβ. Esto sugiere que la presencia de depósitos anómalos es de tau en el cerebro no es un estímulo suficiente como para inducir el depósito de Aβ. Además, múltiples líneas de evidencia genética indican la posible importancia de una alteración en el metabolismo de Aβ; las mutaciones en la proteína de la que deriva Aβ (APP) provocan la EA familiar, igual que lo hace el aumento del número de copias (por duplicaciones pequeñas o por trisomía 21) del gen *APP*. Además, las mutaciones puntuales de las proteínas que forman parte de los complejos de proteasas que generan la Aβ a partir de APP también producen la EA. Por el contrario, las mutaciones del gen de tau no ocasionan la EA, sino que se asocian a degeneraciones del lóbulo frontotemporal (se comenta más adelante).

En la patogenia de la EA no solo participan la Aβ y tau, sino varios factores genéticos y del anfitrión adicionales.

- *Papel de Aβ.* La proteína precursora del amiloide (APP) es una proteína de la superficie celular con un único dominio transmembrana, que puede actuar como receptor, posiblemente de la proteína priónica (PrP^c), entre otros ligandos. La porción Aβ de la proteína se extiende desde la región extracelular hacia el dominio transmembrana (v. fig. 28-36). El procesamiento de APP se inicia con la separación del dominio extracelular, seguida de la degradación del intramembranoso. Se describen dos posibles vías, que vienen determinadas por el episodio proteolítico inicial. Si el primer corte ocurre en el sitio de la α-secretasa de la secuencia Aβ, no se genera Aβ (vía no amiloidógena). Esta vía se activa principalmente en la superficie celular, dado que las diversas proteasas α-secretasa participan en la eliminación de las proteínas de superficie. La APP superficial puede también sufrir endocitosis y ser escindida por una β-secretasa, que corta la región N terminal de la secuencia Aβ (vía amiloidógena). Tras la rotura de la APP a cualquiera de estos dos niveles, el complejo γ-secretasa procede a la escisión intramembranosa. Cuando el primer corte lo produce una α-secretasa, el fragmento generado será soluble, mientras que si lo hace una β-secretasa, se generará Aβ. Las variaciones en la longitud de los péptidos ($A\beta_{40}$ frente a $A\beta_{42}$) se deben a alteraciones en la localización exacta de la escisión por la γ-secretasa. El complejo γ-secretasa –que contiene presenilina, nicastrina, pen-2 y aph-1– también es responsable del procesamiento de los receptores Notch y de otras muchas proteínas de la membrana. Tras su generación, Aβ muestra una gran tendencia a la agregación –primero en forma de pequeños oligómeros (que pueden ser la forma tóxica responsable de la disfunción neuronal) y al final en agregados y fibrillas grandes–.

  Como se ha comentado anteriormente, parte de los datos que apoyan el papel central de la generación de Aβ como paso crítico, al menos para el inicio de la patogenia de la EA, derivan de la EA familiar. El gen que codifica la APP, en el cromosoma 21, se encuentra situado en la región del síndrome de Down; los rasgos patológicos de la EA son, en ocasiones, una característica de la alteración cognitiva en estos individuos. Los hallazgos histológicos aparecen en la segunda y la tercera décadas de la vida, y después se produce un deterioro neurológico unos 20 años después. Un efecto de dosis génica similar se produce por duplicaciones localizadas del cromosoma 21 que afectan al *locus APP* en algunos pacientes con una EA familiar. Las mutaciones puntuales en APP son otra causa de EA familiar. Algunas de estas mutaciones se localizan cerca de los sitios de escisión de la β-secretasa y la γ-secretasa, mientras que otras se localizan en la secuencia Aβ y aumentan su tendencia a agregarse. Los dos *loci* identificados como causa de la mayor parte de los casos de EA familiar de inicio precoz codifican las dos presenilinas (PS1 en el cromosoma 14 y PS2 en el cromosoma 1). Estas mutaciones provocan una ganancia de función, de forma que el complejo γ-secretasa genera una mayor cantidad de Aβ, sobre todo $A\beta_{42}$.
- *Papel de tau.* Puesto que los ovillos neurofibrilares contienen proteína tau, se ha generado mucho interés acerca de

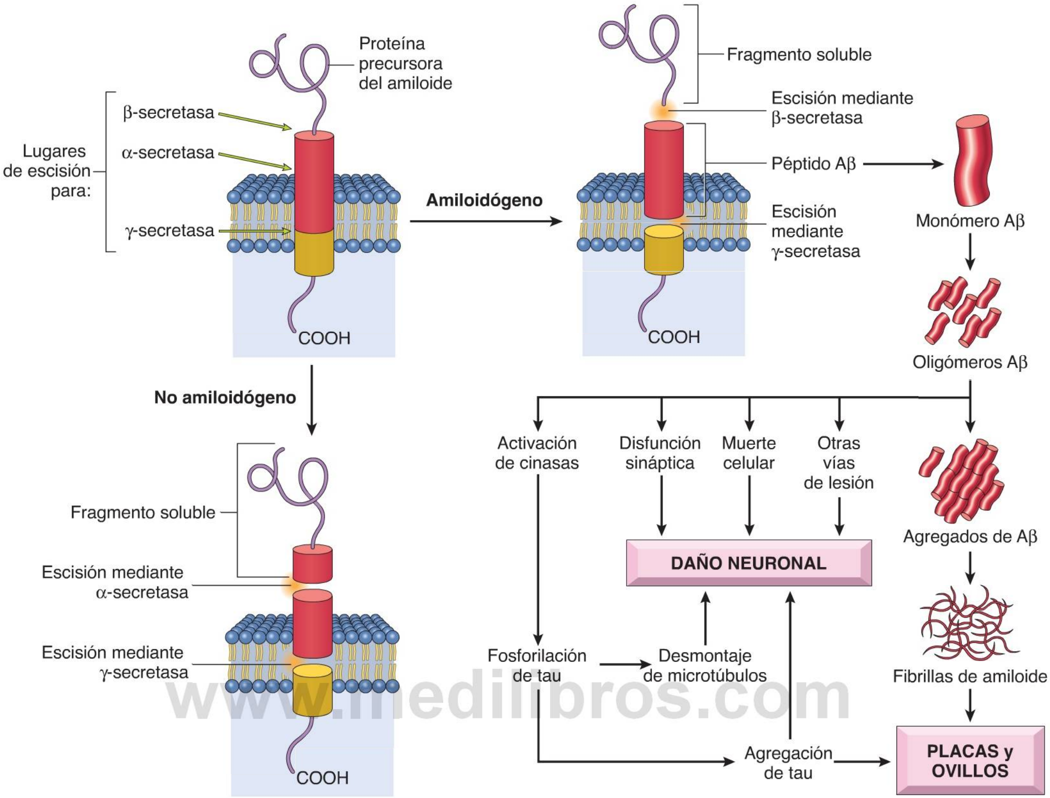


Figura 28-36 Agregación de proteínas en la enfermedad de Alzheimer. La escisión del precursor de la proteína amiloide mediante α-secretasa y γ-secretasa produce un péptido soluble inocuo, mientras que la escisión de la proteína precursora del amiloide mediante la enzima conversora del β-amiloide (BACE) y la γ-secretasa libera péptidos Aβ, que forman agregados patógenos y contribuyen a las placas y los ovillos característicos de la enfermedad de Alzheimer.

la participación de esta proteína en la EA. Tau es una proteína asociada a los microtúbulos presente en los axones y asociada a la red microtubular. Con la aparición de los ovillos en la EA, se desplaza a una distribución somática-dendrítica, se hiperfosforila y pierde su capacidad de unirse a los microtúbulos. La formación de ovillos es un componente importante de la EA, y el aumento de la carga de ovillos en el cerebro durante la evolución de la enfermedad parece volverse al final independiente de la Aβ. El mecanismo de lesión por los ovillos de las neuronas no se comprende bien, aunque se han postulado dos vías posibles. La primera de ellas es que los agregados de la proteína tau induzcan una respuesta de estrés, y la segunda, que se pierda la función estabilizadora de los microtúbulos de la proteína tau.

- *Otros factores de riesgo genéticos.* El *locus* genético del cromosoma 19, que codifica la apolipoproteína E (ApoE), tiene una gran influencia sobre el riesgo de desarrollo de la EA. Existen tres alelos (ε2, ε3 y ε4) en función de los polimorfismos de dos aminoácidos. La dosis del alelo ε4 aumenta el riesgo de EA y reduce la edad de aparición de la enfermedad, de forma que los individuos con el alelo ε4 están sobrerrepresentados en las poblaciones de pacientes con EA. Esta isoforma de ApoE fomenta la aparición y el depósito de Aβ, aunque no se han establecido los mecanismos. En conjunto, se ha estimado que este *locus* explica aproximadamente un 25% del riesgo de desarrollo de una EA de aparición tardía. Los estudios de asociación pangenómicos han identificados varios *loci* más que contribuyen al riesgo de EA. Todavía es preciso analizar la posible conexión entre estos *loci* genéticos y la patogenia de la EA.
- *Papel de la inflamación.* Tanto los agregados grandes de Aβ como los de menor tamaño inducen una respuesta inflamatoria por la microglía y los astrocitos. Posiblemente esta respuesta ayude a eliminar el péptido agregado, pero también podría estimular la secreción de mediadores responsables de las lesiones. Otras consecuencias de la activación de estas cascadas inflamatorias pueden incluir alteraciones en la fosforilación de tau, además de lesiones oxidativas en las neuronas.
- *Bases para el trastorno cognitivo.* Aunque existe desacuerdo sobre cuál es el mejor correlato para la demencia en los individuos con una EA, está claro que la presencia de una gran carga de placas y ovillos se asocia a una disfunción cognitiva grave. El número de ovillos neurofibrilares se correlaciona mejor con el grado de demencia que el número de placas neuríticas. Los marcadores bioquímicos que se han correlacionado con el grado de demencia

incluyen la pérdida de colina acetiltransferasa, la positividad inmunohistoquímica para sinaptofisina y la carga de amiloide.

- *Biomarcadores*. Dentro de los avances recientes más importantes en el conocimiento de la EA destaca el descubrimiento de los posibles biomarcadores. Estos se basan en los conocimientos de los procesos biológicos que se han comentado anteriormente. Ahora es posible demostrar los depósitos de Aβ en el cerebro mediante los métodos de imagen basados en los compuestos transportadores de amiloide marcados con F^{18}. La experiencia, hasta el momento, sugiere que este abordaje permite identificar a los pacientes asintomáticos con alto riesgo de desarrollar una EA. La evidencia adicional de la degeneración neuronal asociada a los procesos patológicos relacionados con la EA incluye la presencia de un aumento de tau fosforilada y una reducción de la cantidad de Aβ en el LCR. Estos biomarcadores, en conjunto, han permitido la identificación de los estadios preclínicos de la EA mucho antes de que se desarrolle la demencia u otros signos y síntomas clínicos. Esta capacidad ha permitido orientar los ensayos farmacológicos hacia los individuos en estadios precoces de la enfermedad, en los que se espera que alguna intervención consiga retrasar o prevenir la progresión de la enfermedad y limitar la discapacidad.

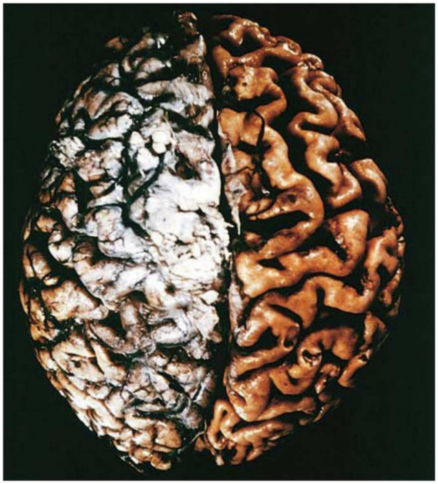


Figura 28-37 Enfermedad de Alzheimer con atrofia cortical más evidente en el lado derecho, en el que se han retirado las meninges. (Por cortesía del difunto Dr. E. P. Richardson, Jr., Massachusetts General Hospital, Boston, Mass.)

MORFOLOGÍA

El estudio macroscópico del cerebro muestra un grado variable de **atrofia cortical,** lo que provoca un ensanchamiento de los surcos cerebrales que es más pronunciado en los lóbulos frontal, temporal y parietal (fig. 28-37). Cuando la atrofia es significativa, se produce un aumento de tamaño compensador de los ventrículos (hidrocefalia *ex vacuo*) secundario a la reducción del volumen cerebral. Las estructuras del lóbulo temporal medial, incluido el hipocampo, la corteza entorrinal y la amígdala, se afectan en fases precoces y en estadios tardíos suelen mostrar una atrofia grave. Con el microscopio, las principales alteraciones en la EA son las **placas neuríticas (seniles)** y los **ovillos neurofibrilares.** Se encuentra una pérdida progresiva de neuronas, que al final es importante, con gliosis reactiva de las mismas regiones que soportan la mayor carga de placas y ovillos.

Las **placas neuríticas** son colecciones esféricas focales consistentes en prolongaciones neuríticas dilatadas y tortuosas (axones distróficos), a menudo alrededor de un núcleo amiloide central, que puede aparecer rodeado por un halo claro (fig. 28-38*A*). El tamaño de esas placas varía desde 20 hasta 200 μm de diámetro; en su periferia se ven células de la microglía y astrocitos reactivos. Las placas pueden encontrarse en el hipocampo y la amígdala, así como en la neocorteza, si bien normalmente las cortezas primarias motoras y sensitivas están relativamente conservadas (igual sucede con los ovillos neurofibrilares). El núcleo de amiloide, que se puede teñir con rojo Congo, contiene varias proteínas anómalas. El componente dominante en el núcleo de la placa de amiloide es **Aβ,** una proteína derivada de la escisión proteolítica de la proteína precursora del amiloide (APP) (fig. 28-38; v. fig. 28-36). Las dos especies de Aβ predominantes, llamadas $A\beta_{40}$ y $A\beta_{42}$, tienen el mismo extremo N-terminal y se diferencian en la longitud por dos aminoácidos en el extremo C-terminal. Otras proteínas presentes en las placas en menor cantidad incluyen componentes de la cascada del complemento, citocinas proinflamatorias, α_1-antiquimotripsina y apolipoproteínas. En algunos casos pueden verse depósitos de péptidos Aβ con las características tintoriales del amiloide sin prolongaciones neuríticas circundantes; estas lesiones se denominan **placas difusas** y habitualmente se encuentran en la corteza cerebral superficial, los ganglios de la base y la corteza del cerebelo. Se cree que estas placas difusas representan un estadio inicial del desarrollo de las placas según los datos de estudios en pacientes con una trisomía 21. Aunque en las placas neuríticas se identifica tanto $A\beta_{40}$ como $A\beta_{42}$, en las difusas predomina $A\beta_{42}$.

Los **ovillos neurofibrilares** son haces de filamentos que contienen tau y se localizan en el citoplasma de las neuronas, donde desplazan o rodean el núcleo. En las neuronas piramidales a menudo adoptan una forma elongada de «llamarada»; en las células más redondeadas, la trama de fibras situadas alrededor del núcleo condiciona que adopten un contorno más redondeado (ovillos «globosos»). Los ovillos neurofibrilares se reconocen como estructuras fibrilares basófilas con H-E (v. fig. 28-38*C*), pero se identifican con mucha mayor facilidad con las tinciones de plata (Bielschowsky) (v. fig. 28-38*D*) o con técnicas inmunohistoquímicas frente a tau (v. fig. 28-38*E*). Se suelen ver habitualmente en las neuronas corticales, especialmente en la corteza entorrinal, y también en las células piramidales del hipocampo, la amígdala, el prosencéfalo basal y los núcleos del rafe. Los ovillos neurofibrilares son insolubles y parecen resistir la eliminación *in vivo,* de forma que permanecen visibles en los cortes de tejido como ovillos «fantasma» o «en lápida» mucho después de la muerte de la neurona de origen. A nivel ultraestructural, estos ovillos están constituidos principalmente por filamentos helicoidales pares junto con algunos filamentos rectos, cuya composición es parecida. Se reconoce también tau agregada en las placas neuríticas y en los axones que atraviesan la sustancia gris afectada como hebras de neurópilo. Los ovillos no son específicos de la EA y se encuentran también en otras enfermedades.

Además de las placas y ovillos diagnósticos, en la EA se reconocen otros hallazgos patológicos adicionales. La **angiopatía amiloidea cerebral** es un rasgo casi invariable en la EA; sin embargo, puede aparecer en cerebros de pacientes sin esta enfermedad (v. fig. 28-18*B*). El amiloide vascular es principalmente de tipo $A\beta_{40}$, igual que sucede en la angiopatía amiloidea cerebral no asociada a la EA.

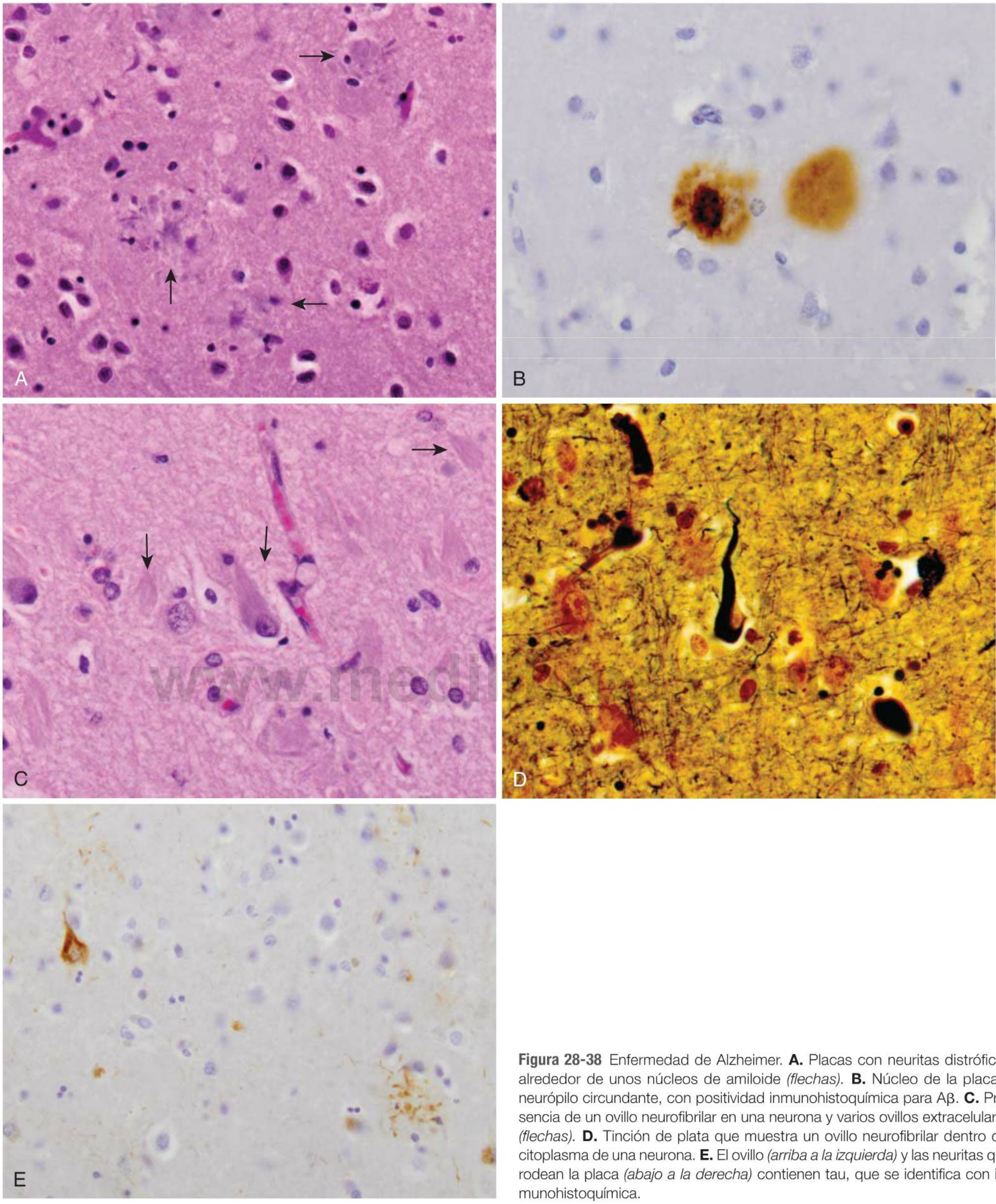


Figura 28-38 Enfermedad de Alzheimer. **A.** Placas con neuritas distróficas alrededor de unos núcleos de amiloide *(flechas)*. **B.** Núcleo de la placa y neurópilo circundante, con positividad inmunohistoquímica para Aβ. **C.** Presencia de un ovillo neurofibrilar en una neurona y varios ovillos extracelulares *(flechas)*. **D.** Tinción de plata que muestra un ovillo neurofibrilar dentro del citoplasma de una neurona. **E.** El ovillo *(arriba a la izquierda)* y las neuritas que rodean la placa *(abajo a la derecha)* contienen tau, que se identifica con inmunohistoquímica.

Aunque el estadio final de la EA se caracteriza por numerosos ovillos y placas, y en este momento el paciente tiene una demencia completa, está claro que estos cambios histológicos aparecen mucho antes que los síntomas clínicos. Para poder correlacionar los hallazgos neuropatológicos y los síntomas clínicos, las recomendaciones más frecuentes para la descripción de estas lesiones consideran cualquier depósito de Aβ en el parénquima cerebral como una forma de cambio neuropatológico de la enfermedad de Alzheimer. A partir de estos datos se puede calcular una puntuación histopatológica que tiene en consideración los depósitos de Aβ, las placas y los ovillos y que vale para predecir la probabilidad de deterioro cognitivo en un individuo según los estudios de población.

Características clínicas. La progresión de la EA es lenta, aunque inexorable, con una evolución sintomática de más de 10 años. Entre los síntomas iniciales hay olvidos y otros trastornos de la memoria; al progresar el cuadro, aparecen otros síntomas, como errores de lenguaje, pérdida de la capacidad matemática y pérdida de las capacidades motoras aprendidas. En los estadios finales de la EA, los pacientes pueden presentar incontinencia, mutismo e incapacidad para caminar. La muerte suele ocurrir a causa de enfermedades intercurrentes, a menudo una neumonía. Los ensayos clínicos actuales se centran en el tratamiento de los pacientes en estadios precoces preclínicos de la enfermedad, usando estrategias para eliminar Aβ del cerebro con abordajes inmunológicos, para interrumpir la formación de Aβ con fármacos frente a la γ-secretasa o BACE (β-secretasa 1), y también abordajes orientados a prevenir las alteraciones de tau.

Degeneración del lóbulo frontotemporal (DLFT)

La DLFT es un conjunto heterogéneo de trastornos asociados a degeneración focal de los lóbulos frontal y/o temporal. Se diferencia de la EA porque las alteraciones de la personalidad, conducta y lenguaje (afasias) preceden a la pérdida de memoria. Al progresar el cuadro se desarrolla una demencia global. Un subgrupo de pacientes presentan también una pérdida motora extrapiramidal. Se han descrito variantes clínicas en función de que predominen los cambios de conducta o las afasias, aunque muestran rasgos solapados. Las DLFT son una de las causas más frecuentes de demencia precoz y aparecen con la misma frecuencia que la enfermedad de Alzheimer en los menores de 65 años. Denominadas habitualmente en este contexto clínico *demencia frontotemporal* (DFT), el término anatomopatológico preferido pone de relieve la degeneración lobar en lugar del síntoma clínico demencia.

Igual que sucede en muchas enfermedades neurodegenerativas, la DLFT se asocia a inclusiones celulares de proteínas específicas. Los dos patrones más frecuentes son las inclusiones que contienen tau (DLFT-tau) y las que contienen TDP43 (DLFT-TDP). Dentro de cada uno de estos grupos se describen formas hereditarias y formas esporádicas. No existe una relación fija entre los subtipos clínicos de DLFT y el tipo de inclusiones neuronales.

DLFT-tau

Se trata de variantes de DLFT en las que las regiones corticales afectadas sufren una pérdida neuronal progresiva con gliosis reactiva, además de la presencia de inclusiones que contienen tau en el citoplasma de las neuronas. Aunque la enfermedad de Alzheimer se caracteriza por la combinación de depósito de Aβ y tau, en la DLFT-tau solo se reconoce agregación y acumulación de tau. En algunos casos, las inclusiones de la DLFT-tau recuerdan a los ovillos de la enfermedad de Alzheimer, pero otras veces se trata de inclusiones de contorno liso (cuerpos de Pick). Las inclusiones características, junto con la atrofia intensa con una restricción lobar estereotípica, son las características de la *enfermedad de Pick* dentro del grupo de DLFT-tau.

Genética molecular y patogenia. La DLFT-tau se puede asociar a mutaciones que afectan a tau o puede aparecer de forma esporádica en ausencia de mutaciones de tau. Como se ha comentado anteriormente, tau es una fosfoproteína que interacciona con los microtúbulos a través de unos dominios de unión específicos, y existe una regulación superpuesta a través de una serie de posibles sitios de fosforilación. Existe una relación inversa entre el grado de fosforilación y la capacidad de tau de unirse a los microtúbulos. Tau tiene tendencia a agregarse, sobre todo cuando está fosforilada. Tau existe también en una serie compleja de isoformas que son codificadas por distintos tipos de escisión del ARNm. Parece que el equilibrio entre estas isoformas es clave para la función normal de tau en las neuronas, y las alteraciones en el cociente entre ellas pueden provocar también la agregación de tau.

Se describen dos tipos de mutaciones de tau. Algunas mutaciones puntuales sin sentido inducen la fosforilación de tau, cambiando el equilibrio desde las formas activas que se unen a los microtúbulos a las formas que se agregan. Otras mutaciones puntuales afectan a la escisión; muchas de ellas son intrónicas y modifican las estructuras asa-tronco reconocidas por el espliceosoma. El consiguiente cambio en el cociente de isoformas parece provocar una disfunción neuronal, así como fomentar la agregación de tau, como se ha comentado anteriormente.

No está claro cómo lesiona las neuronas la tau anómala, aunque parece que existe un componente de pérdida de función, dado que la agregación agota las neuronas de tau, y también otro de ganancia de función por la presencia de una proteína agregada hiperfosforilada de forma aberrante en la neurona.

MORFOLOGÍA

Se aprecia atrofia de extensión y gravedad variable en los lóbulos frontal y temporal. A menudo se puede predecir el patrón de atrofia parcialmente a partir de los síntomas clínicos. Las regiones atróficas de la corteza se caracterizan por pérdida neuronal, gliosis y presencia de ovillos neurofibrilares que contienen tau (fig. 28-39*A*). En estos ovillos pueden encontrarse distintas isoformas de tau. También puede encontrarse una degeneración de la sustancia negra. En algunas formas de la enfermedad pueden aparecer también inclusiones en las células gliales.

En la enfermedad de Pick, el cerebro muestra siempre una atrofia llamativa, con frecuencia asimétrica, de los lóbulos frontal y temporal, con conservación constante de los dos tercios posteriores de la circunvolución temporal superior y solo en raras ocasiones afectación de los lóbulos parietal u occipital. La atrofia puede ser grave, de forma que las circunvoluciones quedan reducidas al grosor de una oblea («filo de un cuchillo»). Desde un punto de vista microscópico, la pérdida neuronal resulta más grave en las tres capas más externas de la corteza. Algunas de las neuronas supervivientes tienen una tumefacción característica **(células de Pick),** mientras que otras contienen **cuerpos de Pick,** que corresponden a inclusiones citoplásmicas filamentosas redondeadas a ovaladas,

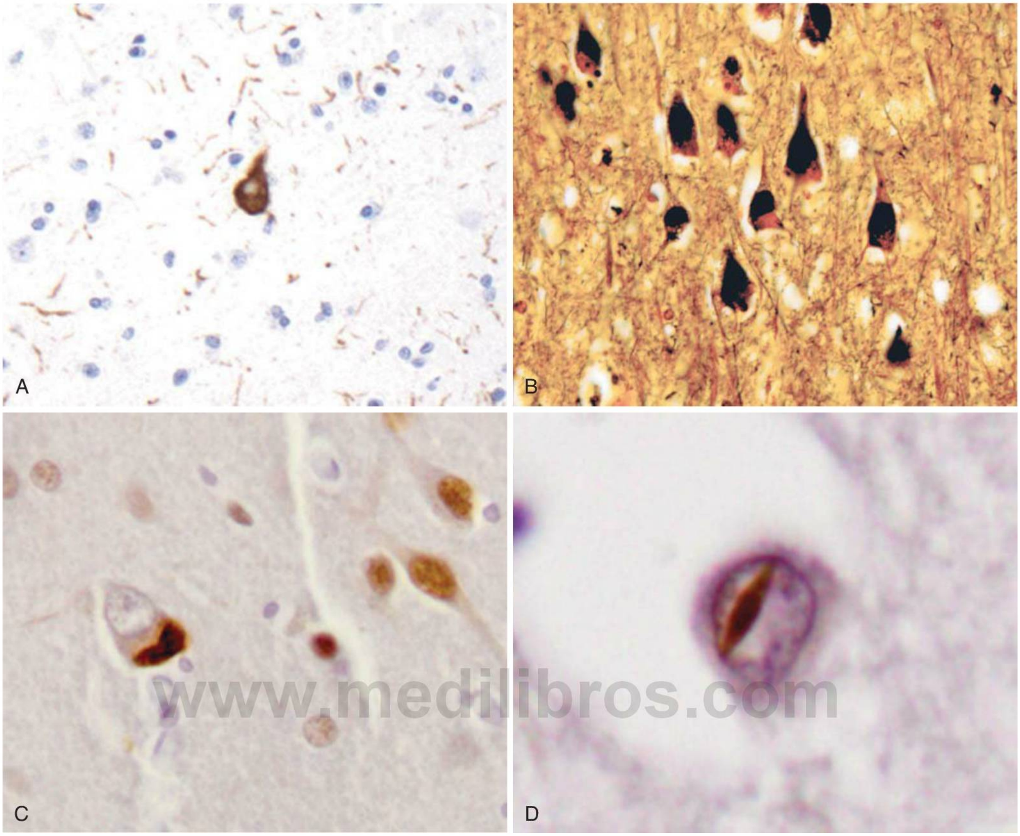


Figura 28-39 Degeneraciones del lóbulo frontotemporal (DLFT). **A.** DLFT-tau. Se reconoce un ovillo, junto con numerosas neuritas que contienen tau. **B.** Enfermedad de Pick. Los cuerpos de Pick son inclusiones citoplásmicas neuronales redondeadas y homogéneas que se tiñen de forma intensa con técnicas de plata. **C.** DLFT-TDP. Se reconocen inclusiones citoplásmicas de TDP-43 asociadas a la pérdida de la inmunorreactividad nuclear normal. **D.** DLFT-TDP. Cuando existen mutaciones de la progranulina, las inclusiones que contienen TDP-43 suelen ser intranucleares.

que solo son débilmente basófilas, pero que se tiñen intensamente con técnicas de plata y que contienen tau 3R (fig. 28-39*B*).

DLFT-TDP

Algunos individuos con diagnóstico clínico de DLFT y cambios macroscópicos correspondientes a una atrofia cortical relativamente localizada (la «degeneración lobar» del nombre) tienen unas inclusiones que contienen TDP-43, una proteína de unión al ARN, pero no contienen tau. Los pacientes con este tipo de neurodegeneración pueden presentar problemas de conducta o del lenguaje, igual que los que sufren una DLFT-tau.

Genética molecular y patogenia. Existen tres variantes genéticas bien establecidas de DLFT-TDP, además de formas esporádicas. En las formas hereditarias de este cuadro se han encontrado tres mutaciones distintas.

- La forma genética más frecuente de DLFT familiar es consecuencia de la expansión de una repetición de hexanucleótidos en la UTR 5′ de C9orf72 (un gen que codifica una proteína cuya función se desconoce). El espectro de la enfermedad asociada a la expansión de C9orf72 incluye también la esclerosis lateral amiotrófica (ELA). De momento es un misterio cómo esta expansión de repeticiones conduce a la formación de agregados de TDP-43.
- Las mutaciones del gen que codifica la proteína TDP-43 son menos frecuentes en la DLFT y también se encuentran en algunos casos familiares de ELA. TDP-43 es una proteína de unión al ARN que participa en el procesamiento del ARN y también en la formación de gránulos de estrés. Tanto la pérdida como la ganancia de función con efectos tóxicos pueden contribuir al fenotipo observado en estos pacientes.
- Una tercera forma genética de la DLFT-TDP es consecuencia de mutaciones en el gen que codifica la progranulina. A diferencia de las mutaciones de TDP-43 y C9orf72, estas no se han relacionado con la ELA. Las mutaciones de la

progranulina provocan una pérdida de función, y se cree que los mecanismos de la enfermedad se relacionan con una deficiente actividad de la progranulina. Esta es una proteína secretada expresada en la glía y las neuronas y que se escinde a múltiples péptidos pequeños. Estos péptidos se han relacionado con la regulación de la inflamación en el cerebro, aunque todavía no está clara la relación entre esta actividad y la acumulación de inclusiones que contienen TDP-43 en la DLFT.

MORFOLOGÍA

El aspecto macroscópico se parece al de otras formas de DLFT, con atrofia de extensión y gravedad variable de los lóbulos frontal y temporal. Esta se asocia a grados variables de pérdida neuronal y gliosis. Normalmente TDP-43 se encuentra difusamente en el núcleo, pero en la enfermedad se produce pérdida de esta tinción y formación de inclusiones (fig. 28-39*C*). Estas pueden aparecer en el cuerpo de las células (inclusiones citoplásmicas neuronales [ICN]), en el núcleo (inclusiones intranucleares neuronales [IIN]) o en los axones. En las inclusiones, TDP43 está fosforilada y ubicuitinada. Las inclusiones son más abundantes en la corteza frontal y temporal, en el estriado y en la circunvolución dentada del hipocampo. Existe una correlación extremadamente fuerte entre la existencia de IIN con forma acicular y las mutaciones de progranulina (fig. 28-39*D*).

Existen algunas variantes de DLFT en las que no se identifican inclusiones con tau ni con TDP. Aunque son poco frecuentes, las causas genéticas muestran solapamiento con las vías identificadas como implicadas en la patogenia de la DLFT-TDP. Las mutaciones del gen *FUS* (fusionado en los sarcomas) pueden provocar una DLFT o una ELA, y FUS es otra proteína de unión al ARN que puede estar implicada en la formación de los gránulos de estrés.

Enfermedad de Parkinson (EP)

La EP es una enfermedad neurodegenerativa caracterizada por un llamativo trastorno hipocinético del movimiento, causado por pérdida de las neuronas dopaminérgicas en la sustancia negra. El síndrome clínico de *parkinsonismo* combina una pérdida de la expresión facial (que, con frecuencia, se denomina *cara de máscara*), con una postura inclinada, retraso de los movimientos voluntarios, marcha festinante (pasos que se acortan de forma progresiva y acelerados), rigidez y temblor de «pildorero». **Este tipo de alteración motora puede verse en varias enfermedades que dañan el sistema dopaminérgico nigroestriado.** Varias enfermedades neurodegenerativas se asocian a síntomas de parkinsonismo. Además, este se puede inducir mediante fármacos como antagonistas dopaminérgicos o toxinas que dañan selectivamente al sistema dopaminérgico. La principal enfermedad degenerativa que afecta al sistema nigroestriado es la EP, aunque también se comentarán más adelante otras enfermedades menos frecuentes que cursan con parkinsonismo como parte de su presentación clínica.

El diagnóstico de sospecha de EP se puede basar en la presencia de la tríada central del parkinsonismo –temblor, rigidez y bradicinesia–, siempre que no exista un tóxico u otra etiología conocida de base. Esta impresión se confirma con la respuesta sintomática ante el aporte de L-DOPA. Aunque el diagnóstico de la EP se basa, en parte, en la presencia de síntomas motores, que reflejan una menor inervación dopaminérgica del estriado, existen evidencias claras de que esta enfermedad no se limita a las neuronas dopaminérgicas o los ganglios basales; en realidad, existen datos derivados de estudios anatomopatológicos de que la degeneración de la sustancia negra (que provoca los síntomas motores) representa un estadio intermedio en una enfermedad progresiva que comienza en la parte distal del tronco del encéfalo y que puede evolucionar hasta afectar a la corteza cerebral, con el consiguiente trastorno cognitivo (v. «Demencia con cuerpos de Lewy» más adelante).

Las neuronas dopaminérgicas de la sustancia negra emiten proyecciones hacia el estriado y su degeneración en la EP se asocia a una reducción del contenido de dopamina en el estriado. La gravedad del síndrome motor es proporcional a la deficiencia de dopamina, que puede corregirse, al menos en parte, mediante el tratamiento sustitutivo con L-DOPA (el precursor inmediato de la dopamina). Sin embargo, el tratamiento no revierte los cambios morfológicos ni detiene la progresión de la enfermedad; además, al progresar, el tratamiento farmacológico pierde eficacia y resulta cada vez más difícil controlar los síntomas. Durante la última década, la estimulación cerebral profunda se ha convertido en un tratamiento de los síntomas motores de la EP. Además, las bien conocidas deficiencias neurales y bioquímicas de la EP son la base para los primeros ensayos terapéuticos sobre el trasplante neural y la terapia génica.

Se produce un síndrome de parkinsonismo agudo y destrucción de las neuronas en la sustancia negra tras la exposición a 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina (MPTP), descubierto como contaminante en lotes sintetizados de forma ilegal del opioide meperidina. Esta toxina se ha empleado para generar modelos animales de EP, que están siendo empleados para probar nuevos tratamientos. La evidencia epidemiológica también sugiere que la exposición a pesticidas es un factor de riesgo de la EP, mientras que la cafeína y la nicotina pueden ser protectoras.

Genética molecular y patogenia. **La EP se asocia a la acumulación y agregación de las proteínas, alteraciones mitocondriales y pérdida de neuronas en la sustancia negra y otras regiones del cerebro.** Aunque la EP es esporádica en la mayoría de los casos, también se han identificado una serie de causas genéticas, que han arrojado luz sobre su patogenia:

- El primer gen identificado como causa de la EP autosómica dominante codifica la *α-sinucleína,* una proteína transportadora de lípidos abundante, que se asocia en condiciones normales a las sinapsis. Se demostró que esta proteína era un componente fundamental del cuerpo de Lewy, que es un rasgo diagnóstico de la EP. Las mutaciones de la α-sinucleína son poco frecuentes y pueden corresponder a mutaciones puntuales y amplificaciones en la región del cromosoma 4q21 donde se aloja el gen. La aparición de enfermedad en relación con cambios en el número de copias del gen implica un efecto de dosis génica y sugiere que son los polimorfismos del promotor de la α-sinucleína que alteran su expresión los que pueden condicionar el riesgo de sufrir una EP. Igual que sucede con Aβ en la enfermedad de Alzheimer, se ha demostrado que la α-sinucleína forma agregados; parece que, dentro de ellos, los más tóxicos para las neuronas son los oligómeros pequeños. También existen evidencias de que los agregados pueden liberarse en una neurona y ser captados por otra, lo que sugiere una posible expansión similar a la priónica dentro del cerebro. En concordancia con esta idea, los agregados que contienen α-sinucleína (en forma

de cuerpos de Lewy y axones de Lewy) aparecen, en primer lugar, en el bulbo raquídeo y, posteriormente, en áreas contiguas del cerebro, ascendiendo por el tronco del encéfalo y alcanzando las estructuras límbicas y, por último, la neocorteza.

- La *disfunción mitocondrial* ha sido implicada como factor que contribuye a la EP basándose en las formas autosómicas recesivas de EP causadas por mutaciones en los genes que codifican las proteínas DJ-1, PINK1 y parkina. DJ-1 realiza múltiples funciones celulares, incluida su participación como regulador de la transcripción, pero, en situaciones de estrés oxidativo, puede recolocarse en las mitocondrias y tener un efecto citoprotector. PINK1 es una cinasa, que se degrada en las mitocondrias en condiciones normales; cuando existe una disfunción mitocondrial, recluta a la parkina, que es una E3 ubicuitina ligasa. En condiciones normales, la combinación de PINK1 y parkina condiciona la eliminación de las mitocondrias disfuncionales mediante mitofagia. Resulta intrigante que las concentraciones del complejo mitocondrial I, un componente de la cascada de la fosforilación oxidativa, estén reducidas en los cerebros de los pacientes con una EP esporádica.
- Las mutaciones en el gen que codifica la *LRRK2* (cinasa 2 rica en repeticiones de leucina) son una causa más frecuente de EP autosómica dominante y se encuentran también en algunos casos esporádicos de la enfermedad. LRRK2 es una proteína cinasa. Varias de las mutaciones patógenas aumentan la actividad cinasa de LRRK2, lo que sugiere que las ganancias de función de esta molécula –bien mediante hiperfosforilación de las dianas normales o por la aparición de dianas nuevas– pueden contribuir a la aparición de la EP.

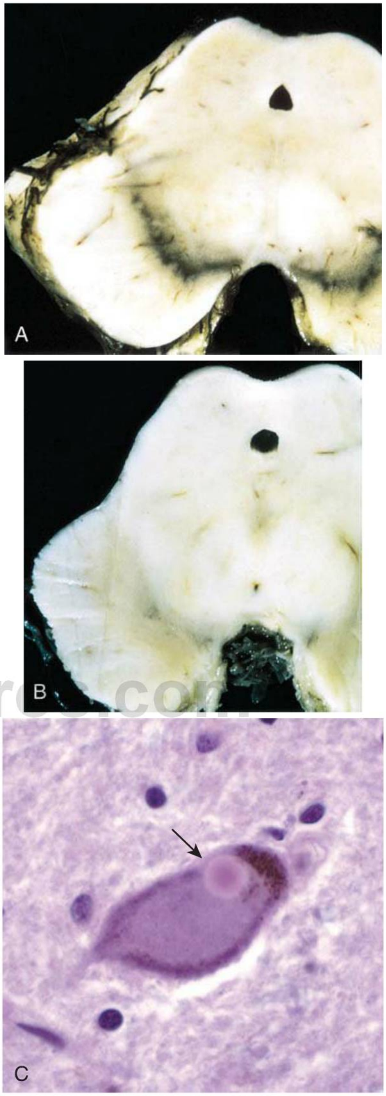


Figura 28-40 Enfermedad de Parkinson. **A.** Sustancia negra normal. **B.** Sustancia negra despigmentada en la enfermedad de Parkinson idiopática. **C.** Cuerpo de Lewy en una neurona de la sustancia negra que se tiñe de rosa brillante *(flecha)*.

MORFOLOGÍA

Un hallazgo característico en la EP es la **palidez de la sustancia negra** (compárense las figuras 28-40*A* y *B*) y del *locus ceruleus,* que se debe a la pérdida de neuronas catecolaminérgicas pigmentadas en esas regiones. En algunas de las neuronas residuales pueden verse cuerpos de Lewy (fig. 28-40*C*). Se trata de inclusiones citoplásmicas eosinófilas, redondas o alargadas y aisladas o múltiples, que a menudo muestran un núcleo denso rodeado por un halo pálido. En el estudio ultraestructural, los cuerpos de Lewy están constituidos por filamentos finos densamente agregados en el núcleo, pero dispuestos de forma laxa en el borde, compuestos por α-sinucleína. También pueden identificarse cuerpos de Lewy en las células colinérgicas del núcleo basal de Meynert, que muestra una pérdida de neuronas (sobre todo en los pacientes con pérdida de la función cognitiva normal), y también en otros núcleos del tronco del encéfalo, como el *locus ceruleus* y el núcleo motor dorsal del vago. Las áreas de pérdida neuronal típicamente presentan también gliosis. Los axones de Lewy son prolongaciones distróficas, que contienen agregados de α-sinucleína.

Demencia con cuerpos de Lewy

Aproximadamente el 10-15% de los pacientes con una EP desarrollan una demencia, sobre todo con la edad. Las características típicas de este trastorno son una evolución fluctuante, alucinaciones y llamativos signos frontales. Aunque algunos pacientes afectados muestran evidencia patológica de una enfermedad de Alzheimer (o, con menos frecuencia, de otras enfermedades degenerativas con cambios cognitivos) asociada a la EP, en otros, la lesión histológica más llamativa es la existencia de cuerpos de Lewy diseminados en las neuronas de la corteza y el tronco del encéfalo. Como ya se comentó anteriormente, la demencia con cuerpos de Lewy puede representar un estadio evolucionado de la EP en el que parece que los agregados de proteínas se han «diseminado», posiblemente por la propagación de las proteínas mal plegadas a las neuronas de la corteza cerebral.

Los cuerpos de Lewy corticales son menos llamativos que los encontrados en el tronco del encéfalo, pero también están

compuestos principalmente por α-sinucleína. La tinción inmunohistoquímica para la α-sinucleína resalta la presencia de unos axones anómalos, que contienen la proteína agregada –y que se llaman *axones de Lewy*, ¡aunque el propio Lewy nunca los viera!–. En este contexto, los hallazgos patológicos típicos incluyen la despigmentación de la sustancia negra y el *locus ceruleus*, con una relativa conservación de la corteza, el hipocampo y la amígdala. La carga de cuerpos de Lewy corticales suele ser extremadamente baja y no está claro por qué mecanismo la enfermedad altera la función cognitiva. Existen evidencias de que la carga de α-sinucleína oligomérica en la corteza es más importante que los cuerpos de Lewy, aunque los neuropatólogos utilicen estos como característica diagnóstica de la enfermedad.

Síndromes de parkinsonismo atípicos

Como se ha comentado anteriormente, el síndrome clínico de parkinsonismo, con bradicinesia y rigidez, refleja una disfunción del circuito extrapiramidal, sobre todo de las proyecciones dopaminérgicas nigroestriadas. Además de las formas de enfermedad de Parkinson ya comentadas, existen una serie de trastornos que incluyen el parkinsonismo como componente de los síntomas. Estas enfermedades, en general, responden de forma mínima al tratamiento con L-DOPA; también se diferencian de la enfermedad de Parkinson por la existencia de signos y síntomas adicionales. Por este motivo se consideran «síndromes de parkinsonismo atípicos», aunque otros autores emplean como alternativa el término «síndromes de Parkinson plus». Además de la parálisis supranuclear progresiva y la degeneración corticobasal, que son taupatías, en este grupo de trastornos se encuentra otra sinucleinopatía (atrofia multisistémica, que se comenta por separado más adelante).

Parálisis supranuclear progresiva (PSP)

La PSP es una taupatía en la cual los pacientes afectados suelen desarrollar una rigidez progresiva del tronco, desequilibrio con frecuentes caídas y dificultad para los movimientos oculares voluntarios. Otros síntomas que aparecen con frecuencia son la distonía de la nuca, la parálisis seudobulbar y una demencia progresiva leve. La aparición suele ocurrir entre la quinta y la séptima décadas de la vida, y el cuadro es dos veces más frecuente en los hombres que en las mujeres. La enfermedad suele causar la muerte a los 5-7 años de la aparición.

Aunque la característica patológica de la PSP es la presencia de inclusiones que contienen tau en las neuronas y la glía, las mutaciones responsables en el gen de tau solo se han encontrado en unos pocos casos. Sin embargo, el riesgo de PSP esporádica se relaciona con polimorfismos de un nucleótido único, que se localiza cerca del *locus* del gen de tau. Se han identificado otros alelos de riesgo en los estudios de asociación pangenómicos, pero todavía no está claro por qué mecanismo influyen sobre el desarrollo de la PSP.

MORFOLOGÍA

Se observa una amplia pérdida neuronal en el globo pálido, el núcleo subtalámico, la sustancia negra, los colículos, la sustancia gris periacueductal y el núcleo dentado del cerebelo. En las regiones afectadas se encuentran ovillos fibrilares globosos, tanto en las neuronas como en la glía. El análisis ultraestructural muestra filamentos rectos de 15 nm, constituidos por 4R tau.

Degeneración corticobasal (DCB)

La DCB es una taupatía que se caracteriza sobre todo por rigidez extrapiramidal, alteraciones motoras asimétricas (movimientos espásticos de las extremidades) y trastornos de la función cortical superior (típicamente en forma de apraxias). Igual que sucede en la PSP, puede producirse un deterioro cognitivo, típicamente en fases tardías de la enfermedad. La misma variante de tau relacionada con la PSP se asocia a la DCB. En general, la DCB y la PSP comparten muchas características clínicas y patológicas; en la PSP se suele encontrar una mayor carga de lesiones que contienen tau en el tronco del encéfalo y la sustancia gris profunda, mientras que en la DCB se suele afectar más la corteza cerebral.

MORFOLOGÍA

El cerebro muestra atrofia cortical, sobre todo en los lóbulos motores, premotores y parietales anteriores. En las regiones de la corteza afectadas se observa una importante pérdida neuronal, gliosis y **neuronas «balonizadas»** (acromasia neuronal). Se ha descrito positividad inmunohistoquímica para tau en los astrocitos («astrocitos en penacho»), los oligodendrocitos («cuerpos coloides»), las neuronas ganglionares basales y, de forma variable, las neuronas corticales. Los hallazgos patológicos más específicos en la DCB son los cúmulos de prolongaciones positivas para tau alrededor de los astrocitos («placas astrocíticas») y la existencia de hebras positivas con tau en la sustancia gris y blanca. En la sustancia negra y el *locus ceruleus* se observa pérdida de neuronas pigmentadas, acromasia neuronal y ovillos.

Atrofia multisistémica (AMS)

La AMS es un trastorno esporádico que afecta a varios sistemas funcionales del cerebro y se caracteriza por inclusiones citoplásmicas de α-sinucleína en los oligodendrocitos. A diferencia de lo que sucede en otras enfermedades degenerativas, la característica patológica fundamental de la AMS se observa en las células gliales y suele asociarse a degeneración de las vías de sustancia blanca. Además, se produce degeneración neuronal, pero típicamente sin presencia de inclusiones. El término «múltiple» dentro del nombre *atrofia multisistémica* alude a tres circuitos neuroanatómicos definidos que se suelen afectar: el circuito nigroestriado (que produce parkinsonismo), el circuito olivopontocerebeloso (que produce ataxia) y el sistema nervioso autónomo, incluidos sus elementos centrales (que produce disfunción autónoma, con hipotensión ortostática como elemento destacado). En un individuo concreto puede predominar uno de estos componentes al comienzo de la enfermedad, pero, al progresar, es típica la afectación de los demás sistemas.

Patogenia. Igual que sucede en la enfermedad de Parkinson, la α-sinucleína es el principal componente de las inclusiones. La AMS es un cuadro esporádico y no se ha identificado como causa ninguna mutación en el gen que codifica la α-sinucleína. A pesar de todo, parece existir un conjunto de polimorfismos cerca de este gen que aumentan el riesgo. La relación entre las inclusiones citoplásmicas gliales y la enfermedad se fundamenta en la observación de que la carga de inclusiones aumenta al progresar la enfermedad, aunque las inclusiones acaban por desaparecer cuando las células mueren en estadios finales. Parece que pueden existir inclusiones citoplásmicas gliales sin pérdida neuronal, lo que sugiere que este es el principal acontecimiento patológico; por ejemplo, se observan de forma constante inclusiones en el citoplasma de las células gliales de la sustancia blanca que se proyectan hacia o desde

la corteza motora. El origen de la α-sinucleína en los oligodendrocitos sigue siendo sorprendente, dado que se trata de una proteína neuronal asociada a las vesículas sinápticas. Varios estudios han demostrado que no existe una regulación al alza de la expresión de α-sinucleína en la sustancia blanca ni en los oligodendrocitos en la AMS. Se ha sugerido que los oligodendrocitos pueden adquirir los agregados de α-sinucleína de forma secundaria a partir de las neuronas lesionadas o a punto de morir. Cuando los oligodendrocitos contienen α-sinucleína, se vuelven más sensibles al estrés oxidativo y muestran alteraciones en la interacción con la matriz extracelular.

MORFOLOGÍA

Los hallazgos patológicos en la AMS se corresponden con la presentación clínica en cada caso concreto. En las variantes cerebelosas se observa atrofia cerebelosa, de los pedículos cerebelosos, la protuberancia (sobre todo la base; fig. 28-41*A*) y el bulbo raquídeo (sobre todo la oliva inferior), mientras que en las formas parkinsonianas la atrofia afecta tanto a la sustancia negra como al estriado (sobre todo al putamen). Los síntomas autónomos se relacionan con la pérdida celular en los núcleos catecolaminérgicos del bulbo y la columna de células intermedio-laterales de la médula. Las regiones atróficas del cerebro muestran evidencias de pérdida neuronal y también un número variable de inclusiones citoplásmicas y nucleares neuronales.

Originalmente se demostraron las inclusiones citoplásmicas gliales diagnósticas en los oligodendrocitos con técnicas de impregnación argéntica, y estas contienen tanto α-sinucleína como ubicuitina (fig. 28-41*B*). Las inclusiones son distintas desde una perspectiva ultraestructural que las encontradas en otras enfermedades neurodegenerativas y están constituidas principalmente por túbulos de 20 a 40 nm. Pueden encontrarse inclusiones parecidas en el citoplasma de las neuronas, a veces en los núcleos de las células gliales y las neuronas y en los axones.

Enfermedad de Huntington

La enfermedad de Huntington (EH) es un trastorno autosómico dominante caracterizado por alteraciones progresivas del movimiento y demencia y causado por la degeneración de las neuronas del estriado. Son típicos los movimientos espásticos, hipercinéticos y, en ocasiones, distónicos de todas las partes del cuerpo (corea); posteriormente, los pacientes pueden desarrollar bradicinesia y rigidez. La enfermedad es implacablemente progresiva y provoca la muerte después de una evolución media de unos 15 años.

Genética molecular y patogenia. **La EH es el prototipo de las enfermedades causadas por expansiones de tripletes de poliglutaminas** (v. capítulo 5). El gen de la EH, *HTT*, se localiza en el cromosoma 4p16.3 y codifica una proteína de 348 kDa conocida como *huntingtina.* En el primer exón del gen se encuentra una extensión de repeticiones de CAG, que codifica una región poliglutamina cerca del extremo N-terminal de la proteína. El gen *HTT* normal contiene entre 6 y 35 copias del triplete y, cuando el número de tripletes supera este nivel, se asocia a la enfermedad. Existe una relación inversa entre el número de tripletes y la edad de aparición, de manera que, cuanto más largas son las repeticiones, más pronto se manifiesta el cuadro. Sin embargo, la mera determinación de la longitud de las repeticiones no permite predecir de forma exacta la edad de aparición. Las expansiones de las repeticiones pueden producirse durante la espermatogenia, por lo que la transmisión paterna se puede asociar a un inicio más temprano en la siguiente generación, un fenómeno que se conoce como *anticipación.* A diferencia de lo que sucede en muchas otras enfermedades degenerativas, no se describe ninguna variante esporádica de la EH. Son raras las mutaciones *de novo,* y parece que la mayoría de los casos en apariencia esporádicos se deben a una falsa paternidad, a la muerte de un progenitor afectado antes de la expresión de la enfermedad o a que el padre no está afectado, pero tiene una expansión leve de repeticiones que se amplía hasta alcanzar proporciones patógenas durante la espermatogenia.

No se conoce la función biológica de la huntingtina normal, pero parece que la expansión de la región de poliglutaminas aporta una ganancia de función tóxica a la huntingtina. Por este motivo se están investigando diversos abordajes para el silenciamiento de la expresión del alelo mutante como posibles tratamientos. Es interesante observar que, aunque la huntingtina se expresa en todos los tejidos del cuerpo, los efectos deletéreos de la forma mutante solo afectan a algunas partes seleccionadas del sistema nervioso central.

Aunque la agregación de las proteínas y el desarrollo de inclusiones intranucleares que contienen huntingtina son las características patológicas de la EH, no está claro si estos procesos están implicados directamente en la lesión celular o sin son incidentales para estos procesos patológicos clave. Cada vez existen más evidencias de que la huntingtina agrega-

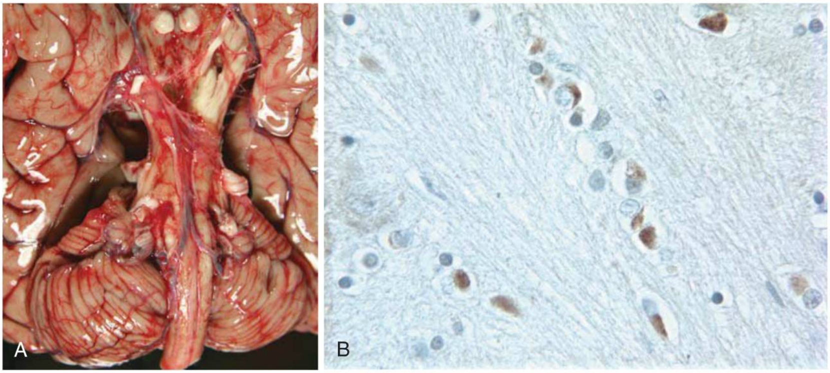


Figura 28-41 Atrofia multisistémica (AMS). **A.** Atrofia grave de la base de la protuberancia como evidencia de una AMS-C. **B.** Las inclusiones de los oligodendrocitos contienen α-sinucleína.

da puede ser captada por las neuronas, lo que sugiere también la posible extensión similar a la priónica de una neurona a otra. Se ha implicado la desregulación de la transcripción en la EH, basándose en la observación de que las formas mutantes de la huntingtina se ligan a diversos reguladores de la transcripción. Algunos de los factores de transcripción que son secuestrados por la huntingtina mutante incluyen los implicados en la biogenia de las mitocondrias y la protección frente a las lesiones oxidativas, y la reducción de su actividad puede traducirse en un aumento de la susceptibilidad de las células afectadas frente al estrés oxidativo. Otras vías implicadas que pueden contribuir a la patogenia de la EH incluyen las alteraciones en la expresión del factor de crecimiento, llamado factor neurótropo derivado del cerebro (BDNF), y los efectos perniciosos de los agregados de proteínas, que pueden alterar las vías de degradación de los proteosomas y de autofagia.

MORFOLOGÍA

El cerebro es pequeño y muestra una llamativa **atrofia del núcleo caudado** y, en ocasiones, del putamen, aunque menos importante en estadios precoces (fig. 28-42). El globo pálido puede estar atrofiado secundariamente, y los ventrículos lateral y tercero están dilatados. Asimismo, es frecuente ver atrofia en el lóbulo frontal, no tan frecuentemente en el lóbulo parietal y, en ocasiones, en toda la corteza. El estudio con el microscopio muestra la pérdida importante de neuronas del estriado; los cambios más importantes se localizan en el núcleo caudado, sobre todo en la cola y en las regiones próximas al ventrículo. Los cambios patológicos se desarrollan en dirección medial a lateral en el caudado y dorsal a ventral en el putamen. El núcleo *accumbens* es la zona mejor conservada del estriado. Se afectan tanto las neuronas grandes como las pequeñas, aunque, en general, se pierden primero las pequeñas. Las neuronas espinosas de mediano tamaño que emplean el ácido γ-aminobutírico (GABA) como neurotransmisor, además de encefalina, dinorfina y sustancia P, son especialmente sensibles. Dos poblaciones de neuronas se conservan relativamente: las neuronas positivas para diaforasa, que expresan la óxido nítrico sintasa, y las neuronas positivas para colinesterasa de gran tamaño. Parece que ambas actúan como interneuronas locales. También se ve gliosis fibrilar, que es más extensa que en la reacción habitual a la pérdida neuronal. Existe una correlación importante entre el grado de degeneración del estriado y la gravedad de los síntomas clínicos. En las neuronas del estriado y la corteza cerebral, se encuentran agregados de la proteína huntingtina (v. fig. 28-42, *recuadro*).

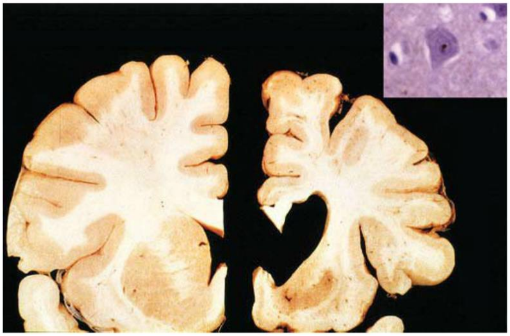


Figura 28-42 Enfermedad de Huntington. Hemisferio normal a la izquierda comparado con el hemisferio con enfermedad de Huntington a la derecha, que muestra atrofia del estriado y dilatación ventricular. *Recuadro.* Las inclusiones intranucleares en las neuronas son intensamente inmunorreactivas para ubicuitina. (Por cortesía del Dr. J-P Vonsattel, Columbia University, New York.)

Características clínicas. La pérdida de las neuronas espinosas de tamaño mediano del estriado conduce a una desregulación del circuito de los ganglios basales, que modula la función motora. Estas neuronas normalmente sirven para amortiguar la actividad motora, por lo que la degeneración en la EH se traduce en un aumento de la actividad motora, que se manifiesta como una coreoatetosis. Los cambios cognitivos asociados a la enfermedad posiblemente se relacionen con la pérdida de neuronas de la corteza cerebral.

La enfermedad suele manifestarse en la cuarta o quinta década de la vida y se relaciona con la longitud de las repeticiones de CAG en el gen *HTT.* Los síntomas motores suelen anteceder al deterioro cognitivo. El trastorno del movimiento en la EH es coreiforme, con aumento de los movimientos espásticos involuntarios de todas las partes del cuerpo; son típicos los movimientos de torsión de las extremidades. Entre los síntomas precoces de la disfunción cortical superior destacan la tendencia al olvido y trastornos del pensamiento y afectivos, pero también progresa a una demencia grave. Aunque los pacientes con una EH tienen un riesgo aumentado de suicidio, la causa de muerte natural más frecuente es la infección intercurrente. Dada la capacidad de realizar una detección selectiva de las mutaciones responsables de la enfermedad, se podría asumir que la detección selectiva genética de los individuos de riesgo es habitual. Sin embargo, se trata de un cuadro en el que la capacidad de detectar el riesgo de sufrir la enfermedad se ha anticipado a cualquier tipo de tratamiento. Por eso, y dado que no existe ningún tratamiento eficaz y que la evolución de la enfermedad es devastadora, no está claro si la detección selectiva resultaría ética.

Degeneraciones espinocerebelosas

Estas enfermedades degenerativas afectan al cerebelo, además de a otros elementos del sistema nervioso, sobre todo a la médula espinal (tanto las vías que se proyectan hacia el cerebelo como las columnas dorsales, que no lo hacen) y a los nervios periféricos. Dada la localización anatómica de estas lesiones, los síntomas clínicos suelen incluir ataxias cerebelosa y sensitiva, espasticidad y neuropatía sensitivomotora periférica. A pesar del solapamiento de las regiones afectadas, se trata de un grupo muy heterogéneo de enfermedades a nivel clínico, genético y patológico y que tienen diferencias en los patrones de herencia, edad de aparición y signos y síntomas. Un hallazgo común a todos estos procesos es la presencia de pérdida neuronal, a menudo sin otros cambios típicos, salvo gliosis, en las regiones afectadas. El análisis genético sigue modificando nuestra clasificación de estos cuadros, aunque esto no ha aportado más información sobre la patogenia ni ha influido en la aparición de tratamientos eficaces.

El término *ataxia espinocerebelosa* (AEC) se suele aplicar a una serie de trastornos heredados de forma autosómica dominante. También se van a revisar de forma breve dos de los trastornos autosómicos recesivos más frecuentes, caracterizados por una degeneración espinocerebelosa: la ataxia de Friedreich y la ataxia-telangiectasia. Por último, existe un pequeño grupo de trastornos hereditarios caracterizados por episodios de ataxia u otros síntomas de disfunción cerebelosa, que se suelen asociar, sobre todo, a mutaciones en los genes de las subunidades de los canales iónicos.

Ataxias espinocerebelosas

Este grupo de trastornos genéticos se presentan con signos y síntomas relacionados con el cerebelo (ataxia progresiva), el tronco del encéfalo, la médula espinal y los nervios periféricos, además de otras regiones del cerebro en los diferentes

subtipos. A nivel patológico se caracterizan por pérdida de neuronas en las áreas afectadas y degeneración secundaria de las vías de sustancia blanca.

Genética molecular. La lista de las AEC se ha ampliado hasta incluir más de 30 entidades diferentes y en más de la mitad de ellas se conoce el *locus* genético. Se han reconocido tres tipos distintos de mutaciones:

- *Enfermedades por poliglutaminas* vinculadas con la expansión de un triplete CAG, igual que la EH. Cada una de las siete variantes de AEC asociadas a este mecanismo tiene una proteína definida en la que se produce la expansión de poliglutaminas y aparecen inclusiones en las neuronas, lo que sugiere la implicación de los mecanismos patógenos comentados anteriormente para la enfermedad de Huntington. El grupo de enfermedades por poliglutaminas incluye las AEC 1, 2, 3 (denominada también *enfermedad de Machado-Joseph*), 6, 7 (relativamente especial porque se asocia a alteraciones visuales) y 17, y la atrofia dentadorrubral palidoluisina (ADRPL).
- *Expansión de tripletes en regiones no codificantes,* parecidas a la distrofia miotónica. En este momento se conocen cinco formas de AEC, en las que parece que este es el mecanismo responsable de la enfermedad y cada una de ellas está vinculada a un *locus* génico distinto. Este grupo de procesos incluye las AEC 8, 10, 12, 31 y 36. No está clara la relación entre la expansión de estos tripletes y las manifestaciones de la enfermedad.
- *Mutaciones puntuales.* Otras 10 AEC se asocian a mutaciones en diversos genes, cuya expresión no se limita a las neuronas y que codifican proteínas cuyas funciones son básicamente desconocidas.

Es preciso seguir investigando para tratar de conectar las nociones genéticas con la patogenia de la enfermedad.

Ataxia de Friedreich

La ataxia de Friedreich es un trastorno autosómico recesivo que cursa con ataxia progresiva, espasticidad, debilidad, neuropatía sensitiva y miocardiopatía. Se manifiesta, en general, en la primera década de la vida con una ataxia para la marcha, seguida de torpeza con las manos y disartria. Los reflejos tendinosos profundos están deprimidos o faltan por completo, aunque es típica la presencia de un reflejo extensor plantar. Se altera la sensación de la posición articular y de la vibración y, a veces, también se pierde la sensibilidad dolorosa, térmica y al tacto ligero. La mayoría de los casos desarrollan pie cavo y cifoscoliosis. La mayor parte de los pacientes se encuentran limitados a una silla de ruedas a los 5 años del inicio, y la esperanza de vida se suele limitar a los 40 o 50 años. La miocardiopatía asociada determina una elevada incidencia de arritmias e insuficiencia cardíaca congestiva, que contribuyen a la muerte de la mayoría de los pacientes. Se describe diabetes simultánea hasta en el 25% de los pacientes.

La ataxia de Friedreich se debe, normalmente, a una expansión por repeticiones del trinucleótido GAA en el primer intrón de un gen en el cromosoma 9q13, que codifica la *frataxina,* una proteína presente en la membrana interna de la mitocondria, donde participa en el ensamblaje de las enzimas que acumulan hierro y azufre de los complejos I y II. Los pacientes afectados presentan unas concentraciones extremadamente bajas de la proteína y la gravedad de la evolución puede correlacionarse más con esta concentración de frataxina que con el grado de repeticiones del triplete GAA. La reducción de la frataxina mitocondrial reduce la fosforilación oxidativa mitocondrial (igual que sucede en las encefalomiopatías mitocondriales) y aumenta la concentración de hierro libre; la presencia de hierro libre en la mitocondria puede contribuir al estrés oxidativo. Casi todos los casos de ataxia de Friedreich se asocian a expansiones de tripletes GAA en ambos alelos, pero se observa el mismo fenotipo patológico cuando un alelo presenta esta expansión de tripletes y el otro tiene una mutación puntual.

MORFOLOGÍA

En la médula espinal se pierden axones y aparece gliosis en las columnas posteriores, la parte distal de los haces corticoespinales y los haces espinocerebelosos. Se observa degeneración de las neuronas en la médula espinal (columna de Clarke), el tronco del encéfalo (núcleos de los pares craneales VIII, X y XII), el cerebelo (núcleo dentado y células de Purkinje de la parte superior del vermis) y las células de Betz de la corteza motora. El número de neuronas grandes de los ganglios de la raíz dorsal también está reducido; sus grandes axones mielinizados, que circulan en las raíces dorsales y las columnas dorsales, sufren una degeneración secundaria. El corazón está aumentado de tamaño y pueden existir adherencias pericárdicas. Se detecta destrucción multifocal de las fibras de miocardio con inflamación y fibrosis aproximadamente en la mitad de los afectados en los que se realiza la autopsia.

Ataxia-telangiectasia

La ataxia-telangiectasia (v. capítulo 7) es un trastorno autosómico recesivo caracterizado por un síndrome atáxico-discinético que comienza en la primera infancia, con posterior aparición de telangiectasias en la conjuntiva y la piel, además de inmunodeficiencia. El gen mutado en la ataxia-telangiectasia *(ATM)* en el cromosoma 11q22-q23 codifica una cinasa con un papel clave en la organización de la respuesta celular frente a las roturas en la doble hélice del ADN. Además de este papel clave a nivel celular, la proteína ATM también participa en otras vías por las que facilita la apoptosis, mantiene los telómeros y la homeostasia mitocondrial, participa en la respuesta frente al estrés oxidativo y mantiene el sistema de degradación de la ubicuitina-proteosoma. Sigue sin estar claro cuál de estas vías contribuye al fenotipo degenerativo observado en los pacientes que pierden la proteína ATM a nivel neuronal. Es sorprendente que existan patrones de neurodegeneración comparables asociados a otras enfermedades en relación con la alteración de los procesos de reparación de roturas en el ADN monocatenario.

MORFOLOGÍA

Las alteraciones se localizan principalmente en el cerebelo, con pérdida de las células granulosas y de Purkinje. También degeneran las columnas dorsales, las vías espinocerebelosas y las células del asta anterior, y aparece una neuropatía periférica. En el SNC se encuentran lesiones telangiectásicas, que también afectan a la conjuntiva y la piel de la cara, el cuello y los brazos. Las células de muchos órganos (p. ej., células de Schwann de los ganglios de la raíz dorsal y los nervios periféricos, las células endoteliales o los pituicitos) muestran un llamativo aumento de tamaño nuclear, que alcanza entre dos y cinco veces el valor normal y que se denominan *anficitos.* Los ganglios, el timo y las gónadas son hipoplásicos.

Características clínicas. La enfermedad progresa de forma inexorable y los pacientes fallecen durante la segunda década de la vida. Los síntomas iniciales son infecciones sinopulmo-

nares de repetición e inestabilidad en la marcha. Posteriormente aparece disartria y alteraciones del movimiento ocular. Muchos individuos afectados desarrollan neoplasias linfoides, sobre todo leucemias de linfocitos T.

Esclerosis lateral amiotrófica (ELA)

La ELA es una enfermedad progresiva, en la que se observa una pérdida de neuronas motoras superiores en la corteza motora y las neuronas motoras inferiores en la médula espinal y el tronco del encéfalo. La pérdida de estas neuronas provoca la desnervación de los músculos, con la consiguiente debilidad, que se hace muy importante al progresar la enfermedad. La incidencia global de la enfermedad es de aproximadamente 2 casos por 100.000 habitantes, el proceso afecta ligeramente más a los hombres que a las mujeres y suele manifestarse en la quinta década de la vida o más tarde. La ELA esporádica es más frecuente que la familiar (ELAF), que representa hasta el 20% de los casos.

Genética molecular y patogenia. **Tanto los casos esporádicos de ELA como los familiares se asocian a una degeneración de las neuronas motoras superiores e inferiores, a menudo con evidencia de acumulación de una proteína tóxica.** Se han identificado cerca de dos docenas de *loci* genéticos como causa de la ELA familiar, y casi todos ellos son autosómicos dominantes. Una de las formas hereditarias de la enfermedad que se descubrió más pronto se asocia a mutaciones del gen de la superóxido dismutasa de cobre-cinc *(SOD1)* en el cromosoma 21; este tipo es responsable aproximadamente del 20% de los casos familiares. Se han reconocido muchas mutaciones de sentido erróneo en todo el gen. La mutación A4V es la más frecuente en EE. UU. y se asocia a una evolución rápida, y afecta en pocas ocasiones a las neuronas motoras superiores.

Inicialmente, la identificación de las mutaciones en *SOD1* sugería que las lesiones neuronales en la ELA podrían reflejar un trastorno en la capacidad de detoxificar los radicales libres, aunque actualmente se considera que estas mutaciones producen un fenotipo adverso con ganancia de función asociado a la proteína SOD1 mutante. Parece que esta proteína SOD1 mutada se pliega mal y forma agregados (que pueden incluir proteína de tipo nativo) y provoca lesiones celulares por diversos mecanismos, incluida la alteración de la función de los proteosomas y la autofagia, los efectos directos sobre el transporte axónico y la función mitocondrial o el secuestro de otras proteínas en los agregados. La acumulación de agregados de proteínas puede acabar activando una respuesta frente a las proteínas no plegadas, con la consiguiente apoptosis. También se ha observado la presencia de SOD1 agregada en la ELA sin mutaciones del gen, lo que sugiere que esta vía también puede estar implicada en la forma esporádica de la enfermedad. Por este motivo se están desarrollando métodos para eliminar la SOD1 mal plegada como posibles abordajes terapéuticos. La importancia global de las vías de degradación de las proteínas se confirma tras el descubrimiento de una serie de mutaciones infrecuentes en los genes implicados en la degradación de proteínas y que también se asocian a la ELA familiar.

La mutación más frecuente que produce de forma simultánea la ELA y la DLFT es la expansión de una repetición de hexanucleótidos en la región 5′ no traducida de un transcrito de función desconocido C9orf72. Se estima que la mutación es la base de hasta el 40% de los casos de ELA familiares y un porcentaje menor de los casos que se consideran esporádicos de la enfermedad. La presencia de estas repeticiones ampliadas puede desencadenar una traducción no iniciada por AUG (en las tres pautas de lectura), y se han identificado depósitos neuronales de las proteínas derivadas en presencia de mutación. No está claro si estos novedosos agregados de proteínas contribuyen a la lesión celular.

Otros *loci* genéticos que producen ELA y DLFT codifican proteínas con capacidad de unirse al ARN, como TDP-43 y FUS. No está clara la relación existente entre las proteínas que se unen al ARN y las manifestaciones de la enfermedad de la neurona motora. Posiblemente el agotamiento nuclear de TDP-43 condicione un procesamiento inadecuado de algunos ARN, mientras que la agregación de la proteína en el citoplasma activa la respuesta frente a las proteínas no plegadas común a muchas de las proteinopatías.

MORFOLOGÍA

Las raíces anteriores de la médula espinal son delgadas (fig. 28-43*A*) por pérdida de las fibras de las neuronas motoras inferiores, y la circunvolución precentral de la corteza puede también mostrar atrofia en los casos especialmente graves. Se demuestra una reducción del número de neuronas en el asta anterior en toda la longitud de la médula espinal asociada a gliosis reactiva. Se observan alteraciones similares en los núcleos de los pares craneales hipogloso, ambiguo y motor del trigémino. Las neuronas residuales albergan a menudo inclusiones citoplásmicas positivas con PAS, denominadas cuerpos de Bunina, que parecen restos de vacuolas autofágicas. Los músculos esqueléticos inervados por las neuronas motoras inferiores degeneradas muestran atrofia neurógena. La pérdida de las neuronas motoras superiores determina la degeneración de las vías corticoespinales, con la consiguiente pérdida de volumen y ausencia de fibras mielinizadas, que puede resultar especialmente evidente en los niveles segmentarios más bajos (fig. 28-43*B*).

Características clínicas. Entre los síntomas precoces de la ELA están la debilidad asimétrica de las manos, que se traduce en la caída de los objetos y en dificultad para la realización de tareas motoras finas, y también la aparición de calambres y espasticidad en los brazos y las piernas. Al progresar la enfermedad, disminuye la potencia y el volumen de los músculos, y aparecen contracciones involuntarias de las unidades motoras individuales, que se conocen como fasciculaciones. Finalmente, la enfermedad afecta a los músculos respiratorios, provocando brotes repetidos de infección pulmonar. Aunque la mayoría de los pacientes afectados tienen una combinación de afectación de las neuronas motoras superiores e inferiores según indican las características clínicas y patológicas, se pueden observar otros patrones. El término *atrofia muscular progresiva* se emplea para los infrecuentes casos en los que predomina la afectación de la neurona motora inferior, mientras que *esclerosis lateral primaria* alude a los casos con predominio fundamentalmente de la neurona motora superior. En algunos de los pacientes predomina de forma precoz la degeneración de los núcleos motores de la parte distal del tronco del encéfalo y evoluciona con rapidez, un patrón de enfermedad que se conoce como *parálisis bulbar progresiva* o *ELA bulbar.* En estos individuos predominan las anomalías de la deglución y el habla, y la evolución clínica es inexorable durante un período de 1-2 años. Cuando la afectación bulbar es menos grave, aproximadamente la mitad de los individuos siguen vivos a los 2 años del diagnóstico. Las neuronas motoras que inervan los músculos extraoculares son las menos afectadas en la ELA; al prolongarse la supervivencia de estos pacientes por el soporte ventilatorio, llega incluso a fallar este tipo de actividad motora. Los casos familiares desarrollan síntomas antes que la mayoría de los casos esporádicos, aunque la evolución clínica es comparable.

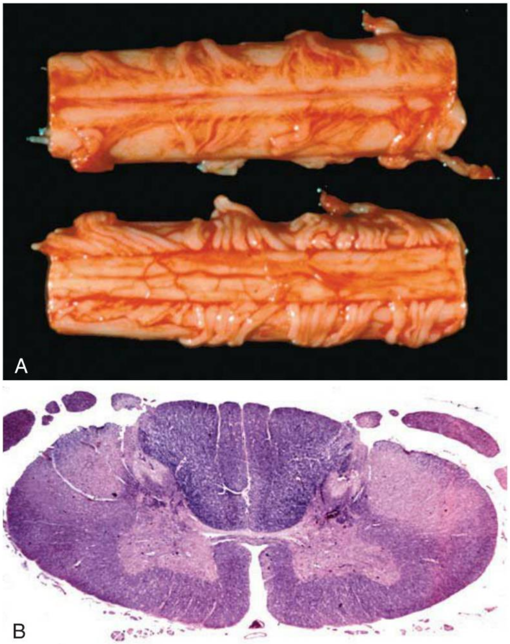


Figura 28-43 Esclerosis lateral amiotrófica. **A.** Segmento de médula espinal visto desde las superficies anterior (superior) y posterior (inferior) que muestra atenuación de las raíces anteriores (motoras) en comparación con las posteriores (sensitivas). **B.** Médula espinal con pérdida de las fibras mielinizadas (falta de tinción) en las vías corticoespinales y degeneración de las raíces anteriores.

Aunque la ELA se considera una enfermedad del sistema motor, está claro que un porcentaje significativo de los pacientes afectados presentan también evidencias de una afectación cerebral cortical más extensa. La presentación clínica de la enfermedad cerebral suele corresponder a una demencia lobar frontotemporal (DLFT), y los hallazgos patológicos se corresponden con los que se encuentran en la DLFT, con inclusiones de TDP-43. La relación mecánica entre estos dos procesos se ve confirmada todavía más por la existencia de inclusiones que contienen TDP-43 en muchos casos de ELA, y también por la presencia de algunas alteraciones genéticas comunes en la ELA y la DLFT.

Otras enfermedades de las neuronas motoras

Atrofia muscular espinal y bulbar (enfermedad de Kennedy)

La enfermedad por expansión de tripletes de poliglutamina ligada al cromosoma X se caracteriza por la amiotrofia de los miembros distales y los signos bulbares, como la atrofia y fasciculaciones de la lengua con disfagia, asociadas a la degeneración de las neuronas motoras inferiores de la médula espinal y el tronco del encéfalo. La expansión de los tripletes se localiza en el primer exón del receptor de andrógenos, provocando insensibilidad a estos, ginecomastia, atrofia testicular y oligospermia. No está clara la base para la afectación selectiva de las neuronas motoras, pero, igual que sucede en otras enfermedades por expansión de poliglutaminas, como la enfermedad de Huntington y algunas variantes de atrofia espinocerebelosa, se encuentran inclusiones intranucleares que contienen la proteína afectada. Las lesiones celulares dependen de la unión del andrógeno al receptor anómalo y la posterior interacción con el ADN. Los tratamientos orientados a reducir las concentraciones de andrógenos han sido eficaces en modelos animales y pueden mejorar la enfermedad también en las personas.

Atrofia muscular espinal

La atrofia muscular espinal (AME) es un grupo de trastornos genéticos de la infancia con una marcada pérdida de las neuronas motoras inferiores y que ocasionan una debilidad progresiva. La variante más grave es la de inicio más precoz (AME de tipo I, enfermedad de Werdnig-Hoffmann), que se manifiesta durante el primer año de vida y acaba con la vida del paciente típicamente en 2 años. Otras formas de aparición más tardía evolucionan de un modo más gradual; en la AME de tipo III (enfermedad de Kugelberg-Welander), la discapacidad motora suele aparecer al final de la infancia o en la adolescencia. La gravedad de la enfermedad depende de la concentración de una proteína (llamada SMN) que participa en el ensamblaje del espliceosoma. En las células de los individuos afectados se observa una reducción de los puntos nucleares que contienen SMN. La mayor parte de la proteína SMN procede de transcritos de ARNm derivados del gen *SMN1* en el cromosoma 5q. Existe un gen *SMN2* adyacente que se diferencia en unos pocos pares de bases y que incluye cambios que reducen la eficiencia de la inclusión de un exón en el ARNm. La proteína SMN que no contiene esta región es mucho menos estable que la proteína de longitud completa. Todas las variantes de la AME se asocian a una alteración de *SMN1* (habitualmente por deleción), y las diferencias en el fenotipo clínico vienen determinadas por las variaciones en el número de copias del gen *SMN2*. Se están explorando los métodos de modificación del corte de los transcritos derivados de *SMN2* como novedosos abordajes terapéuticos para estas enfermedades.

CONCEPTOS CLAVE

Enfermedades neurodegenerativas

- Las enfermedades neurodegenerativas se caracterizan por una pérdida neuronal progresiva que afecta a circuitos neuronales específicos y regiones cerebrales determinadas. La mayoría de estas enfermedades se asocian a la acumulación de agregados de proteínas anómalas, que típicamente adoptan la forma de inclusiones celulares. El fenotipo clínico refleja los patrones de afectación cerebral más que el tipo de inclusiones.
- Estas enfermedades se pueden agrupar, según su presentación clínica, en: demencias, trastornos del movimiento hipocinéticos (incluidos los tipos de parkinsonismo), trastornos del movimiento hipercinéticos, ataxias cerebelosas y enfermedades de neurona motora.
- En el caso de las demencias, la más frecuente es la EA (con placas de Aβ y ovillos de tau); otros cuadros que producen principalmente una demencia son las diversas variantes de DLFT (tanto las formas que contienen tau como las que presentan otros tipos de inclusiones) y la demencia con cuerpos de Lewy (con lesiones que contienen α-sinucleína).
- Dentro de los trastornos del movimiento hipocinéticos, el más frecuente es la enfermedad de Parkinson, que también se asocia a inclusiones que contienen α-sinucleína; otras enfermedades que cursan con parkinsonismo como parte de sus síntomas son la PSP y la DCB (ambas son variantes de taupatías).
- La esclerosis lateral amiotrófica (ELA) es la forma más frecuente de enfermedad de la neurona motora y existen diversas causas genéticas, aunque también hay variantes esporádicas.

Enfermedades metabólicas genéticas

La alteración de los procesos metabólicos en las neuronas y la glía, sobre todo de los implicados en las vías de degradación o síntesis específicas del sistema nervioso, provoca una serie de enfermedades progresivas que se manifiestan típicamente en fases precoces de la vida. Algunos de estos procesos se manifiestan en el período posnatal inmediato, mientras que otros lo hacen en fases más tardías del desarrollo. En general, las formas de aparición más precoz de estas enfermedades suelen tener una evolución clínica más rápida y agresiva.

Los sistemas de clasificación actuales se basan en la célula o el compartimento afectado (neuronales o de la sustancia blanca), en el orgánulo subcelular afectado (p. ej., lisosomas, peroxisomas o mitocondrias) o en la vía metabólica implicada (p. ej., esfingolipidosis o glucogenosis). La clasificación que se va a emplear se basa, sobre todo, en los compartimentos celulares que se afectan principalmente, dado que esto se correlaciona bien con los síntomas clínicos y los estudios de imagen.

- Las *enfermedades por depósito neuronales* son principalmente trastornos autosómicos recesivos causados por una deficiencia de una enzima específica implicada en el catabolismo de los esfingolípidos (incluidos los gangliósidos), los mucopolisacáridos o los mucolípidos. Con frecuencia se caracterizan por la acumulación del sustrato de la enzima deficitaria dentro de los lisosomas de las neuronas, con la consiguiente muerte neuronal. La afectación de las neuronas corticales provoca una pérdida de la función cognitiva y también puede ocasionar convulsiones.
- Las *leucodistrofias* son trastornos fundamentalmente autosómicos recesivos causados por mutaciones en los genes que codifican las enzimas implicadas en la síntesis o el catabolismo de la mielina. Algunos de estos trastornos afectan a las enzimas lisosómicas, mientras que otros afectan a las enzimas del peroxisoma. Típicamente cursan con una afectación difusa de la sustancia blanca, que conduce a un deterioro de las capacidades motoras, espasticidad, hipotonía o ataxia.
- Las *encefalopatías mitocondriales* son un grupo de trastornos de la fosforilación oxidativa, que suele afectar a múltiples tejidos, incluido el músculo esquelético (v. capítulo 27). Cuando afectan al cerebro, la sustancia gris se afecta más que la blanca, como cabe esperar por la mayor demanda metabólica de las neuronas. Estos trastornos pueden deberse a mutaciones en los genomas mitocondriales o nucleares.

Enfermedades por depósito neuronal

Estos trastornos se caracterizan por la acumulación de material de depósito dentro de las neuronas, típicamente seguida de muerte de estas. Las manifestaciones neurológicas que se deben a esta disfunción y muerte neuronal suelen ser convulsiones y una pérdida generalizada de la función neurológica. Aunque muchos de estos trastornos se asocian a deficiencias de enzimas específicas que provocan una acumulación del sustrato, parece que otros se deben a defectos en la circulación de las proteínas o los lípidos en el interior de las neuronas. Se trata de una clase de trastornos amplia, con heterogeneidad genética incluso en procesos homogéneos clínicamente. Los métodos actuales de estudio molecular permiten la secuenciación de todo el exoma y el genoma, lo que está llevando a modificar la clasificación de estos trastornos. Varios ejemplos de estos cuadros, como la enfermedad de Tay-Sachs o de Niemann-Pick y las mucopolisacaridosis, se describen en el capítulo 5. Las lipofuscinosis ceroides son trastornos en los que se acumulan pigmentos de lípidos en las neuronas, y la consiguiente disfunción neuronal provoca una combinación de ceguera, deterioro motor y cognitivo y convulsiones.

Leucodistrofias

Estos trastornos se deben a mutaciones de los genes cuyos productos están implicados en la generación, recambio y mantenimiento de la mielina. La función cerebral normal depende tanto de las conexiones entre las neuronas como de la integridad de las propias neuronas y, por eso, la lesión progresiva y acumulativa de las fibras mielinizadas observada en las leucodistrofias tiene unas consecuencias devastadoras. Varias características clínicas distinguen las leucodistrofias de las enfermedades desmielinizantes: las leucodistrofias se manifiestan típicamente con una pérdida insidiosa y progresiva de la función cerebral, a menudo en edades tempranas, y se asocia a cambios difusos y simétricos en los estudios de imagen. Aunque muchas de las leucodistrofias se deben a defectos de una sola enzima que determinan una alteración del metabolismo de los lípidos asociados a la mielina, otra serie de alteraciones genéticas pueden provocar enfermedades de la sustancia blanca. Los siguientes ejemplos son representativos de este espectro de trastornos.

- La **enfermedad de Krabbe** es una leucodistrofia autosómica recesiva, asociada a una *deficiencia de galactocerebrósido β-galactosidasa* (galactosilceramidasa), la enzima necesaria para el catabolismo de los galactocerebrósidos a ceramida y galactosa. Como consecuencia de las alteraciones en el catabolismo del galactocerebrósido en el cerebro, una vía catabólica alternativa deriva el galactocerebrósido a galactosilesfingosina; las concentraciones altas de este compuesto son citotóxicas. La evolución clínica es rápidamente progresiva y los síntomas aparecen habitualmente entre los 3 y 6 meses de edad (con predominio de los signos motores, como rigidez y debilidad). Es raro que sobrevivan más de 2 años. El cerebro muestra pérdida de mielina y oligodendrocitos en el SNC, y un proceso parecido en los nervios periféricos (fig. 28-44). Las neuronas y los axones están relativamente conservados. Un rasgo único y diagnóstico de la enfermedad de Krabbe es la agregación de macrófagos ingurgitados *(células globoides)* en el parénquima cerebral y alrededor de los vasos (v. fig. 28-44, *recuadro*). Se ha demostrado que el trasplante de las células madre hematopoyéticas resulta beneficioso, porque permite la repoblación del SNC por microglía con competencia enzimática, y lo es especialmente cuando se realiza antes de la aparición de deficiencias neurológicas (algo que sucede también en la leucodistrofia metacromática).
- La **leucodistrofia metacromática** es una enfermedad autosómica recesiva, derivada de la deficiencia de la *enzima lisosómica arilsulfatasa A*. Esta enzima, presente en diversos tejidos, separa el sulfato de los lípidos que lo contienen (sulfátidos) como primer paso para su degradación. Por eso, la deficiencia de esta enzima provoca la acumulación de sulfátidos, sobre todo de cerebrósido sulfato. Estos sulfátidos realizan una amplia gama de acciones biológicas que pueden contribuir a las lesiones de la sustancia blanca, incluida la inhibición de la diferenciación de los oligodendrocitos y la inducción de una respuesta proinflamatoria por parte de la microglía y los astrocitos. El hallazgo histológico más llamativo es la desmielinización, con la consi-

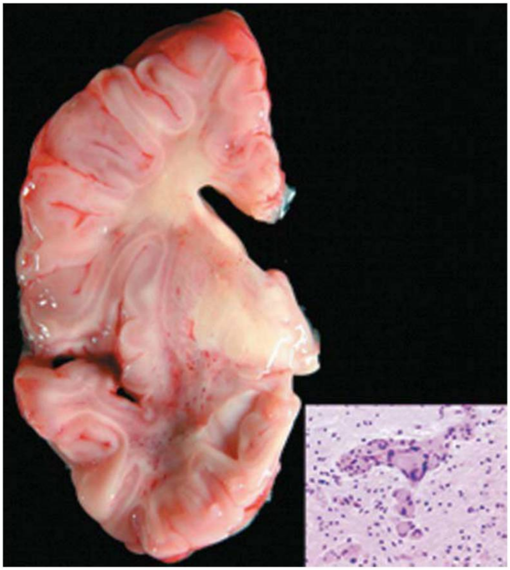


Figura 28-44 Enfermedad de Krabbe. Gran parte de la sustancia blanca es amarillenta/grisácea por la pérdida de la mielina. *Recuadro.* Las células «globoides» son características de la enfermedad.

guiente gliosis. Los macrófagos con citoplasma vacuolado están dispersos por toda la sustancia blanca. Las vacuolas rodeadas por membrana contienen estructuras cristaloides complejas constituidas por sulfátidos; cuando se unen a ciertos colorantes, como el azul de toluidina, los sulfátidos desplazan el espectro de absorbancia del colorante, una propiedad llamada *metacromasia.* Es posible detectar un material metacromático parecido en los nervios periféricos y la orina, siendo este último un método sensible para establecer el diagnóstico.

- La **adrenoleucodistrofia** es una enfermedad recesiva ligada al cromosoma X asociada a mutaciones en una familia de transportadores del casete de unión al ATP de proteínas (ABCD1), que participa en el transporte de las moléculas hacia el peroxisoma. En la forma típica de esta enfermedad, los hombres jóvenes manifiestan cambios de conducta e insuficiencia suprarrenal. La enfermedad se caracteriza por la incapacidad de catabolizar los ácidos grasos de cadena muy larga (AGCML) dentro de los peroxisomas, con el consiguiente aumento de las concentraciones de los mismos en el suero. Los síntomas se deben a una pérdida progresiva de mielina en el SNC y los nervios periféricos, además de a la insuficiencia suprarrenal. En la sustancia blanca se pierde la mielina con gliosis y extensa infiltración linfocítica. Existe una atrofia de la corteza suprarrenal, y en las células residuales se encuentra una acumulación de AGCML. Un trastorno alélico se presenta en los adultos (tanto hombres como mujeres) como un trastorno lentamente progresivo de los nervios periféricos, que se llama *adrenomieloneuropatía;* los síntomas en las mujeres portadoras suelen ser más leves. Algunos de los trastornos de la biogenia de los peroxisomas se manifiestan también como leucodistrofias, sobre todo trastornos del espectro de Zellweger.

Existen muchas formas más de leucodistrofias, algunas con defectos en el metabolismo de los lípidos. Se han identificado varios mecanismos más de lesión selectiva de la sustancia blanca, incluidas mutaciones en los genes que codifican las proteínas necesarias para la formación de la mielina *(enfermedad de Pelizaeus-Merzbacher)* o de las proteínas de los filamentos intermedios, como GFAP *(enfermedad de Alexander),* y los genes para las diversas subunidades del factor de inicio de la traducción eIF2B *(leucoencefalopatía evanescente de la sustancia blanca).*

Encefalomiopatías mitocondriales

Los trastornos de la generación de energía pueden provocar una serie de enfermedades neurológicas, a menudo asociadas a alteraciones en otros tejidos. Aunque muchos de los trastornos hereditarios de la fosforilación oxidativa mitocondrial se presentan como enfermedades musculares (v. capítulo 27), la dependencia crítica de las neuronas de la fosforilación oxidativa para la formación de ATP se traduce en la frecuente afectación del SNC en estos trastornos.

El genoma mitocondrial, que se hereda por completo de la madre, codifica solo 13 proteínas, 22 ARNt y dos ARNr. Las demás proteínas implicadas en la función mitocondrial se codifican en el genoma nuclear, incluidas las implicadas en la fosforilación oxidativa, el metabolismo y la estructura mitocondrial, y la biogenia mitocondrial, la fisión y la fusión y la replicación del ADN mitocondrial. Por tanto, algunos trastornos mitocondriales muestran una transmisión materna, porque los genes afectados se localizan en el genoma mitocondrial, pero otros no. Existe una compleja relación genotipo-fenotipo en estos trastornos; la misma mutación puede manifestarse con distintos fenotipos y el mismo fenotipo puede ser causado por una de distintas mutaciones.

Un aspecto crítico para comprender las enfermedades mitocondriales es la *heteroplasmia,* que describe un proceso en el que las células tienen una mezcla de mitocondrias normales y anómalas (típicamente asociadas a una mutación del genoma mitocondrial). La expresión de la enfermedad puede ser distinta de una célula a otra según el cociente de células que tienen mitocondrias normales y mutantes. En general, los trastornos mitocondriales del SNC tienen como diana selectiva las neuronas y la sustancia gris; las alteraciones de la generación de energía suelen traducirse en un aumento de las concentraciones de lactato tisular, que se puede demostrar con técnicas espectroscópicas. A nivel histológico puede perderse la tinción para la actividad enzimática de la citocromo C oxidasa.

- La **encefalomiopatía mitocondrial, con acidosis láctica y episodios parecidos a ictus** (**MELAS,** por sus siglas en inglés), se caracteriza por episodios repetidos de disfunción neurológica aguda, cambios cognitivos y evidencia de afectación muscular, con debilidad y acidosis láctica. Los episodios parecidos a ictus suelen asociarse a deficiencias reversibles, que no se corresponden con territorios vasculares específicos. A nivel patológico se observan áreas de infarto, que en ocasiones se asocian a proliferación vascular y calcificación focal. Los estudios han demostrado que tanto las neuronas como las células del músculo liso vascular tienen alteraciones en la expresión de la citocromo C oxidasa, lo que sugiere que la patogenia depende tanto de cambios metabólicos en las neuronas como de la capacidad de respuesta de la vasculatura cerebral. La mutación más frecuente en la MELAS se localiza en el gen que codifica la ARNt leucina mitocondrial (MTTL1).

- **Epilepsia mioclónica y fibras rojas rasgadas** (**MERRF,** por sus siglas en inglés) es una enfermedad transmitida por vía materna, en la que los individuos afectados desarrollan mioclonías, convulsiones y evidencia de una miopatía. La miopatía se suele caracterizar por la presencia de fibras rojas rasgadas en la biopsia muscular (v. capítulo 27). Otro componente frecuente es la ataxia, asociada a pérdida de neuronas en el sistema cerebeloso (incluida la oliva inferior del bulbo, la corteza cerebelosa y los núcleos profundos). La mayor parte de los casos de MERRF se asocian a mutaciones en los ARNt, distintas de las mutaciones específicas del ARNt asociada a MELAS.
- El **síndrome de Leigh** es una enfermedad de los lactantes, caracterizada por acidemia láctica, detención del desarrollo psicomotor, problemas para la alimentación, convulsiones, parálisis extraoculares y debilidad con hipotonía. La muerte suele producirse en los primeros 1-2 años. El estudio histológico muestra regiones multifocales de destrucción del tejido cerebral asociadas a un aspecto espongiforme y proliferación de los vasos. Es típica la afectación de los núcleos del tronco del encéfalo, el tálamo y el hipotálamo, en general de forma simétrica. Se han identificado una amplia gama de mutaciones como causantes del síndrome de Leigh, que incluyen mutaciones en el ADN mitocondrial y nuclear con afectación de los componentes de los complejos de la fosforilación oxidativa y de las proteínas implicadas en el ensamblaje de la cadena de transporte electrónico.

CONCEPTOS CLAVE

Enfermedades metabólicas genéticas

- Las mutaciones que afectan a las vías sintéticas o metabólicas pueden afectar al sistema nervioso. Estas vías pueden afectar a los procesos celulares generales o a aquellos que son relativamente específicos del sistema nervioso.
- Las enfermedades de inicio más precoz muestran típicamente un grado de lesión y una velocidad de evolución más graves.
- Las enfermedades por depósito neuronal suelen heredarse de forma autosómica recesiva. El hallazgo característico es la acumulación de materiales dentro de las neuronas, con evidencia de muerte neuronal. Las convulsiones son elementos clínicos frecuentes, junto con la pérdida de la función cognitiva.
- Las leucodistrofias son típicamente autosómicas recesivas con alteraciones en la síntesis o el recambio de los componentes de la mielina. La disfunción motora, incluida la espasticidad, hipertonía o hipotonía y ataxia, son aspectos frecuentes en clínica.
- Las encefalomiopatías mitocondriales son un conjunto de procesos pleiotrópicos que afectan a las neuronas, además de a otros tejidos fuera del sistema nervioso. Se pueden asociar a mutaciones del genoma nuclear y mitocondrial.

Trastornos metabólicos y tóxicos adquiridos

Las enfermedades metabólicas tóxicas y adquiridas son causas relativamente frecuentes de enfermedades neurológicas. Estas enfermedades se comentan en el capítulo 9 y aquí solo se presentan los aspectos relevantes para la patología del SNC.

Deficiencias vitamínicas

Deficiencia de tiamina (vitamina B_1)

La *encefalopatía de Wernicke* se debe a una deficiencia de tiamina y se caracteriza por un cuadro de inicio agudo, que combina síntomas psicóticos y oftalmoplejía. Los síntomas agudos son reversibles si se tratan con tiamina. Sin embargo, si no se diagnostica y trata, puede conducir a un proceso prolongado y en gran medida irreversible, llamado *síndrome de Korsakoff,* caracterizado por alteraciones importantes de la memoria a corto plazo y confabulación. Este síndrome es especialmente frecuente en presencia de alcoholismo crónico, pero también se encuentra en pacientes con una deficiencia de tiamina secundaria a trastornos gástricos, como carcinomas, gastritis crónica o vómitos persistentes.

MORFOLOGÍA

La encefalopatía de Wernicke se caracteriza por focos de hemorragia y necrosis en los cuerpos mamilares y en las paredes del tercer y del cuarto ventrículos. Las lesiones iniciales muestran capilares dilatados con células endoteliales prominentes. Estos capilares se vuelven permeables y dan origen a zonas hemorrágicas. Con el tiempo aparece infiltración por los macrófagos y se desarrolla un espacio quístico lleno de macrófagos cargados con hemosiderina. Estas lesiones crónicas predominan en los pacientes con el síndrome de Korsakoff. Las lesiones del núcleo dorsomedial del tálamo parecen correlacionarse con las alteraciones de la memoria y la confabulación.

Deficiencia de vitamina B_{12}

La deficiencia de vitamina B_{12} puede provocar la *degeneración combinada subaguda de la médula espinal,* en la que, como su nombre indica, se afectan los tractos espinales tanto ascendentes como descendentes. Las lesiones se deben a un defecto en la formación de mielina, cuyo mecanismo no se conoce. Los síntomas pueden evolucionar en semanas e inicialmente cursa con adormecimiento, cosquilleo y ataxia leve bilateral y simétrica de las extremidades inferiores, que puede evolucionar a debilidad espástica. En ocasiones, se produce incluso paraplejía completa, en general solo en fases tardías. Un tratamiento rápido con reposición de vitaminas produce mejoría clínica, aunque la recuperación es mala si la paraplejía ya se ha desarrollado. El estudio microscópico muestra tumefacción de las capas de mielina, que produce vacuolas en las vías afectadas; con el tiempo también degeneran los axones. En las fases precoces del proceso se afecta el nivel torácico medio y desde allí se extiende el proceso en sentido proximal y distal.

Secuelas neurológicas de las alteraciones metabólicas

Hipoglucemia

Puesto que el cerebro necesita glucosa y oxígeno como sustrato para la producción de energía, los efectos celulares del descenso de la glucosa se parecen, en general, a los de una hipoxia global, descritos anteriormente. Algunas regiones del cerebro son más sensibles a la hipoglucemia que otras. La privación de glucosa produce inicialmente una lesión selectiva de las neuronas piramidales grandes de la corteza cerebral, que, cuando es grave, puede ocasionar una necrosis seudolaminar de la corteza, con afectación predominante de las capas pro-

fundas. El hipocampo también puede sufrir lesiones por agotamiento de la glucosa y puede mostrar una importante pérdida de neuronas piramidales en el sector de Sommer (área CA1) del hipocampo. Las células de Purkinje del cerebelo también son sensibles a la hipoglucemia, aunque en menor medida que a la hipoxia. Pueden aparecer lesiones extensas en muchas regiones del cerebro si la concentración y la duración de la hipoglucemia son suficientemente intensas.

Hiperglucemia

La hiperglucemia, sobre todo en casos de diabetes mellitus mal controlada y asociada a cetoacidosis o a coma hiperosmolar, no ocasiona cambios morfológicos significativos en el cerebro. Los pacientes afectados se deshidratan y desarrollan confusión, estupor y, finalmente, coma. El agotamiento de líquidos debe corregirse gradualmente, ya que, si se hace con rapidez, puede provocar un edema cerebral importante.

Encefalopatía hepática

La encefalopatía asociada a la alteración de la función hepática se asocia a una respuesta glial en el SNC. Parece que los mediadores implicados son las concentraciones altas de amoníaco y las citocinas proinflamatorias. En la corteza cerebral y los ganglios basales, y en otras regiones de la sustancia gris subcortical, aparecen astrocitos con núcleos aumentados de tamaño y mínimo citoplasma reactivo, que se conocen como células de Alzheimer de tipo II.

Trastornos tóxicos

Las lesiones celulares y tisulares secundarias a los tóxicos se comentan en el capítulo 9. A continuación se comentan algunos aspectos de varios trastornos tóxicos importantes, con una importancia neurológica única.

Monóxido de carbono

Muchas de las lesiones patológicas que aparecen tras la exposición aguda al monóxido de carbono son consecuencia de una alteración de la capacidad de transporte de oxígeno de la hemoglobina. También pueden producirse efectos locales derivados de la interacción entre el CO y el hemo de la citocromo C oxidasa, que inhibe el transporte de electrones en la mitocondria. Es típica la aparición de lesiones selectivas de las neuronas de las capas III y V de la corteza cerebral, del sector de Sommer en el hipocampo y de las células de Purkinje. Puede producirse una necrosis bilateral del globo pálido, que se observa con más frecuencia en la hipoxia inducida por el monóxido de carbono que en la hipoxia de otras causas. La desmielinización de las vías de sustancia blanca es un acontecimiento más tardío.

Metanol

La toxicidad del metanol afecta preferentemente a la retina, en la que la degeneración de las células ganglionares puede producir ceguera. Se produce también una necrosis bilateral selectiva del putamen y necrosis focal de la sustancia blanca en casos de exposición importante. Parece que el formato y otros metabolitos del metanol contribuyen a la toxicidad por alteración de la fosforilación oxidativa y también por la modificación no enzimática de las proteínas. La toxicidad del metanol aparece tras la ingesta de licores ilegales contaminados por metanol o cuando se emplea como sustituto del etanol.

Etanol

La experiencia nos dice que los efectos de la intoxicación aguda son reversibles, pero la ingestión crónica abusiva de alcohol se asocia a una serie de secuelas neurológicas, incluido el síndrome de Wernicke-Korsakoff por la deficiencia de tiamina (v. anteriormente). Los efectos tóxicos del consumo crónico de alcohol pueden ser tanto directos como secundarios a las deficiencias nutricionales. Se produce una disfunción cerebelosa en el 1% de los casos, con ataxia troncal, marcha inestable y nistagmo. Los cambios histológicos incluyen atrofia y pérdida de las células granulosas, sobre todo en el vermis anterior (fig. 28-45). En los casos avanzados se observa una pérdida de las células de Purkinje y proliferación de los astrocitos adyacentes *(gliosis de Bergmann)* entre la capa de células granulosas agotada y la capa molecular del cerebelo. El síndrome alcohólico fetal se comenta en el capítulo 10.



Figura 28-45 Degeneración alcohólica del cerebelo. La parte anterior del vermis *(parte superior de la figura)* es atrófica, con expansión de los espacios entre las folias.

Radiación

La exposición del cerebro a la radiación puede ser accidental o parte de los regímenes terapéuticos para los tumores cerebrales. Como se ha comentado en el capítulo 9, la exposición a dosis muy elevadas de radiación (> 10 Gy) puede producir náuseas intratables, confusión, convulsiones y un coma de instauración rápida, seguido de la muerte. Los efectos tardíos de la radiación también pueden manifestarse con síntomas de rápida evolución, como cefaleas, náuseas, vómitos y edema de papila, incluso meses o años después de la irradiación.

Los hallazgos patológicos incluyen extensas áreas de necrosis coagulativa, sobre todo en la sustancia blanca, y todos los elementos tisulares de esa zona sufren necrosis. Esta lesión se asocia a un intenso edema del tejido adyacente, con necrosis fibrinoide y, al final, esclerosis. La combinación de radiación y metotrexato, que se pueden administrar de forma simultánea o secuencial, puede tener un efecto sinérgico para producir lesiones tisulares. Aunque su aspecto morfológico es similar al causado por la radiación, a menudo estas lesiones están adyacentes a los ventrículos laterales, pero se pueden distribuir por toda la sustancia blanca o el tronco del encéfalo. Los axones y los cuerpos celulares cercanos a las lesiones sufren una mineralización distrófica, y se identifica gliosis adyacente. La radiación también puede inducir la aparición de tumores, que suelen desarrollarse años después de la radioterapia e incluyen sarcomas, gliomas y meningiomas.

CONCEPTOS CLAVE

Trastornos tóxicos y metabólicos adquiridos

- Algunas deficiencias vitamínicas producen una enfermedad neurológica, así como enfermedades sistémicas, y las dos más frecuentes son la deficiencia de tiamina y vitamina B_{12}.
- Las necesidades metabólicas del SNC lo hacen muy susceptible a sufrir lesiones por hipoglucemia y a la pérdida de la capacidad de la hemoglobina para transportar oxígeno, con toxicidad por monóxido de carbono.
- La exposición crónica al alcohol puede ocasionar lesiones cerebelosas, sobre todo en el vermis anterior.
- El trastorno metabólico puede alterar la función cerebral, a menudo sin cambios morfológicos detectables.

Tumores

La incidencia anual de tumores en el SNC varía de 10 a 17 casos por 100.000 personas para los tumores intracraneales y de 1-2 casos por 100.000 personas en los tumores intramedulares. La mayor parte de ellos son primarios y solo el 25-50% son metastásicos. Los tumores del SNC suponen casi el 20% de todos los tumores malignos pediátricos. El 70% de los tumores infantiles del SNC surgen en la fosa posterior, mientras que en los adultos un porcentaje similar lo hacen en los hemisferios cerebrales por encima de la tienda.

Aunque los patólogos han desarrollado sistemas de clasificación que distinguen lesiones benignas y malignas según criterios histológicos, la evolución clínica de los pacientes con tumores cerebrales viene muy condicionada por la localización y el patrón de crecimiento. Así, algunos tumores gliales con características histológicas de bajo grado (pocas mitosis, uniformidad celular y crecimiento lento) infiltran extensas regiones del cerebro y provocan graves deterioros clínicos y tienen mal pronóstico. Dada esta capacidad de infiltrar de forma difusa la sustancia gris y blanca, puede que el tumor no sea susceptible de resección quirúrgica completa sin comprometer la función neurológica. Además, los tumores del SNC, sea cual sea su grado o tipo histológico, pueden tener consecuencias mortales si se encuentran localizados en una región crítica del cerebro; por ejemplo, un meningioma benigno puede provocar una parada cardiorrespiratoria si se encuentra localizado en la fosa posterior y comprime centros vitales del bulbo raquídeo. Incluso los más malignos de los gliomas no suelen metastatizar fuera del SNC. Los tumores pueden diseminarse por el LCR si infiltran el espacio subaracnoideo y, por eso, pueden implantarse siguiendo el cerebro y la médula espinal lejos del lugar original del primario.

La clasificación de estos tumores es un arte de la patología, que se basa en el tradicional reconocimiento de las características histológicas y biológicas, combinado con los análisis moleculares más recientes. Los protocolos terapéuticos y los ensayos experimentales con los tumores gliales se suelen basar en la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS), que divide los tumores en uno de cuatro grados según su comportamiento biológico y que va de grado I a IV. Con el actual sistema de clasificación, las lesiones de distinto grado reciben siempre un nombre específico. Cuando los tumores recidivan, suelen mostrar progresión a un grado histológico más alto y reciben otro nombre; en realidad, esto representa la evolución clonal del mismo tumor, no una enfermedad nueva. Existe gran interés en la identificación de las células iniciadoras del tumor (o parecidas a las células madre), que mantienen el crecimiento del tumor y que pueden ser dianas importantes para los nuevos tratamientos.

Los principales tipos de tumores cerebrales primarios que se van a comentar aquí son los gliomas, los tumores neuronales, los tumores poco diferenciados y un grupo de tumores menos frecuentes. Además, se van a comentar los tumores de las meninges y los síndromes de tumores familiares.

Gliomas

Los gliomas, que son el grupo más frecuente de tumores cerebrales primarios, incluyen *astrocitomas, oligodendrogliomas* y *ependimomas.* Estos tipos tumorales presentan rasgos histológicos que son la base para la clasificación. Ya no se piensa que estos tumores derivan de los tipos celulares maduros específicos (astrocitos, oligodendrocitos y células ependimarias), sino que lo hacen de una célula progenitora que se diferencia preferentemente siguiendo una de las líneas celulares. Muchos de estos tumores se localizan típicamente en determinadas regiones anatómicas del cerebro y tienen una distribución de edad y una evolución clínica características.

Astrocitoma

Las dos categorías principales de tumores astrocíticos son los astrocitomas difusos y los localizados, de los que el más frecuente es el astrocitoma pilocítico. Los astrocitomas pueden tener un grado de la OMS que varía desde I a IV, pueden aparecer desde la primera década de la vida en adelante y pueden localizarse en cualquier lugar del neuroeje desde los hemisferios cerebrales hasta la médula espinal.

Astrocitoma infiltrante

Los astrocitomas infiltrantes representan aproximadamente el 80% de los tumores cerebrales primarios en el adulto. Normalmente se encuentran en los hemisferios cerebrales, aunque también pueden localizarse en el cerebelo, el tronco del encéfalo o la médula, especialmente entre la cuarta y la sexta décadas de la vida. Los signos y síntomas de presentación más frecuentes son convulsiones, cefaleas y defectos neurológicos focales relacionados con la localización anatómica de la afectación. Muestran un espectro de diferenciación histológica que se correlaciona con la evolución clínica y el pronóstico. Dentro de este espectro, los tumores van desde el *astrocitoma difuso* (grado II/IV) al *astrocitoma anaplásico* (grado III/IV) y el *glioblastoma* (grado IV/IV). No existen astrocitomas infiltrantes de grado I de la OMS.

Genética molecular. Mucho antes de los recientes avances en la genética se sabía que el glioblastoma suele aparecer en dos situaciones clínicas: la más frecuente como enfermedad de nueva aparición en adultos mayores *(glioblastoma primario)* y con menos frecuencia en pacientes jóvenes como progresión de un astrocitoma de menor grado *(glioblastoma secundario).* Los datos del Cancer Genome Atlas Network basados en la secuenciación del genoma de los gliomas malignos han identificado **patrones de alteración molecular en el glioblastoma que permiten clasificar estos tumores en cuatro subtipos moleculares: clásico, proneural, neural y mesenquimatoso.**

- El *subtipo clásico,* que representa la mayoría de los glioblastomas primarios, se caracteriza por mutaciones del gen supresor de tumores *PTEN,* deleciones del cromosoma 10 y amplificación del oncogén *EGFR.* También son frecuentes las deleciones focales del cromosoma 9p21,

que determinan una deleción hemicigótica del gen supresor de tumores *CDKN2A;* como recordará, este peculiar *locus* codifica dos supresores de tumores, p16/INK4a y p14ARF, que aumentan la actividad de RB y p53, respectivamente.

- El *tipo proneural,* que es el tipo más frecuente en los glioblastomas secundarios, se caracteriza por mutaciones de *TP53* y mutaciones puntuales de los genes de la isocitrato deshidrogenasa, *IDH1* e *IDH2.* El glioblastoma proneural suele mostrar también una sobreexpresión del receptor α del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFRA). Los gliomas de bajo grado (astrocitomas grados II y III) también suelen tener mutaciones de *TP53* y de los genes de *IDH,* una característica molecular que se mantiene cuando la neoplasia evoluciona a un glioblastoma secundario de mayor grado.
- El *tipo neural* se caracteriza por niveles más altos de expresión de los marcadores neuronales, como NEFL, GABRA1, SYT1 y SLC12A5.
- El *tipo mesenquimatoso* se caracteriza por deleciones del gen *NF1* en el cromosoma 17 y una menor expresión de la proteína NF1. Los genes implicados en la vía de TNF y NF-κB están muy expresados en el glioblastoma mesenquimatoso.

El aspecto común a estos cambios genotípicos es que la mayoría afectan a dos características del cáncer: una transmisión de señales proliferativas mantenida y evasión de los supresores del crecimiento. Por ejemplo, la sobreexpresión de PDGFRA en los glioblastomas proneurales y la mutación y amplificación del gen *EGFR* en los glioblastomas clásicos se traducen en un incremento de la transmisión de señales a través de los receptores tirosina cinasa. Como recordará del capítulo 7, las tirosina cinasas estimulan la transmisión de señales por RAS y PI3K/AKT, que actúan de forma conjunta para que las células pasen de la fase G_1 a la S del ciclo celular y desregulan el metabolismo celular, fomentando así el crecimiento. Otros acontecimientos inhiben de forma directa o indirecta la función de RB y p53. A partir de los datos de secuenciación pangenómica, se estima que las mutaciones que activan RAS y PI-3 cinasa e inactivan p53 y RB aparecen en el 80-90% de los glioblastomas primarios.

Además, dentro de los astrocitomas de mayor grado (grados III y IV de la OMS), la presencia de una forma mutante de *IDH1* (principalmente la mutación R132H) se asocia a un pronóstico significativamente mejor que el de los tumores con la *IDH1* de tipo nativo. Recuerde que las mutaciones de *IDH1* crean una actividad enzimática neomorfa que genera 2-hidroxiglutarato, que parece contribuir a la oncogenia mediante la inhibición de las enzimas que regulan la metilación del ADN, un ejemplo de oncogenia por desregulación epigenética (v. capítulo 7).

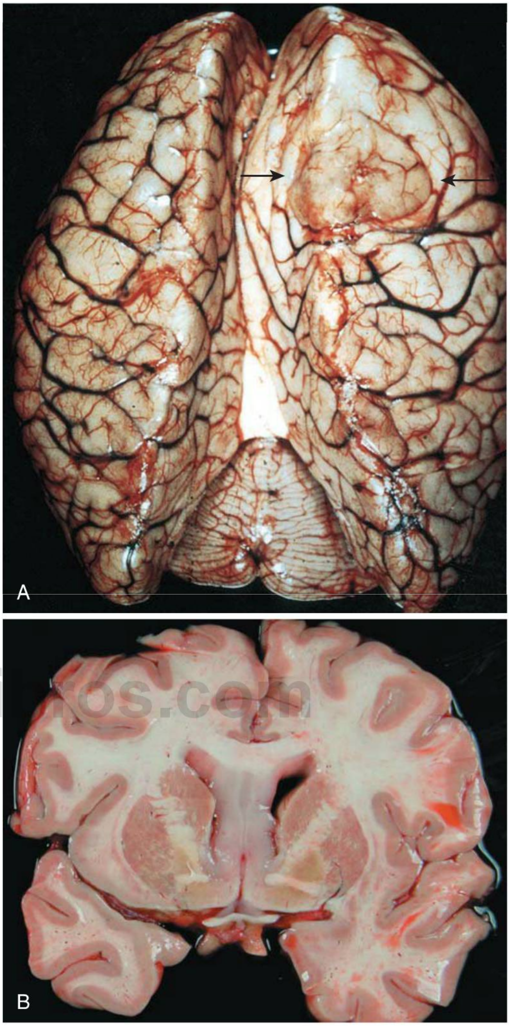


Figura 28-46 Astrocitoma difuso. **A.** El tumor frontal derecho ha expandido las circunvoluciones, con el consiguiente aplanamiento *(flechas).* **B.** Se reconoce expansión bilateral del septo pelúcido por un tumor grisáceo brillante.

MORFOLOGÍA

Los **astrocitomas difusos** son tumores grises infiltrantes mal definidos que expanden y distorsionan el cerebro, que van infiltrando (fig. 28-46). En la superficie de corte, el tumor es firme o blando y gelatinoso, a veces con degeneración quística. Siempre se ve infiltración que supera los márgenes externos, aunque la lesión parezca bien delimitada respecto del tejido cerebral circundante.

Microscópicamente, los astrocitomas difusos tienen un aumento de la densidad celular en comparación con la sustancia blanca normal. Entre los núcleos de las células tumorales se encuentra una extensa red de prolongaciones de células astrocíticas finas positivas con la GFAP, que confieren un aspecto fibrilar al fondo. El grado de pleomorfismo nuclear es variable. La transición entre el tejido neoplásico y el tejido normal es indiferenciada, y las células tumorales pueden verse infiltrando el tejido normal a distancia de la lesión principal.

Los **astrocitomas anaplásicos** muestran regiones de celularidad más densa y mayor pleomorfismo nuclear, en las que se encuentran figuras mitóticas con frecuencia. El término **astrocitoma gemistocítico** se emplea para los tumores en los que los astrocitos neoplásicos predominantes muestran un cuerpo celular eosinófilo brillante, del cual surgen abundantes prolongaciones gruesas.

En el **glioblastoma** (llamado antes *glioblastoma multiforme* y que en ocasiones se abrevia como GBM), es típica la variación del aspecto del tumor de una región a otra (fig. 28-47). Algunas áreas son

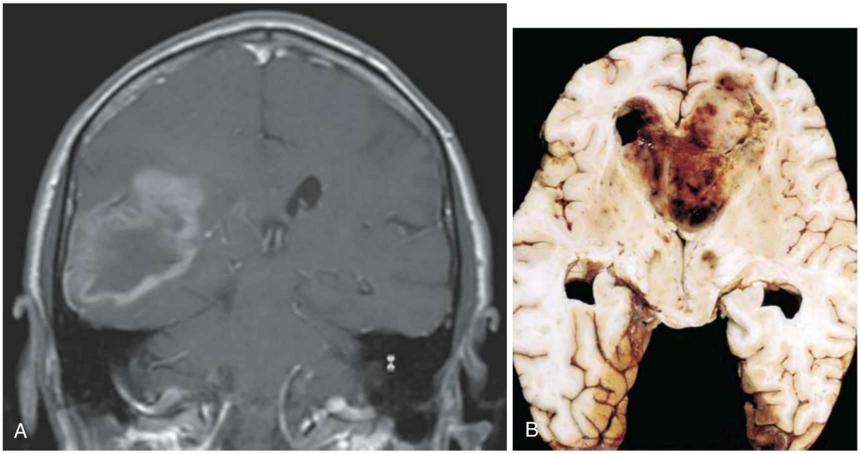


Figura 28-47 **A.** Resonancia magnética coronal potenciada en T_1 con contraste que muestra una gran masa en el lóbulo parietal derecho con realce en «anillo». **B.** Glioblastoma que aparece como una masa infiltrante hemorrágica y necrótica.

blanquecinas y firmes, otras son blandas y amarillentas por necrosis, y otras presentan una degeneración quística con hemorragia. El aspecto histológico del glioblastoma es parecido al del astrocitoma anaplásico, pero se añaden dos rasgos más: **necrosis** y **proliferación vascular/de células endoteliales.** La necrosis en el glioblastoma suele adoptar un patrón serpiginoso en áreas de hipercelularidad. Las células tumorales se acumulan en los márgenes de las regiones necróticas y originan un patrón histológico conocido como **seudoempalizada** (fig. 28-48). La proliferación de las células vasculares genera ovillos de células que se acumulan y protruyen hacia la luz; el criterio mínimo para este rasgo es la existencia de una doble hilera de células endoteliales. Cuando la proliferación vascular es importante, el ovillo forma una estructura parecida a una bola, el cuerpo glomeruloide. El VEGF, elaborado por los astrocitos malignos en respuesta a la hipoxia, contribuye a este cambio vascular característico. Dada la extrema variabilidad histológica de una región a otra, las muestras de biopsia pequeñas pueden no ser representativas de todo el tumor.

La **gliomatosis cerebral** es un glioma difuso con infiltración extensa de regiones múltiples del cerebro, incluso a todo el cerebro. Dada esta extensa infiltración, este proceso evoluciona de forma agresiva y se considera una lesión de grado III/IV.

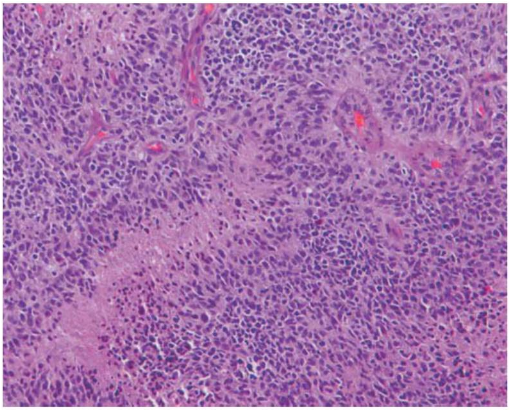


Figura 28-48 Glioblastoma. Focos de necrosis con seudoempalizada de los núcleos malignos y proliferación de células endoteliales.

Características clínicas. Los síntomas de presentación de los astrocitomas infiltrantes dependen, en parte, de la localización y la velocidad de crecimiento del tumor. Los astrocitomas bien diferenciados pueden mantenerse estables o progresar lentamente durante varios años. La supervivencia media supera los 5 años. Finalmente, los pacientes presentan un deterioro clínico rápido que se correlaciona con la aparición de las características anaplásicas y con un crecimiento tumoral más rápido. Los estudios radiológicos muestran un efecto de masa y también cambios en el cerebro adyacente al tumor, como edema. Los astrocitomas de alto grado tienen vasos anómalos, que son «permeables», lo que condiciona que la barrera hematoencefálica sea anómalamente permeable también, y esto hace que las lesiones se realcen con contraste en los estudios de imagen. El pronóstico de los pacientes con un glioblastoma es muy malo, aunque se han conseguido algunos beneficios con los nuevos agentes de quimioterapia. El silenciamiento epigenético del promotor del gen que codifica la enzima de reparación del ADN MGMT predice la respuesta a los fármacos alquilantes del ADN –como cabría esperar, dado que MGMT es crítico para la reparación de las lesiones del ADN inducidas por la quimioterapia–. El tratamiento actual, que incluye resección seguida de radioterapia y quimioterapia, ha aumentado la supervivencia media tras el diagnóstico hasta 15 meses; el 25% de los pacientes sobreviven más de 2 años. La supervivencia es notablemente menor en los pacientes más ancianos y en aquellos con un peor nivel de rendimiento o con lesiones grandes no susceptibles de resección. La mayoría de las características moleculares de los gliomas no tienen una significación pronóstica específica, salvo los efectos beneficiosos de la presencia de mutaciones de *IDH1*. A pesar de todo, la

identificación de aberraciones moleculares puede aportar dianas para los tratamientos.

Astrocitoma pilocítico

Los astrocitomas pilocíticos (grado I/IV) se distinguen de los demás tipos por su aspecto macroscópico y microscópico, y por su comportamiento relativamente benigno. Afectan habitualmente a niños y adultos jóvenes, y se localizan con mayor frecuencia en el cerebelo, pero también pueden afectar las paredes y el techo del tercer ventrículo, los nervios ópticos y, en ocasiones, los hemisferios cerebrales. La diferencia histológica entre estos tumores y otros astrocitomas viene apoyada por la poca frecuencia de las mutaciones de *TP53* o de los rasgos moleculares de los astrocitomas infiltrantes. Los astrocitomas pilocíticos que afectan a los pacientes con una neurofibromatosis de tipo 1 muestran una pérdida funcional de la neurofibromina; esta alteración genética no se observa en las formas esporádicas. Se han descrito dos tipos de alteraciones de las vías de transmisión de señales de BRAF en el astrocitoma pilocítico; las translocaciones que sirven para separar el dominio cinasa del inhibidor y una mutación puntual activadora (V600E), que también se encuentra en un número cada vez mayor de otros tipos tumorales (v. capítulo 7). Estos hallazgos sugieren que el tratamiento dirigido con inhibidores de BRAF puede tener un papel en el tratamiento de los astrocitomas pilocíticos, sobre todo en lesiones localizadas en regiones no susceptibles de resección.

MORFOLOGÍA

El astrocitoma pilocítico es quístico a menudo (fig. 28-49). Si es sólido, puede estar bien delimitado o, con menos frecuencia, ser infiltrante. El tumor está formado por células bipolares con prolongaciones «pilosas» largas y finas que son positivas para GFAP y que forman una densa trama fibrilar. Es frecuente encontrar fibras de Rosenthal y cuerpos granulares eosinófilos. Los tumores son con frecuencia bifásicos y muestran tanto áreas laxas «microquísticas» como áreas fibrilares. Se observa un aumento del número de vasos, a menudo con paredes engrosadas y proliferación de células vasculares, pero no se asocia a un pronóstico desfavorable. La necrosis y las mitosis son poco frecuentes. A diferencia de los astrocitomas fibrilares difusos de cualquier grado, los astrocitomas pilocíticos muestran una infiltración limitada del cerebro circundante.

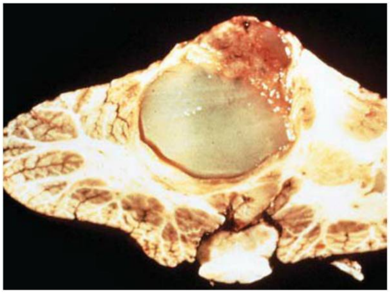


Figura 28-49 Astrocitoma pilocítico en el cerebelo con un nódulo tumoral en un quiste.

Estos tumores crecen muy lentamente y pueden ser tratados quirúrgicamente, especialmente en el cerebelo. La recidiva sintomática de las lesiones resecadas de forma incompleta se suele asociar a un aumento del tamaño del quiste más que al crecimiento del componente sólido. Los tumores que se extienden hacia la región hipotalámica del tracto óptico pueden tener un comportamiento clínico ominoso por su localización.

Xantoastrocitoma pleomorfo

Este tumor es más frecuente en el lóbulo temporal de los niños y adultos jóvenes, en general con antecedentes de convulsiones. Está constituido por astrocitos neoplásicos, en ocasiones pleomorfos, que a veces aparecen llenos de lípidos; estas células pueden expresar marcadores neuronales y gliales. El grado de atipia nuclear puede ser extremo y sugerir un astrocitoma de alto grado, pero la presencia de una abundante trama de reticulina, la relativa delimitación y la inflamación crónica, junto con la ausencia de necrosis y mitosis, permiten diferenciar este tumor de los tipos más malignos. El xantoastrocitoma pleomorfo suele ser un tumor de bajo grado (grado II/IV de la OMS), con una supervivencia a los 5 años del 80%. La presencia de necrosis y mitosis indica un tumor de mayor grado y predice un comportamiento más agresivo.

Glioma del tronco del encéfalo

Los gliomas del tronco del encéfalo son un subgrupo clínico de astrocitomas, que suelen aparecer durante las dos primeras décadas de la vida y representan el 10-20% de todos los tumores cerebrales en este grupo de edad. Se han definido varios patrones anatómicos en el grupo de pacientes pediátricos, cada uno con diferencias en la evolución clínica: los gliomas pontinos intrínsecos (los más frecuentes) tienen un comportamiento agresivo con supervivencia corta; los tumores de la unión cervicomedular, que a menudo son exofíticos, tienen una evolución menos agresiva; y los gliomas exofíticos dorsales tienen un comportamiento todavía más benigno y pueden originarse en el techo del mesencéfalo, la protuberancia o el bulbo raquídeo. Entre los gliomas del tronco del encéfalo que afectan a adultos y son menos frecuentes, la mayoría son gliomas pontinos intrínsecos. Estos tumores se pueden separar en astrocitomas fibrilares difusos de bajo grado y glioblastomas, con las diferencias esperables en la evolución clínica y la supervivencia.

La idea de que este glioma es un tipo diferente se ve apoyada por la secuenciación de los genomas de los gliomas pontinos infantiles. De forma sorprendente, estos estudios han demostrado que la mayoría de los tumores de este tipo tienen una mutación de lisina por metionina en la posición 27 (K27M) en la histona H3.1 o H3.3. Es destacable que la posición K3K27 es sujeto de acetilación y metilación, que regulan la estructura de la cromatina y la expresión génica, lo que supone otro ejemplo de mutaciones oncogénicas que influyen directamente sobre el epigenoma.

Oligodendroglioma

Se trata de gliomas infiltrantes constituidos por células similares a los oligodendrocitos. Estos tumores representan entre el 5 y el 15% de los gliomas y se detectan más a menudo hacia la cuarta o quinta década de la vida. Los pacientes pueden referir antecedentes de molestias neurológicas, a menudo con convulsiones, de varios años de evolución. Las lesiones se encuentran, principalmente, en los hemisferios cerebrales, sobre todo en la sustancia blanca.

Genética molecular. Las alteraciones moleculares y el aspecto histológico distinguen los oligodendrogliomas de los

tumores astrocíticos. Las alteraciones genéticas más frecuentes en estas lesiones son mutaciones de los genes de la isocitrato deshidrogenasa (*IDH1* e *IDH2*), que se encuentran hasta en el 90% de los oligodendrogliomas y que indican un mejor pronóstico, igual que sucede en los tumores astrocíticos. Las deleciones de parte de los cromosomas 1p y 19q, que típicamente aparecen juntas como una codeleción, se describen hasta en el 80% de los casos. Se observan alteraciones genéticas adicionales con la progresión a oligodendroglioma anaplásico. Las más frecuentes son la pérdida de 9p, la pérdida de 10q y las mutaciones de *CDKN2A*. A diferencia de lo que sucede en los tumores astrocíticos de alto grado, no se identifica la amplificación del gen *EGFR*, aunque un porcentaje significativo de estas lesiones tienen un aumento de las concentraciones de la proteína EGFR.

Además de las implicaciones para la biología de los tumores, las alteraciones moleculares de los oligodendrogliomas anaplásicos tienen importancia a la hora de elegir las opciones terapéuticas. Los tumores con una codeleción 1p/19q muestran respuestas constantes y de larga duración con quimioterapia y radioterapia, mientras que los que no tienen pérdida de 1p o 19q parecen resistentes a los regímenes de quimioterapia.

MORFOLOGÍA

Los oligodendrogliomas son tumores bien delimitados, que forman masas grises gelatinosas y que, a menudo, pueden contener quistes, hemorragias focales y calcificación. El tumor está compuesto por láminas de células homogéneas con núcleos esféricos que contienen cromatina de aspecto finamente granular (parecidos a los que se observan en los oligodendrocitos normales), rodeados por un halo claro de citoplasma vacuolado (fig. 28-50). El tumor contiene típicamente una red fina de capilares que forman anastomosis entre sí. La calcificación tiene lugar hasta en el 90% de estos tumores y varía desde focos microscópicos a depósitos masivos. Las células tumorales que infiltran la corteza cerebral suelen acumularse alrededor de las neuronas (satelitosis perineuronal). La actividad mitótica es mínima o ausente, y los índices proliferativos son bajos. Los oligodendrogliomas se consideran lesiones de grado II/IV de la OMS.

Los **oligodendrogliomas anaplásicos** (grado III/IV de la OMS) se caracterizan por una mayor densidad celular, anaplasia nuclear, actividad mitótica detectable y necrosis. Estos cambios se pueden encontrar con frecuencia en nódulos en el seno de un oligodendroglioma de grado II típico. Algunos de estos tumores oligodendrogliales de alto grado muestran patrones indistinguibles de un glioblastoma. Varios estudios han demostrado que este aspecto se correlaciona con un peor comportamiento, por lo que estos tumores se agrupan dentro del glioblastoma.

Características clínicas. El pronóstico de los pacientes con oligodendrogliomas es en general mejor que en caso de astrocitomas de grado similar. El tratamiento actual mediante cirugía, quimioterapia y radioterapia consigue una supervivencia media de 5-10 años. Los individuos con un oligodendroglioma anaplásico muestran un peor pronóstico global. Se produce la progresión de lesiones de bajo grado a otras de más alto grado, típicamente en unos 6 años.

Ependimoma y lesiones de tipo masa paraventriculares relacionadas

Los ependimomas son tumores que suelen originarse cerca del sistema ventricular recubierto por epéndimo, incluido el canal central, a menudo obliterado, de la médula espinal. En

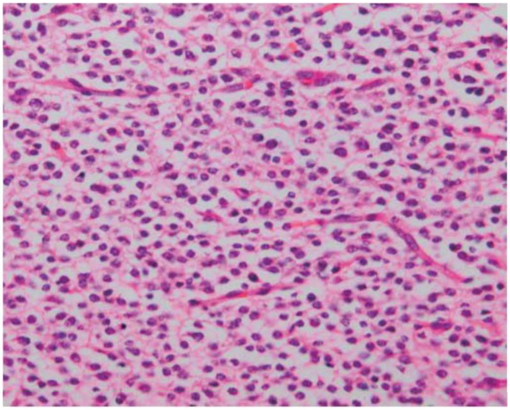


Figura 28-50 Oligodendroglioma. Los núcleos tumorales son redondeados, con un citoplasma claro que forma «halos», y la vasculatura está constituida por capilares de pared delgada.

los primeros 20 años de vida se presentan habitualmente cerca del cuarto ventrículo y constituyen entre el 5 y el 10% de los tumores primarios del cerebro en ese grupo de edad. En los adultos, la médula espinal es la localización más frecuente. Los tumores que se ubican en ella son particularmente frecuentes en el marco de la neurofibromatosis de tipo 2 (NF2).

Genética molecular. Dada la asociación entre los ependimomas medulares y la NF2, no resulta sorprendente que existan con frecuencia mutaciones del gen *NF2* en el cromosoma 22 en los ependimomas de la médula, aunque no de otras localizaciones. Los ependimomas no comparten las alteraciones genéticas presentes en los gliomas infiltrantes, como las mutaciones de *TP53*. Parecen existir al menos dos subtipos distintos, uno que expresa un fenotipo mesenquimatoso, típico de pacientes jóvenes y con tendencia a ocasionar metástasis, y otro con aberraciones en extensas regiones de los cromosomas o en cromosomas completos, que suelen tener un pronóstico global mejor.

MORFOLOGÍA

En el cuarto ventrículo, los ependimomas se presentan típicamente como masas sólidas o papilares que se extienden desde el suelo ventricular (fig. 28-51*A*). Aunque los ependimomas están moderadamente bien delimitados respecto del cerebro adyacente, la proximidad de los núcleos pontinos y bulbares vitales suele impedir su extirpación completa. En los tumores intramedulares, la buena delimitación posibilita, en ocasiones, la extirpación total. Los tumores están formados por células con núcleos regulares redondos u ovoides y cromatina granular abundante. Entre los núcleos se observa un fondo fibrilar de densidad variable. Las células tumorales pueden formar estructuras redondeadas o alargadas (rosetas, canales), que se parecen al canal ependimario embriológico con prolongaciones largas y tenues que se extienden hacia la luz (fig. 28-51*B*). Con mayor frecuencia forman **seudorrosetas perivasculares** (v. fig. 28-51*B*) en las que las células tumorales se organizan alrededor de los vasos, con una zona interpuesta que contiene prolongaciones finas del epéndimo dirigidas hacia la pared vascular. La mayoría de los ependimomas muestran expresión de GFAP, y aunque son tumores bien diferenciados y se comportan como lesiones de grado II/IV de la OMS, los

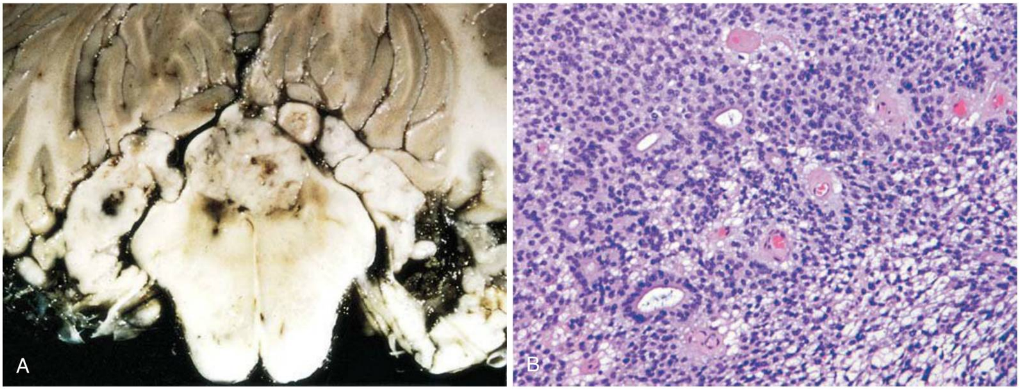


Figura 28-51 Ependimoma. **A.** Tumor que crece en el cuarto ventrículo, distorsionando, comprimiendo e infiltrando las estructuras circundantes. **B.** Aspecto microscópico del ependimoma.

anaplásicos muestran una densidad celular alta, índices mitóticos elevados, necrosis y diferenciación ependimaria no tan evidente.

Los **ependimomas mixopapilares** son lesiones distintas, aunque relacionadas, localizadas en el *filum terminale* de la médula y que contienen elementos papilares sobre un fondo mixoide, mezclados con células parecidas a las ependimarias. Unas células cuboideas, que en ocasiones tienen citoplasma claro, se disponen alrededor de unos ejes papilares, que contienen tejido conjuntivo y vasos. Las áreas mixoides contienen mucopolisacáridos neutros y ácidos. El pronóstico depende de la adecuación de la extirpación quirúrgica. Si la lesión se ha extendido por el espacio subaracnoideo y rodea las raíces de la cola de caballo, las recaídas serán probables.

Características clínicas. Los ependimomas de la fosa posterior suelen cursar con hidrocefalia secundaria a una obstrucción progresiva del cuatro ventrículo. Dada la relación entre los ependimomas y el sistema ventricular, es frecuente la diseminación a través del LCR, que indica mal pronóstico. Las lesiones de fosa posterior muestran el peor pronóstico global, sobre todo en niños pequeños, en los que la supervivencia a los 5 años apenas alcanza un 50%. El pronóstico clínico de los ependimomas supratentoriales y medulares extirpados por completo es mejor.

Otros tumores más se localizan inmediatamente por debajo del revestimiento ependimario del ventrículo o asociados al plexo coroideo, que está en continuidad con el epéndimo. Se trata de lesiones benignas, con la rara excepción del carcinoma de plexo coroideo; sin embargo, su localización puede ocasionar problemas clínicos.

- Los *subependimomas* son nódulos de crecimiento lento, en ocasiones calcificados y sólidos, unidos al revestimiento ventricular y que protruyen hacia el ventrículo. Suelen ser asintomáticos y son hallazgos incidentales en la autopsia o con las técnicas de imagen; cuando son suficientemente grandes o están localizados de forma estratégica, pueden ocasionar una hidrocefalia. Suelen localizarse en los ventrículos laterales y cuarto, y muestran un aspecto microscópico característico, con cúmulos de núcleos de aspecto ependimario dispersos sobre un fondo fibrilar denso y fino de tipo glial.
- Los *papilomas del plexo coroideo* pueden originarse en cualquier lugar del plexo coroideo y son más frecuente en los niños, en los que suelen encontrarse en los ventrículos laterales. En adultos suelen afectar el cuarto ventrículo. Estas proliferaciones papilares recapitulan de forma casi exacta la estructura del plexo coroideo normal. Las papilas tienen unos tallos de tejido conjuntivo revestidos por epitelio cúbico o cilíndrico. A nivel clínico, estas lesiones suelen manifestarse con una hidrocefalia secundaria a la obstrucción del sistema ventricular por el tumor o a una producción excesiva de LCR. El mucho menos frecuente *carcinoma del plexo coroideo* puede parecerse a un adenocarcinoma. Estos tumores suelen afectar a niños; en los adultos hay que diferenciarlos de los carcinomas metastásicos, mucho más frecuentes que los carcinomas primarios del plexo coroideo.
- El *quiste coloide del tercer ventrículo* es un quiste no neoplásico, que aumenta de tamaño y suele afectar a adultos jóvenes. El quiste está unido al techo del tercer ventrículo, donde puede obstruir uno o los dos agujeros de Monro y provocar así una hidrocefalia no comunicante, que puede causar la muerte con rapidez. Un importante síntoma clínico es la cefalea, que a veces es posicional. El quiste tiene una cápsula fibrosa delgada y un revestimiento por epitelio bajo a cúbico plano; contiene un material gelatinoso proteináceo.

Tumores neuronales

Mucho menos frecuentes que los tumores gliales son aquellos que muestran diferenciación neuronal. En general, estos tumores afectan a adultos más jóvenes y con frecuencia se manifiestan con convulsiones.

- Los *gangliogliomas* son tumores que contienen una mezcla de neuronas de aspecto maduro y glía. Son típicamente lesiones superficiales que se manifiestan, a menudo, con convulsiones. Se trata de los tumores neuronales más frecuentes del SNC. En su mayoría, se trata de tumores de crecimiento lento, pero el componente glial se torna francamente anaplásico en ocasiones, evolucionando después la enfermedad con rapidez. Cuando los gangliogliomas se manifiestan con convulsiones, la extirpación quirúrgica del tumor suele controlarlas de forma eficaz. Aproximadamente el 20% de estos tumores tienen una mutación activadora del gen *BRAF* (V600E) y se asocian a una supervivencia libre de recaída más corta.

Los gangliogliomas suelen localizarse en el lóbulo temporal y mostrar un componente quístico. Las células gan-

glionares neoplásicas se disponen en cúmulos irregulares y muestran una orientación de las neuritas aparentemente al azar. Se encuentran formas binucleadas. El componente glial de estas lesiones se parece, en general, a un astrocitoma de bajo grado y no tiene mitosis ni necrosis.

- El *tumor neuroepitelial disembrioplásico* es un infrecuente tumor de bajo grado (grado I de la OMS) de la infancia, que a menudo se manifiesta como un trastorno convulsivo. Muestra un pronóstico relativamente bueno tras su resección, con una frecuencia baja de recidivas y un control favorable de las convulsiones. Es típico encontrar estas lesiones en el lóbulo temporal superficial, aunque pueden afectar a otros lugares de la corteza. Es frecuente que se adelgace el cráneo que lo recubre, lo que sugiere que la lesión lleva cierto tiempo de evolución.

  Estas lesiones forman típicamente múltiples nódulos pequeños intracorticales de células neuronales pequeñas y redondas organizadas en columnas alrededor de núcleos centrales de prolongaciones, con un fondo mixoide. También se aprecian «neuronas flotantes» bien diferenciadas dentro de los depósitos de un líquido mixoide rico en mucopolisacáridos de fondo. Las neuronas de mayor tamaño y las células pequeñas redondas del elemento específico expresan marcadores neuronales. Alrededor de los nódulos puede aparecer una displasia cortical focal; se dice que las lesiones que comprenden un elemento específico y un componente glial son complejas.
- El *neurocitoma central* es una neoplasia de bajo grado (grado II de la OMS), que se encuentra dentro del sistema ventricular (principalmente en los ventrículos lateral o tercero), que se caracteriza por núcleos redondos y uniformes distribuidos a intervalos regulares y, a menudo, islotes de neurópilos. Aunque el patrón y la forma de las células recuerda a los oligodendrogliomas, los estudios inmunohistoquímicos y ultraestructurales indican el origen neuronal de las células tumorales.

Neoplasias poco diferenciadas

Algunos tumores expresan pocos o ningún marcador de las células neurales maduras a pesar de su origen neuroectodérmico y se describen como poco diferenciados o embrionarios, lo que indica que conservan las características celulares de las células indiferenciadas primitivas. El más frecuente es el *meduloblastoma,* responsable del 20% de los tumores cerebrales en pacientes pediátricos.

Meduloblastoma

Este tumor embrionario maligno aparece predominantemente en niños y exclusivamente en el cerebelo (por definición). Puede expresar marcadores neuronales y gliales, pero el tumor suele ser indiferenciado y se corresponde con una lesión de grado IV de la OMS.

Genética molecular. Los estudios genómicos han permitido identificar subtipos moleculares de meduloblastoma, que muestran alteraciones en las vías de transmisión de señales implicadas en el desarrollo normal del cerebelo, como la vía Sonic Hedgehog (SHH), que participa en el control de la proliferación normal de las células granulosas del cerebelo, y la vía de transmisión de señales WNT/β-catenina. Según las alteraciones moleculares, se puede dividir este tumor en cuatro subgrupos:

- El *tipo WNT* se caracteriza por mutaciones de la vía de transmisión de señales WNT, suele afectar a niños más mayores, muestra una histología clásica de meduloblastoma y presenta monosomía del cromosoma 6 y expresión nuclear de β-catenina. El pronóstico es el mejor y un 90% de los pacientes siguen vivos a los 5 años.
- El *tipo SHH,* caracterizado por las mutaciones de la vía de transmisión de señales Hedgehog, suele afectar a lactantes o adultos jóvenes, presenta una histología desmoplásica nodular y puede tener la amplificación de *MYCN.* El pronóstico es intermedio entre el subtipo WNT y los grupos 3 y 4.
- El *meduloblastoma del grupo 3,* que suele presentar una amplificación de *MYC* y un isocromosoma 17 (i17q), afecta principalmente a los lactantes y los niños y muestra una histología clásica o de células grandes y se asocia a peor pronóstico.
- El *grupo 4* se caracteriza por alteraciones citogenéticas i17q, una histología clásica o de células grandes, sin amplificación de *MYC,* aunque en ocasiones presentan amplificación de *MYCN.* El pronóstico de este grupo es intermedio. En general, el isocromosoma 17q indica un mal pronóstico y se limita a los grupos 3 y 4.

MORFOLOGÍA

En los niños, los meduloblastomas se localizan en la línea media del cerebelo. En el adulto, son más frecuentes los tumores laterales. El crecimiento rápido puede ocluir el flujo del LCR y producir una hidrocefalia. Se trata, a menudo, de tumores bien delimitados, grises y friables, y pueden verse llegando hasta la superficie de la folia cerebelosa y afectando a las leptomeninges (fig. 28-52*A*). El estudio histológico de los meduloblastomas muestra una densidad celular muy importante, con láminas de células anaplásicas (fig. 28-52*B*). Las células tumorales son pequeñas, con citoplasma escaso y núcleos hipercromáticos, que con frecuencia adoptan morfología elongada o de semiluna. Las mitosis son abundantes y los marcadores de proliferación celular, como Ki-67, se detectan en un elevado porcentaje de las células. El tumor puede expresar gránulos neuronales (de neurosecreción), formar rosetas de Homer-Wright (como sucede en el neuroblastoma; v. capítulo 10) y expresar marcadores gliales (p. ej., GFAP). La **variante desmoplásica nodular** se caracteriza por áreas de respuesta estromal, marcadas por el depósito de colágeno y reticulina y nódulos de células que forman «islotes pálidos», que contienen más neurópilo y muestran una mayor expresión de marcadores neuronales. La **variante de células grandes** se caracteriza por núcleos vesiculosos grandes e irregulares, un llamativo nucléolo y frecuentes mitosis y apoptosis.

En los márgenes de la masa tumoral principal, las células del meduloblastoma muestran tendencia a formar cadenas lineales de células, que infiltran la corteza cerebelosa y penetran en la pía, diseminándose por el espacio subaracnoideo. La diseminación a través del LCR es una complicación frecuente, que genera masas nodulares a cierta distancia del tumor primario (p. ej., incluso hasta la cola de caballo); estas se denominan, a veces, «metástasis saltatorias».

Características clínicas. Es un tumor muy maligno y el pronóstico de los casos no tratados es nefasto. No obstante, se trata de un tumor extremadamente radiosensible. La tasa de supervivencia a los 5 años puede llegar hasta el 75% tras la extirpación total con radioterapia. Se está investigando de forma activa cómo responden los distintos subtipos moleculares de meduloblastoma al tratamiento; algunos ensayos clínicos en fase inicial sugieren que algunos meduloblastomas pueden responder a los inhibidores de la vía de transmisión de señales Hedgehog.

Se pueden encontrar tumores con una histología igual de indiferenciada, que recuerdan a los meduloblastomas en los

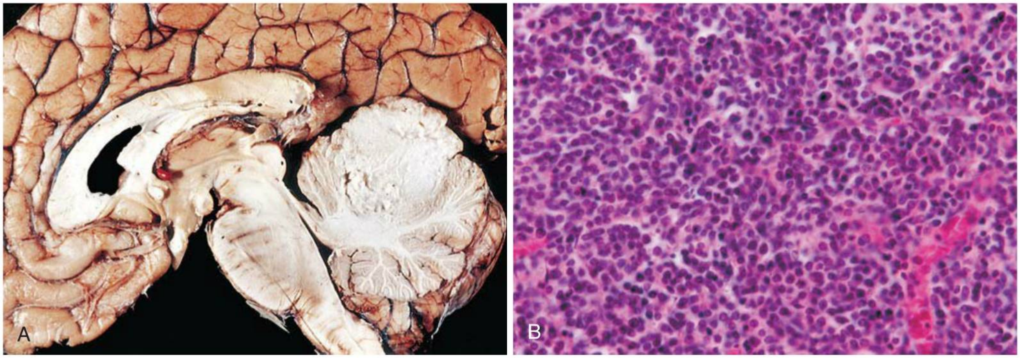


Figura 28-52 Meduloblastoma. **A.** Corte sagital del cerebro que muestra un meduloblastoma con destrucción de la parte superior del cerebelo en la línea media. **B.** Aspecto microscópico del meduloblastoma.

hemisferios cerebrales. Estas lesiones se denominan tumores neuroectodérmicos primitivos supratentoriales del SNC (PNET del SNC). Este término puede llevar a confusión con las lesiones periféricas (tumor neuroectodérmico periférico), que comparten la misma alteración genética del sarcoma de Ewing. En el SNC, el PNET es diferente del meduloblastoma y del tumor periférico.

Tumor teratoide/rabdoide atípico

Este tumor muy maligno de los niños pequeños es una lesión de grado IV de la OMS, que se localiza en la fosa posterior y los compartimentos supratentoriales con una frecuencia parecida. Se caracteriza por la diferenciación divergente con componentes gliales, neuronales, mesenquimatosos y epiteliales, y, a menudo, presencia de células rabdoides, parecidas a las del rabdomiosarcoma.

Genética molecular. Las alteraciones genéticas constantes en el cromosoma 22 (> 90% de los casos) son una característica del tumor rabdoide. El gen relevante es *hSNF5/INI1*, que codifica una proteína que forma parte de un gran complejo de remodelación de la cromatina; en la mayoría de estos tumores se encuentran deleciones del *locus* y pérdida de tinción nuclear de la proteína INI1.

MORFOLOGÍA

Los tumores teratoides/rabdoides atípicos suelen ser grandes y blandos y se extienden por la superficie del cerebro. Las células rabdoides tienen un citoplasma eosinófilo, límites netos y núcleo excéntrico. Cuando estas células son más pequeñas, el citoplasma puede adoptar una morfología elongada, que recuerda a las células del rabdomiosarcoma. El citoplasma de las células rabdoides contiene filamentos intermedios y se tiñe con el antígeno epitelial de membrana y vimentina. Otros marcadores que pueden ser positivos son la actina de músculo liso y las queratinas. No se encuentra expresión de otros marcadores musculares, como desmina o mioglobina. No es frecuente que las células rabdoides sean un componente importante dentro del tumor; la mayoría de las veces los islotes de tumor con este patrón de diferenciación se mezclan con un componente de célula pequeña y con otros patrones histológicos (incluida diferenciación mesenquimatosa, epitelial y neuroglial). La actividad mitótica es extremadamente importante.

Características clínicas. Se trata de tumores muy agresivos de pacientes muy jóvenes. Casi todos ocurren antes de los 5 años y la mayoría de los pacientes viven menos de 1 año tras el diagnóstico.

Otros tumores parenquimatosos

Linfoma primario del SNC

El linfoma primario del SNC es responsable del 2% de los linfomas extraganglionares y del 1% de los tumores intracraneales. Es la neoplasia más frecuente en el SNC en pacientes inmunodeprimidos, incluidos los que tienen sida y los inmunodeprimidos tras un trasplante. En las poblaciones no inmunodeprimidas, el espectro de edad es relativamente amplio, aumentando su incidencia después de los 60 años de edad.

El término *primario* trata de resaltar la diferencia entre estas lesiones y la afectación secundaria del SNC por un linfoma originado en otro lugar del organismo (v. capítulo 13). El linfoma primario suele ser multifocal en el parénquima cerebral, pero la afectación fuera del SNC de los ganglios o la médula es una complicación tardía y poco frecuente. Por el contrario, los linfomas originados fuera del SNC no suelen afectar al parénquima cerebral; la afectación del sistema nervioso por un linfoma sistémico suele ocurrir en pacientes con una carga significativa de enfermedad fuera del SNC. En estos casos, la afectación secundaria del SNC se suele manifestar por la presencia de células malignas en el LCR y alrededor de las raíces nerviosas intradurales y en ocasiones por la infiltración de las áreas superficiales del cerebro o la médula por células malignas.

La mayoría de los linfomas primarios cerebrales son de tipo B. Generalmente, el linfoma primario del SNC es una enfermedad agresiva y presenta una evolución peor que la de los tumores de histología similar originados fuera del SNC. En presencia de inmunodepresión, las células de casi todos los linfomas cerebrales primarios muestran una infección latente por virus de Epstein-Barr y, en los pacientes que han sido sometidos a un trasplante de órganos, pueden asociarse al síndrome linfoproliferativo postrasplante sistémico. Cuando no se asocian a inmunodepresión, estos linfomas tienen un fenotipo típico B de diferenciación poscentro germinal.

MORFOLOGÍA

Las lesiones son con frecuencia múltiples y afectan a menudo a las estructuras grises profundas, así como a la sustancia blanca y a la corteza. La diseminación periventricular es frecuente. Los tumores están relativamente bien definidos en comparación con las neoplasias de la glía, pero no son tan delimitados como las metástasis y a menudo muestran extensas áreas de necrosis central. El grupo histológico más frecuente son los linfomas de células grandes B difusos. En el seno del tumor, las células malignas se acumulan alrededor de los vasos sanguíneos e infiltran el parénquima cerebral circundante. Las tinciones con reticulina muestran que las células infiltrantes se separan entre ellas por un material que se tiñe con plata; este patrón es característico del linfoma cerebral primario. El tumor expresa marcadores B, como CD20, y suele tener una elevada fracción de crecimiento. En los tumores originados en presencia de inmunodepresión, suelen identificarse diversos marcadores del virus de Epstein-Barr en las células tumorales; el virus se suele detectar mediante técnica de hibridación *in situ* para EBER, unos pequeños ARN nucleares codificados por el genoma vírico.

El *linfoma intravascular*, un linfoma de células grandes infrecuente que crece dentro de pequeños vasos, suele afectar al cerebro, además de otras regiones corporales. En lugar de producir una lesión de tipo masa, la oclusión de los vasos por las células malignas puede producir infartos microscópicos diseminados. Los pacientes afectados suelen presentar síntomas neurológicos sin rasgos localizadores, y en el diagnóstico diferencial se incluyen procesos como la vasculitis o incluso la demencia.

Tumores de células germinales

Los *tumores de células germinales cerebrales primarios* se presentan siguiendo la línea media, principalmente en las regiones pineal y supraselar. Son responsables del 0,2 al 1% de los tumores cerebrales en personas de ascendencia europea, pero pueden suponer hasta el 10% en Japón. Se trata de tumores que afectan a jóvenes, presentándose hasta en el 90% de los casos durante los primeros 20 años de vida. Los tumores de células germinales, sobre todo los teratomas, son uno de los tumores congénitos más frecuentes. Los tumores de células germinales de la región pineal muestran un predominio muy importante en hombres, pero esta diferencia entre sexos no se encuentra en las lesiones supraselares.

No está claro el origen de las células germinales en el SNC; pueden ser «restos» que quedan en el SNC o quizá que migran allí desde otros lugares en fases posteriores del desarrollo. Los tumores de células germinales muestran muchas características similares a sus equivalentes en las gónadas y el mediastino. Sin embargo, a diferencia de lo que sucede en los linfomas, las metástasis de los tumores de células germinales gonadales al SNC son frecuentes; por eso, siempre se debe descartar un tumor primario fuera del SNC antes de establecer el diagnóstico de tumor de células germinales primario del SNC. La clasificación histológica de los tumores de células germinales cerebrales se parece a la empleada en el testículo (v. capítulo 21), pero el tumor histológicamente parecido al seminoma testicular se llama *disgerminoma* en el SNC. Las respuestas a la radioterapia y la quimioterapia son parecidas a las de otros tumores de células germinales de otros orígenes. Igual que sucede en la periferia, las concentraciones en el LCR de marcadores tumorales, incluidas la α-fetoproteína y la β-gonadotropina coriónica humana, pueden ser útiles para el diagnóstico y el seguimiento de la respuesta al tratamiento.

Tumores parenquimatosos pineales

Estas lesiones se originan a partir de células especializadas de la glándula pineal (pineocitos), con características de diferenciación neuronal. Los tumores van desde lesiones bien diferenciadas *(pineocitomas)*, con áreas de neurópilo, células de núcleos redondeados y pequeños, y ausencia de mitosis o necrosis, a tumores de alto grado *(pineoblastomas)*, con escasa evidencia de diferenciación neuronal, células pequeñas dispuestas densamente con necrosis y frecuentes mitosis. Se reconoce también una forma intermedia entre estos dos extremos. Los tumores pineales de alto grado suelen afectar a niños, mientras que las lesiones de menor grado son más frecuentes en adultos. El pineoblastoma muy agresivo se disemina habitualmente por el espacio del LCR. Su frecuencia aumenta en los individuos con mutaciones en línea germinal de *RB*. Los gliomas aparecen también en la región pineal, donde se originan a partir del estroma glial de la glándula. Aunque son de bajo grado, estos gliomas pueden extenderse hacia la parte posterior del tercer ventrículo.

Meningiomas

Los *meningiomas* son tumores predominantemente benignos de adultos, que suelen estar unidos a la duramadre y que surgen en las células meningoteliales de la aracnoides. Los meningiomas pueden encontrarse siguiendo las superficies externas del cerebro y también dentro del sistema ventricular, donde surgen desde las células estromales de la aracnoides del plexo coroideo. Los antecedentes de radioterapia en la cabeza y el cuello, típicamente décadas antes, son un factor de riesgo para el desarrollo de meningiomas. Otros tumores, como las metástasis, el tumor fibroso solitario y algunos sarcomas poco diferenciados, pueden también crecer como masas implantadas en la duramadre.

Genética molecular. La alteración citogenética más frecuente es la pérdida del cromosoma 22, sobre todo de su brazo largo (22q). Las deleciones incluyen la región de 22q12 en la que se localiza el gen *NF2*, que codifica la proteína merlina; como cabría suponer, los meningiomas son frecuentes en presencia de una NF2 (v. más adelante). El 50-60% de los meningiomas esporádicos tienen mutaciones del gen *NF2;* se cree que la mayor parte de estas mutaciones condicionan la falta de una proteína merlina funcional. En los meningiomas que no albergan mutaciones de *NF2*, las mutaciones más frecuentes afectan al factor 7 asociado al receptor de TNF (TRAF7), e identifican un subgrupo molecular definido de meningiomas que suelen tener un menor grado histológico y una mayor estabilidad cromosómica. Por el contrario, los meningiomas de alto grado se suelen asociar a mutaciones de *NF2*, pérdida del cromosoma 22 y evidencia de inestabilidad cromosómica (p. ej., presencia de aberraciones cromosómicas adicionales).

MORFOLOGÍA

Los **meningiomas** suelen ser masas redondeadas con una base en la dura bien definida, que comprimen el cerebro, pero se separan con facilidad de este (fig. 28-53*A*). Pueden extenderse al hueso suprayacente. La superficie de la masa suele estar encapsulada por un tejido fibroso delgado y puede adoptar un aspecto polipoideo o abollonado. También pueden crecer **en forma de placa,** de forma que el tumor se extiende a modo de lámina sobre la superficie de la dura. Esta lesión se suele asociar a cambios reactivos hiperostóticos en el hueso adyacente. Las lesiones pueden ser firmes y fibrosas o finamente

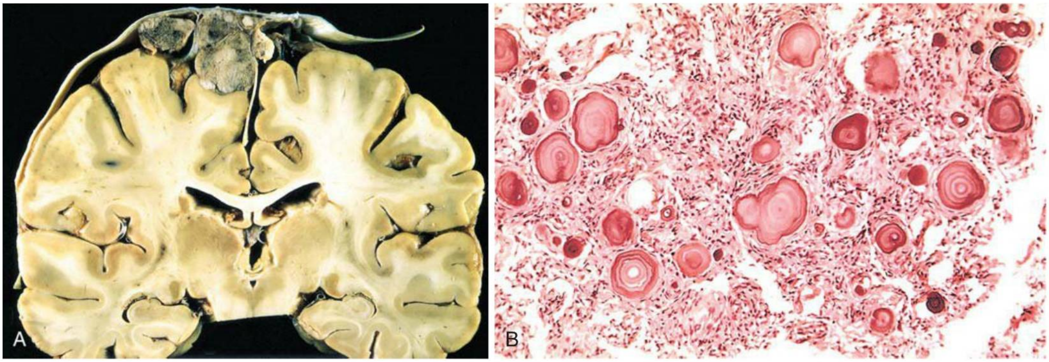


Figura 28-53 **A.** Meningioma multilobular parasagital unido a la dura con compresión del cerebro subyacente. **B.** Meningioma con crecimiento celular con patrón en espiral y cuerpos de psamoma.

granulares, o pueden contener numerosos cuerpos de psamoma calcificados. No existen necrosis ni hemorragia extensa evidentes a nivel macroscópico.

La mayor parte de los meningiomas tienen un riesgo de recidiva o crecimiento agresivo relativamente bajo y se consideran que son de grado I/IV de la OMS. Se observan diversos patrones histológicos sin importancia pronóstica. Entre los patrones histológicos, se definen el patrón **sincitial** («meningotelial»), que recibe su nombre de los cúmulos en espiral de células sin membranas celulares visibles que se asientan en grupos densos; el **fibroblástico,** con células alargadas y depósitos abundantes de colágeno entre ellas; el **transicional,** que comparte las características de los tipos sincitial y fibroblástico; el **psamomatoso,** con numerosos cuerpos de psamoma, que aparentemente se forman por la calcificación de los nidos sincitiales de células meningoteliales (fig. 28-53*B*); el **secretor,** con gotículas eosinófilas PAS positivas intracitoplásmicas y luces intracelulares en el estudio con microscopio electrónico; y el **microquístico,** con un aspecto esponjoso laxo. Parece que solo el subtipo secretor se asocia a un genotipo específico; en las publicaciones iniciales, todos ellos tenían mutaciones de los genes *TRAF7* y *KLF4.* Es frecuente encontrar degeneración xantomatosa, metaplasia (a menudo ósea) y un pleomorfismo nuclear moderado en los meningiomas. En estas lesiones se ha demostrado que el índice proliferativo es un predictor del comportamiento biológico.

Los **meningiomas atípicos** (grado II/IV de la OMS) son tumores con un crecimiento local más agresivo y una tasa de recidivas más alta, y pueden requerir otros tratamientos, además de la cirugía. Se distinguen de los meningiomas de menor grado por la existencia de cuatro o más mitosis por 10 campos de gran aumento y la existencia de al menos tres rasgos atípicos (aumento de la celularidad, células pequeñas con aumento de la relación núcleo:citoplasma, nucléolos prominentes, crecimiento sin un patrón concreto o necrosis). Algunos patrones histológicos (**células claras** y **cordoide**) son considerados también de grado II/IV por su comportamiento más agresivo.

Los **meningiomas anaplásicos (malignos)** (grado III/IV de la OMS) son tumores muy agresivos que se pueden parecer a un sarcoma de alto grado, aunque normalmente hay signos histológicos que demuestran su origen en las células meningoteliales. Muestran numerosas mitosis (> 20 mitosis por 10 campos de gran aumento). El meningioma **papilar** (con células pleomorfas dispuestas alrededor de ejes fibrovasculares) y el meningioma **rabdoide** (láminas de células tumorales con citoplasma hialino eosinófilo que contiene filamentos intermedios) muestran una importante tendencia a la recaída, por lo que se consideran tumores de grado III/IV de la OMS.

Aunque la mayoría de los meningiomas se pueden separar con facilidad del cerebro subyacente, algunos infiltran el cerebro, en un frente amplio, compresivo o como células sueltas. La presencia de invasión del cerebro se asocia al aumento del riesgo de recidiva, pero no modifica el grado histológico de la lesión. Los meningiomas suelen expresar antígeno epitelial de membrana, a diferencia de otros tumores originados en esta región. La queratina solo la expresan las lesiones de patrón secretor, y estos tumores también expresan antígeno carcinoembrionario.

Características clínicas. Los meningiomas generalmente crecen de forma lenta. Los pacientes suelen consultar por síntomas difusos no localizados o por signos focales debidos a la compresión del cerebro adyacente. Las zonas que se suelen afectar son la superficie parasagital de la convexidad cerebral, la duramadre en la convexidad lateral, el ala del esfenoides, el surco olfatorio, la silla turca y el agujero raquídeo. Son infrecuentes en los niños y suelen mostrar un moderado predominio en las mujeres (3:2), aunque la relación alcanza 10:1 para los meningiomas medulares, que con frecuencia son psamomatosos. Las lesiones suelen ser solitarias, pero cuando aparecen meningiomas múltiples, especialmente asociados a neuromas del acústico o a tumores de la glía, se debe considerar el diagnóstico de neurofibromatosis de tipo 2. Los estudios genéticos indican que las lesiones múltiples representan con mucha mayor frecuencia una diseminación de un solo tumor que tumores diferentes a nivel clonal. Los meningiomas expresan con frecuencia receptores de progesterona y crecen con más rapidez durante el embarazo.

Tumores metastásicos

Las lesiones metastásicas, en su mayoría carcinomas, son responsables de la cuarta parte o la mitad de los tumores intracraneales. Las localizaciones primarias más frecuentes son el pulmón, la mama, la piel (melanoma), el riñón y el aparato digestivo, que juntos suponen el 80% de los casos. Algunos tumores poco frecuentes (p. ej., coriocarcinoma) tienen una alta probabilidad de producir metástasis cerebrales, mientras que otros tumores frecuentes (p. ej., adenocarcinoma de próstata) casi nunca lo hacen. Las metástasis afectan con frecuencia a las meninges. Los tumores metastásicos se inician clínicamente como masas y, en ocasiones, son la primera manifesta-

ción del cáncer. En general, el tratamiento localizado de las metástasis cerebrales solitarias mejora en parte la calidad de vida del paciente. Las metástasis en el espacio epidural o subdural pueden producir una compresión medular, que debe ser tratada de urgencia.

MORFOLOGÍA

Las metástasis intraparenquimatosas forman masas bien delimitadas, que a menudo se localizan en la unión gris-blanca y se rodean, en general, de edema. El límite entre el tumor y el parénquima cerebral se observa bien delimitado al microscopio; el melanoma no siempre cumple esta norma, y las células individuales pueden infiltrar el cerebro. Los nódulos de tumor, a menudo con áreas de necrosis central, se rodean por gliosis reactiva. La carcinomatosis meníngea, en la que existen nódulos de tumor diseminados por la superficie del cerebro, la médula espinal y las raíces nerviosas intradurales, se asocia, sobre todo, a los carcinomas de pulmón y mama.

Síndromes paraneoplásicos

Además de efectos directos y localizados producidos por las metástasis, los pacientes con distintos tumores desarrollan *síndromes paraneoplásicos,* que pueden afectar a los sistemas nerviosos periférico y central, precediendo incluso, en ocasiones, al reconocimiento clínico de la neoplasia maligna. Se han descrito diversos síndromes paraneoplásicos a nivel clínico. Parece que uno de los mecanismos subyacentes es la aparición de una respuesta inmune frente a antígenos del tumor, que reacciona de forma cruzada con antígenos en los sistemas nerviosos central o periférico. Algunos tumores malignos se asocian típicamente a un síndrome clínico concreto. En algunos de estos síndromes clínicos se están definiendo actualmente los anticuerpos circulantes y los antígenos diana. A continuación se describen ejemplos representativos:

- *Degeneración cerebelosa subaguda,* que se asocia a la destrucción de las células de Purkinje, gliosis e infiltrado inflamatorio crónico ligero. Un grupo de estos pacientes tiene un anticuerpo PCA-1 circulante (anti-Yo) que reconoce a las células de Purkinje del cerebelo; este anticuerpo se describe, principalmente, en las mujeres con carcinomas de ovario, útero o mama.
- *Encefalitis límbica,* caracterizada por una demencia subaguda, y en la que se reconocen manguitos inflamatorios perivasculares, nódulos de microglía, cierta pérdida neuronal y gliosis, todos ellos centrados en la zona anterior y medial del lóbulo temporal. El aspecto microscópico recuerda a un proceso infeccioso. Se puede encontrar un proceso comparable que afecta al tronco del encéfalo, de forma aislada o asociada a la afectación del sistema límbico. Algunos de estos pacientes tienen un anticuerpo ANNA-1 circulante (anti-Hu), que reconoce los núcleos neuronales del sistema nervioso central y periférico; los ANNA-1 se asocian con más frecuencia al carcinoma microcítico pulmonar. Otro grupo de estos pacientes tiene un anticuerpo circulante que reconoce el receptor NMDA y muestra una reactividad cruzada con las neuronas del hipocampo. Descritos originalmente en mujeres con teratomas de ovario, este mismo síndrome clínico se reconoce ahora en un pequeño porcentaje de los pacientes con encefalitis esporádica. Un tercer grupo de pacientes tiene un anticuerpo complejo VGKC circulante, que reconoce el canal de potasio regulado por voltaje; la presencia de este anticuerpo puede asociarse también a una neuropatía periférica. Es importante destacar que, en muchos casos de encefalitis límbica, este síndrome aparece antes de que se sospeche ningún proceso maligno y, por eso, su presencia obliga a descartar tumores en otras localizaciones del organismo.
- *Trastornos del movimiento ocular,* principalmente opsoclonía, que se suele asociar a evidencias de disfunción cerebelosa y del tronco del encéfalo. En los niños, se suelen encontrar en los neuroblastomas y a menudo acompañados de mioclonías.

También se puede afectar el sistema nervioso periférico:

- *Neuropatía sensitiva subaguda,* que puede asociarse a encefalitis límbica o aparecer aisladamente. Se caracteriza por la pérdida de neuronas sensitivas de los ganglios de la raíz dorsal, además de inflamación linfocítica.
- *Síndrome miasténico de Eaton-Lambert,* causado por anticuerpos frente al canal de calcio regulado por voltaje en los elementos presinápticos de la unión neuromuscular. Este cuadro puede aparecer sin asociación a ningún tumor maligno.

En algunos síndromes paraneoplásicos existe evidencia de que la inmunoterapia (eliminación de los anticuerpos circulantes e inmunodepresión) y la extirpación del tumor mejoran la clínica. En general, estos síndromes clínicos con anticuerpos que reaccionan frente a la membrana plasmática (p. ej., VGKC y NMDAR) responden a la inmunoterapia mejor que los que lo hacen frente a antígenos intracelulares (p. ej., ANNA-1 y PCA-1).

Síndromes tumorales familiares

Distintas enfermedades hereditarias se asocian a la aparición de tumores (v. capítulo 7). En algunas de ellas, los tumores del sistema nervioso son un elemento importante de la enfermedad y se comentan a continuación. Otros síndromes incluyen tumores del SNC como parte del espectro, pero la mayor carga de la enfermedad se localiza en otros lugares.

- *Síndrome de Cowden:* gangliocitoma displásico del cerebelo (enfermedad de Lhermitte-Duclos), causado por mutaciones en *PTEN,* con la consiguiente actividad de la vía de transmisión de señales PI3K/AKT (v. capítulo 7).
- *Síndrome de Li-Fraumeni:* meduloblastomas causados por mutaciones de *TP53* (v. capítulo 7).
- *Síndrome de Turcot:* meduloblastoma o glioblastoma causados por mutaciones en *APC* o en los genes de reparación de errores (como en el cáncer de colon familiar; v. capítulo 17).
- *Síndrome de Gorlin:* meduloblastoma causado por mutaciones en el gen *PTCH,* con la consiguiente regulación al alza de la vía de transmisión de señales Hedgehog (v. capítulo 25).

Complejo de la esclerosis tuberosa

La esclerosis tuberosa es un síndrome autosómico dominante, cuya frecuencia aproximada es de 1 por 6.000 partos. Se caracteriza por el desarrollo de hamartomas y neoplasias benignas que afectan al cerebro y a otros tejidos. Las manifestaciones clínicas más frecuentes incluyen convulsiones, autismo y retraso mental. Los hamartomas del SNC adoptan la forma de tubérculos corticales y nódulos subependimarios; los astrocitomas subependimarios de células gigantes son neoplasias de bajo grado, que parecen desarrollarse a partir de nódulos hamartomatosos situados en el mismo lugar. Los tubérculos corticales provocan convulsiones con frecuencia y la extirpación quirúrgica puede resultar beneficiosa cuando fracasa el tratamiento con fármacos antiepilépticos. Las lesiones

extracerebrales consisten en angiomiolipomas renales, hamartomas de la glía en la retina, linfangiomiomatosis pulmonar y rabdomiomas cardíacos, que aparecen durante la infancia o la adolescencia. Los quistes pueden encontrarse en varias localizaciones, incluidos el hígado, los riñones y el páncreas. Las lesiones cutáneas consisten en angiofibromas, engrosamientos correosos en parches localizados (parches en piel de lija), áreas hipopigmentadas (parches en hoja de fresno) y fibromas subungueales.

Uno de los *loci* de la esclerosis tuberosa *(TSC1)* se localiza en el cromosoma 9q34 y codifica una proteína llamada hamartina; el *locus* mutado con más frecuencia en la esclerosis tuberosa *(TSC2)* se encuentra en 16p13.3 y codifica la tuberina. Estas dos proteínas forman un complejo que inhibe la cinasa mTOR, que es un regulador clave de la síntesis de proteínas y otros aspectos del anabolismo celular. Es interesante que mTOR controla el tamaño celular, y los tumores asociados a la esclerosis tuberosa se caracterizan por tener un gran volumen de citoplasma, sobre todo en el caso de los astrocitomas de células gigantes del SNC y los rabdomiomas cardíacos. Los tubérculos corticales y subependimarios se asocian a una copia intacta del alelo de tipo salvaje, mientras que en los astrocitomas de células gigantes subependimarios se observa una pérdida bialélica. El tratamiento es sintomático e incluye fármacos antiepilépticos para controlar las convulsiones. El tratamiento de los pacientes con inhibidores de mTOR ha conseguido mejorías clínicas.

MORFOLOGÍA

Los hamartomas corticales de la esclerosis tuberosa son más firmes que la corteza normal y se han comparado por el contraste con la corteza adyacente más blanda con las patatas, de allí su denominación de «tubérculos». Están formados por neuronas desorganizadas, que carecen de la estructura laminar normal de la neocorteza. Además, algunas células grandes pueden mostrar un aspecto intermedio entre las células gliales y neuronales (núcleos vesiculares grandes con nucléolos, que recuerdan a las neuronas, y abundante citoplasma eosinófilo, como los astrocitos gemistocíticos) y a menudo expresan filamentos intermedios de origen neuronal (neurofilamentos) y glial (GFAP). En concordancia con la conservación del alelo de tipo salvaje, estas células se suelen teñir con hamartina y tuberina al mismo tiempo. Hay rasgos hamartomatosos parecidos en los nódulos subependimarios, en los que las células grandes parecidas a astrocitos se acumulan por debajo de la superficie del ventrículo. Estas masas múltiples a modo de gotas y que protruyen hacia el sistema ventricular dieron lugar al concepto *cera de vela.* En las áreas subependimarias se encuentra un tumor único de la esclerosis tuberosa, el astrocitoma de células gigantes subependimario, caracterizado por tener grandes cantidades de citoplasma eosinófilo.

Enfermedad de von Hippel-Lindau

En este trastorno autosómico dominante, los pacientes desarrollan hemangioblastomas del SNC y quistes que afectan al páncreas, hígado y riñones, y tienen una mayor propensión a desarrollar carcinomas de células renales y feocromocitomas. Las localizaciones más frecuentes de los hemangioblastomas son el cerebelo y la retina, aunque también pueden originarse en otras localizaciones del SNC. La frecuencia de la enfermedad es de 1 por 30.000-40.000 personas.

El gen asociado a la enfermedad de von Hippel-Lindau *(VHL),* un gen supresor tumoral, se localiza en el cromosoma 3p25.3 y codifica una proteína (VHL) que, entre otras funciones, forma parte de un complejo ubicuitina-ligasa, que regula a la baja el factor 1 inducible por la hipoxia (HIF), un factor de transcripción implicado en la regulación de la expresión del factor de crecimiento endotelial vascular, la eritropoyetina y otros factores de crecimiento. La desregulación de la eritropoyetina es responsable de la policitemia observada en relación con los hemangioblastomas en aproximadamente el 10% de los casos. HIF también regula la expresión de genes implicados en el control del metabolismo celular y el crecimiento celular, actividades que, posiblemente, contribuyan a la formación de tumores. Sin embargo, no se sabe todavía por qué un tipo de célula concreta resulta especialmente susceptible a la transformación por la hiperactividad de HIF.

MORFOLOGÍA

Los hemangioblastomas son neoplasias muy vasculares que aparecen como un nódulo mural asociado a un gran quiste relleno de líquido. La lesión está constituida por porcentajes variables de vasos de tamaño capilar, o algo más grandes, de pared delgada con células estromales interpuestas, de histogenia desconocida, caracterizadas por un citoplasma vacuolado y ligeramente PAS positivo rico en lípidos. Las células estromales son de origen incierto, pero las técnicas de inmunohistoquímica han revelado que expresan inhibina. Estas son las células que muestran el «segundo golpe» en el alelo de *VHL* previamente normal y, por eso, se consideran el elemento neoplásico del hemangioblastoma.

El tratamiento se dirige a las neoplasias sintomáticas, con resección quirúrgica de los hemangioblastomas cerebelosos y ablación con láser de los tumores de la retina.

Neurofibromatosis

Dos síndromes de tumores familiares autosómicos dominantes, NF1 y NF2, se caracterizan por tumores del SNP y el SNC. La NF1 es la más frecuente, con una frecuencia de 1 por cada 3.000 habitantes, y se caracteriza por neurofibromas de los nervios periféricos, gliomas del nervio óptico, nódulos pigmentados en el iris *(nódulos de Lisch)* y máculas cutáneas hiperpigmentadas *(manchas café con leche).* La NF2 se suele caracterizar por schwannomas bilaterales de los nervios vestibulococleares (par craneal VIII) y meningiomas múltiples. Estos pacientes también pueden desarrollar gliomas, que típicamente son ependimomas de la médula espinal. Este trastorno es mucho menos frecuente que la NF1 y su frecuencia es de 1 por 40.000-50.000 personas. Estos dos tipos de neurofibromatosis se comentan en detalle en el capítulo 27.

CONCEPTOS CLAVE

Tumores

- Los tumores del SNC pueden surgir de las células de las cubiertas (meningiomas), del cerebro (gliomas, tumores neuronales, tumores del plexo coroideo) o de otras poblaciones de células del SNC (linfoma primario del SNC, tumores de células germinales), o pueden originarse en otros lugares del cuerpo (metástasis).
- Incluso los tumores de bajo grado o benignos pueden tener una evolución clínica adversa, dependiendo de su localización en el cerebro.
- Hay distintos tipos de tumores que afectan a regiones específicas del cerebro (p. ej., el cerebelo en el meduloblastoma, una localización intraventricular para el neurocitoma central) y a poblaciones de edades concretas (meduloblastoma y astrocitomas pilocíticos en los grupos de edad pediátrica, y glioblastoma y linfoma en pacientes mayores).

- Los tumores de la glía se clasifican, en términos generales, como astrocitomas, oligodendrogliomas y ependimomas. A mayor malignidad, el tumor se asocia a mayor anaplasia citológica, aumento de la densidad celular, necrosis y actividad mitótica. Existen asociaciones claras entre las combinaciones de alteraciones genéticas en los tumores y el aspecto morfológico; algunas de ellas tienen connotación pronóstica.
- La diseminación metastásica de los tumores cerebrales hacia otras regiones del cuerpo es poco frecuente, pero el cerebro no está protegido de igual forma frente a la diseminación de los tumores a distancia. Los carcinomas son el tipo dominante de tumores sistémicos que metastatizan hacia el sistema nervioso.

LECTURAS RECOMENDADAS

General

En general, muchas áreas de la neuropatología y de las enfermedades neurológicas están bien cubiertas en los siguientes textos estándar:

Burger PC, Scheithauer BW: *Tumors of the Central Nervous System. AFIP Atlas of Tumor Pathology: Series 4*. Washington, DC, 2007, American Registry of Pathology.

Ellison D, Love S, Chimelli LMC, et al: *Neuropathology: A Reference Text of CNS Pathology*, ed 3, London, 2013, Elsevier Mosby.

Louis DN, Frosch MP, Mena H, et al, editors: *Non-Neoplastic Diseases of the Central Nervous System. AFIP Atlas of Nontumor Pathology: Series 1*. Washington, DC, 2009, American Registry of Pathology.

Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, et al, editors: *WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System (IARC)*, ed 4, Geneva, 2007, World Health Organization.

Love S, Louis DN, Ellison DW, editors: *Greenfield's Neuropathology*, ed 8, Oxford, 2008, Oxford University Press.

Malformaciones y trastornos del desarrollo

Dyment DA, Sawyer SL, Chardon JW, et al: Recent advances in the genetic etiology of brain malformations. *Curr Neurol Neurosci Rep* 13(8):364, 2013.

Sattar S, Gleeson JG: The ciliopathies in neuronal development: a clinical approach to investigation of Joubert syndrome and Joubert syndrome-related disorders. *Dev Med Child Neurol* 53(9):793–8, 2011.

Wallingford JB, Niswander LA, Shaw GM, et al: The continuing challenge of understanding, preventing, and treating neural tube defects. *Science* 339(6123):1222002, 2013.

Lesiones cerebrales perinatales

Volpe JJ, Kinney HC, Jensen FE, et al: The developing oligodendrocyte: key cellular target in brain injury in the premature infant. *Int J Dev Neurosci* 29(4):423–40, 2011.

Traumatismos

McKee AC, Stein TD, Nowinski CJ, et al: The spectrum of disease in chronic traumatic encephalopathy. *Brain* 136(Pt 1):43–64, 2013.

Enfermedad cerebrovascular

Rincon F, Wright CB: Vascular cognitive impairment. *Curr Opin Neurol* 26(1):29–36, 2013.

Sacco RL, Rundek T: Cerebrovascular disease. *Curr Opin Neurol* 25(1):1–4, 2012.

Infecciones

Bartt R: Acute bacterial and viral meningitis. *Continuum* 18:1255–70, 2012.

Berger JR, Aksamit AJ, Clifford DB, et al: PML diagnostic criteria: consensus statement from the AAN neuroinfectious disease section. *Neurol* 80:1430–8, 2013.

Rust RS: Human arboviral encephalitis. *Semin Pediatr Neurol* 19:130–51, 2012.

Sabah M, Mulcahy J, Zeman A: Herpes simplex encephalitis. *BMJ* 344:e3166, 2012.

Shikani HJ, Freeman BD, Lisanti MP, et al: Cerebral malaria: we have come a long way. *Am J Pathol* 181:1484–92, 2012.

Enfermedad por priones

Collinge J, Clarke AR: A general model of prion strains and their pathogenicity. *Science* 318(5852):930–6, 2007.

Gambetti P, Cali I, Notari S, et al: Molecular biology and pathology of prion strains in sporadic human prion diseases. *Acta Neuropathol* 121(1):79–90, 2011.

Puoti G, Bizzi A, Forloni G, et al: Sporadic human prion diseases: molecular insights and diagnosis. *Lancet Neurol* 11(7):618–28, 2012.

Wadsworth JD, Collinge J: Molecular pathology of human prion disease. *Acta Neuropathol* 121(1):69–77, 2011.

Enfermedades desmielinizantes

Goris A, Pauwels I, Dubois B: Progress in multiple sclerosis genetics. *Curr Genomics* 13(8):646–63, 2012.

Koch MW, Metz LM, Kovalchuk O: Epigenetic changes in patients with multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol* 9(1):35–43, 2013.

Mitsdoerffer M, Kuchroo V, Korn T: Immunology of neuromyelitis optica: a T cell-B cell collaboration. *Ann N Y Acad Sci* 1283:57–66, 2013.

Enfermedades neurodegenerativas

Brown RH Jr, Robberecht W: Amyotrophic lateral sclerosis: pathogenesis. *Semin Neurol* 21(2):131–9, 2001.

Ha AD, Fung VS: Huntington's disease. *Curr Opin Neurol* 25(4):491–8, 2012.

Halliday G, Bigio EH, Cairns NJ, et al: Mechanisms of disease in frontotemporal lobar degeneration: gain of function versus loss of function effects. *Acta Neuropathol* 124(3):373–82, 2012.

Jellinger KA, Lantos PL: Papp-Lantos inclusions and the pathogenesis of multiple system atrophy: an update. *Acta Neuropathol* 119(6): 657–67, 2010.

Ling SC, Polymenidou M, Cleveland DW: Converging mechanisms in ALS and FTD: disrupted RNA and protein homeostasis. *Neuron* 79 (3):416–38, 2013.

Mackenzie IR, Neumann M, Bigio EH, et al: Nomenclature for neuropathologic subtypes of frontotemporal lobar degeneration: consensus recommendations. *Acta Neuropathol* 117(1):15–18, 2009.

Mackenzie IR, Neumann M, Bigio EH, et al: Nomenclature and nosology for neuropathologic subtypes of frontotemporal lobar degeneration: an update. *Acta Neuropathol* 119(1):1–4, 2010.

Montine TJ, Phelps CH, Beach TG, et al; National Institute on Aging; Alzheimer's Association: National Institute on Aging-Alzheimer's Association guidelines for the neuropathologic assessment of Alzheimer's disease: a practical approach. *Acta Neuropathol* 123(1): 1–11, 2012.

Seidel K, Siswanto S, Brunt ER, et al: Brain pathology of spinocerebellar ataxias. *Acta Neuropathol* 124(1):1–21, 2012.

Enfermedades metabólicas genéticas

Baertling F, Rodenburg RJ, Schaper J, et al: A guide to diagnosis and treatment of Leigh syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013.

Vafai SB, Mootha VK: Mitochondrial disorders as windows into an ancient organelle. *Nature* 491(7424):374–83, 2012.

Tumores

Clark VE, Erson-Omay EZ, Serin A, et al: Genomic analysis of non-NF2 meningiomas reveals mutations in TRAF7, KLF4, AKT1, and SMO. *Science* 339(6123):1077–80, 2013.

McKeon A, Pittock SJ: Paraneoplastic encephalomyelopathies: pathology and mechanisms. *Acta Neuropathol* 122:381–400, 2011.

Northcott PA, Korshunov A, Pfister SM, et al: The clinical implications of medulloblastoma subgroups. *Nat Rev Neurol* 8:340–51, 2012.

Verhaak RGW, Hoadley KA, Purdom E, et al: Integrated genomic analysis identifies clinically relevant subtypes of glioblastoma characterized by abnormalities in PDGFRA, IDH1, EGFR, and NF1. *Cancer Cell* 17:98–110, 2010.

Yan H, Parsons W, Jin G, McLendon R, et al: IDH1 and IDH2 mutations in gliomas. *New Eng J Med* 360:765–73, 2009.

Véase *TARGETED THERAPY* (TRATAMIENTO DIRIGIDO), disponible *online* en **www.studentconsult.com**

CAPÍTULO

29 Ojo

Robert Folberg

ÍNDICE DEL CAPÍTULO

Aunque este capítulo esté al final del libro, no es el menos importante. La visión es esencial para tener una buena calidad de vida. Antes de que el público se concienciara del síndrome de la inmunodeficiencia adquirida (sida) y la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad más temida por los estadounidenses era el cáncer, y en segundo lugar la ceguera.

En general, no prestamos tanta atención a los trastornos que producen pérdida de visión como a muchas de las enfermedades descritas en este libro. Por ejemplo, la degeneración macular asociada a la edad (DMAE) es la causa más frecuente de pérdida visual irreversible en EE. UU. La mayoría de las personas con DMAE no sufren una pérdida total de visión. La histopatología es poco llamativa: se forman pequeñas cicatrices en la mácula. Pero parémonos a pensar en el posible efecto de estas diminutas cicatrices en un maestro jubilado con DMAE. La parte central de su campo visual se ha perdido. Dejará de distinguir los rasgos de su esposa o sus nietos. No podrá leer un libro o el periódico. De ser totalmente autónomo, pasará a tener que dejar de conducir y necesitará un chófer para desplazarse. En resumen, esta persona se ve privada de las pequeñas alegrías que la mayoría damos por supuestas.

Para estudiar el ojo, hay que conocer todo lo que lo ha precedido. Por ejemplo, la anatomía patológica de los párpados se basa en el conocimiento de la dermatopatología (v. capítulo 25), y la de la retina y el nervio óptico es una prolongación de lo aprendido en el capítulo 28 sobre el cerebro y el sistema nervioso central. Sin embargo, el estudio de la anatomía patológica ocular no consiste solo en repetir lo que hemos expuesto hasta ahora. El ojo representa el único sitio en el que el médico puede visualizar directamente diversos trastornos fisiopatológicos de la microcirculación, desde la arterioesclerosis hasta la angiogenia, en el contexto clínico. Aunque existen enfermedades específicas del ojo (p. ej., catarata y glaucoma), muchos trastornos oculares muestran similitudes con procesos patológicos de otras zonas del cuerpo, aunque modificadas por las peculiaridades anatómicas y funcionales del ojo (fig. 29-1).

Además, el ojo tiene mucho que enseñarnos sobre mecanismos patológicos importantes de enfermedades que van más allá del sistema visual. Por ejemplo, aunque el gen

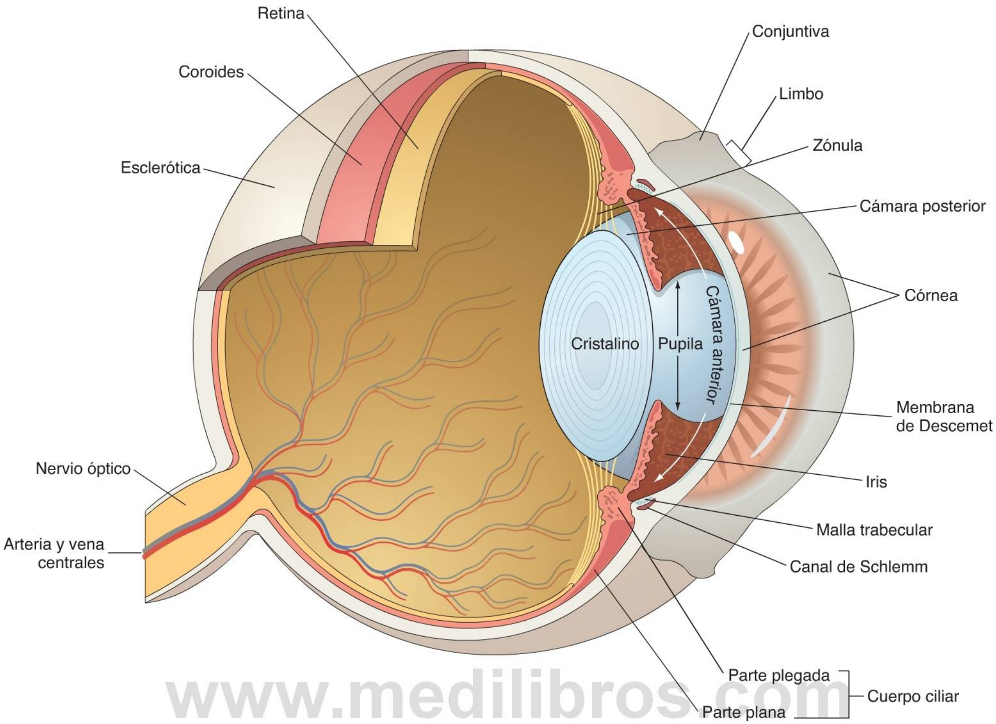


Figura 29-1 Anatomía del ojo.

supresor de tumores *RB* fue descrito en el retinoblastoma, un tumor ocular poco frecuente de bebés y niños pequeños, el descubrimiento de dicho gen abrió una importante vía para investigar cómo se regula la replicación celular.

En los últimos años, la identificación de la patogenia molecular de la enfermedad se ha traducido rápidamente en una serie de aplicaciones terapéuticas oculares. Numerosos trastornos inductores de ceguera, como neovascularización corneal, retinopatía diabética y ciertas formas de neovascularización relacionadas con la edad, son consecuencia de una angiogenia patológica. El tratamiento satisfactorio de estas alteraciones con antagonistas del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) ha impedido que perdieran la visión pacientes que, hace pocos años, hubieran quedado ciegos.

Este capítulo se organiza en función de la anatomía ocular. El estudio de cada zona del ojo comienza con un repaso anatómico y funcional que permite conocer mejor las enfermedades oculares.

Órbita

Anatomía funcional y proptosis

La órbita es un compartimento cerrado medial, lateral y posteriormente, por lo que las enfermedades que aumentan el contenido orbitario desplazan el ojo hacia delante, alteración que se conoce como *proptosis*. Aparte de los evidentes problemas estéticos, puede que el ojo proptósico no quede cubierto completamente por los párpados y que la película lagrimal no se distribuya uniformemente sobre la córnea. La exposición crónica de la córnea al aire resulta lesiva, produce dolor y predispone a la ulceración e infección de la córnea. La proptosis puede ser axial (directamente hacia delante) o posicional. Por ejemplo, el agrandamiento de la glándula lagrimal por inflamación (como en la *sarcoidosis*) o neoplasias (p. ej., *linfoma, adenoma pleomorfo* o *carcinoma adenoideo quístico*) da lugar a proptosis, que desplaza el ojo hacia abajo y medialmente, ya que la glándula lagrimal se sitúa en la parte temporal superior de la órbita.

Los tumores situados dentro del cono formado por los músculos rectos horizontales causan proptosis axial: el ojo protruye en línea recta hacia delante. Los dos tumores primarios más comunes del nervio óptico (que es un fascículo del sistema nervioso central), el *glioma* y el *meningioma*, producen proptosis axial, porque el nervio óptico se sitúa dentro del cono muscular. El contenido de la órbita puede sufrir los mismos procesos patológicos que otros tejidos. A continuación se comentan brevemente las enfermedades inflamatorias y neoplasias más importantes de la órbita.

Oftalmopatía tiroidea (enfermedad de Graves)

En el capítulo de endocrinopatías (v. capítulo 24) se señaló que la proptosis axial es una manifestación clínica importante de la enfermedad de Graves debida a la acumulación de proteínas de la matriz extracelular y a un grado variable de fibrosis en los músculos rectos (fig. 29-2). La aparición de

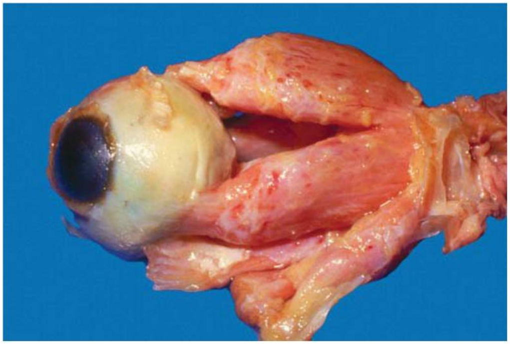


Figura 29-2 Los músculos extraoculares están muy distendidos en esta disección cadavérica de los tejidos de un paciente con oftalmopatía tiroidea (de Graves). Obsérvese que los tendones musculares están respetados. (Por cortesía del Dr. Ralph C. Eagle Jr., Wills Eye Hospital, Philadelphia, Pa.)

oftalmopatía tiroidea puede ser independiente del estado funcional del tiroides.

Otros trastornos inflamatorios orbitarios

El suelo de la órbita es el techo del seno maxilar, y la pared orbitaria medial –la lámina papirácea– separa la órbita de los senos etmoidales. Como resultado, una infección sinusal incontrolada puede extenderse a la órbita en forma de infección bacteriana aguda o como parte de una infección fúngica. Esto ocurre más frecuentemente en pacientes inmunodeprimidos, con cetoacidosis diabética o, raramente, en personas sin causas predisponentes. Ciertas enfermedades sistémicas, como la *granulomatosis de Wegener* (v. capítulo 11), pueden comenzar en la órbita y permanecer limitadas a ella durante períodos largos o bien afectar secundariamente a la órbita por extensión desde los senos.

La *inflamación idiopática de la órbita,* también llamada seudotumor inflamatorio orbitario (fig. 29-3), es otra enfermedad inflamatoria típica de la órbita. Puede ser unilateral o bilateral, y afecta a todos los tejidos orbitarios o bien se limita a la glándula lagrimal *(dacrioadenitis esclerosante),* los músculos extraoculares *(miositis orbitaria)* o la cápsula de Tenon, fascia que envuelve el ojo *(escleritis posterior).* La enfermedad relacionada con IgG4 (v. capítulo 6) debe descartarse antes de determinar que una inflamación orbitaria es idiopática.

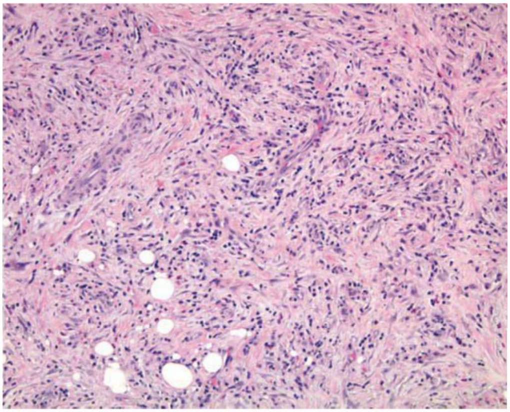


Figura 29-3 En la inflamación orbitaria idiopática (seudotumor inflamatorio de la órbita), la grasa orbitaria es sustituida por fibrosis. Obsérvese la inflamación crónica, acompañada, en este caso, de eosinófilos.

MORFOLOGÍA

La inflamación idiopática de la órbita se caracteriza histológicamente por inflamación crónica y grados variables de fibrosis. El infiltrado inflamatorio típicamente está formado por linfocitos y células plasmáticas con algún eosinófilo. Si existen centros germinales, debe pensarse en una hiperplasia linfoide reactiva. Puede haber vasculitis, que apunta a una enfermedad sistémica subyacente. La presencia de necrosis y colágeno en degeneración junto con vasculitis debe hacer sospechar una granulomatosis de Wegener. La inflamación idiopática de la órbita está confinada típicamente a la órbita, aunque puede aparecer de forma concomitante una inflamación esclerosante del retroperitoneo, el mediastino y el tiroides, especialmente como manifestación de enfermedad relacionada con IgG4.

Neoplasias

Las neoplasias primarias más frecuentes de la órbita son de origen vascular: el hemangioma capilar de la lactancia y primera infancia y el linfangioma (ambos tumores no encapsulados), junto con el hemangioma cavernoso encapsulado típico de adultos. Estos tumores se describen en otros capítulos. Solo algunos de los tumores orbitarios son encapsulados (p. ej., adenoma pleomorfo de la glándula lagrimal, quiste dermoide, neurilemoma), por lo que si se identifica encapsulación en los estudios radiológicos, el cirujano puede predecir los hallazgos anatomopatológicos.

El *linfoma no hodgkiniano,* al igual que la inflamación idiopática de la órbita, puede afectar a toda la órbita o limitarse a una parte de ella, como la glándula lagrimal. Los linfomas orbitarios se clasifican según el sistema de clasificación de la OMS (v. capítulo 13).

Las neoplasias malignas primarias de la órbita pueden originarse en cualquiera de sus tejidos y se clasifican según el esquema usado en el tejido original. Por ejemplo, la glándula lagrimal puede considerarse similar a una glándula salival menor, por lo que sus tumores se clasifican igual que los de las glándulas salivales.

Las metástasis a la órbita pueden presentar signos y síntomas distintivos que apunten al tumor primario. Por ejemplo, las metástasis del cáncer de próstata pueden cursar clínicamente como una inflamación idiopática de la órbita, mientras que el neuroblastoma y el tumor de Wilms metastásicos –neoplasias muy vascularizadas– pueden producir una típica equimosis periocular. Las neoplasias de los senos también pueden invadir la órbita.

CONCEPTOS CLAVE

- La proptosis es consecuencia de lesiones o cambios patológicos en el tejido que ocupa el espacio orbitario. La órbita es un compartimento abierto solo en su parte anterior y cerrado por hueso en todas sus demás dimensiones.

- La inflamación en la órbita puede desarrollarse por extensión de una enfermedad local en tejidos adyacentes (p. ej., sinusitis) o como componente de una enfermedad sistémica (p. ej., granulomatosis de Wegener).
- Los tumores orbitarios primarios más frecuentes son los vasculares (p. ej., hemangiomas capilares y cavernosos).

Párpados

Anatomía funcional

El párpado está compuesto externamente por piel y presenta una mucosa (conjuntiva) en la superficie que cubre el ojo (fig. 29-4). Además de recubrir y proteger el ojo, las estructuras del párpado elaboran componentes fundamentales para la película lagrimal. Si el sistema de drenaje de las glándulas sebáceas se obstruye por una inflamación crónica del borde palpebral *(blefaritis)* o, más raramente, por una neoplasia, los lípidos pueden extravasarse hacia el tejido circundante y provocar una reacción granulomatosa que se manifiesta como un lipogranuloma o *calacio* (chalazión).

Neoplasias

La neoplasia maligna más común de los párpados es el carcinoma basocelular. Sorprendentemente, los melanomas primarios de la piel del párpado son extremadamente raros. Con independencia de su histogenia, las neoplasias palpebrales pueden distorsionar los tejidos e impedir que los párpados se cierren del todo. Dado que la exposición crónica daña la córnea, es obligatorio realizar un tratamiento inmediato del carcinoma para poder preservar la visión. El carcinoma de células basales tiene una especial predilección por el párpado inferior y el canto interno.

El *carcinoma sebáceo* puede formar una tumoración localizada que recuerde a un *calacio* o producir un engrosamiento difuso del párpado. Esta neoplasia también puede parecerse a procesos inflamatorios, como la blefaritis o el *penfigoide ocular cicatricial,* si se propaga intraepitelialmente, como la enfermedad de Paget del pezón (v. capítulo 23) o la vulva (v. capítulo 22). El carcinoma sebáceo tiende a extenderse inicialmente a los ganglios parotídeos y submandibulares. Su tasa de mortalidad global puede alcanzar el 22%. La probabilidad de asociación del carcinoma sebáceo del párpado al síndrome de Muir-Torre es menor que la de asociación a neoplasias sebáceas en otras localizaciones.

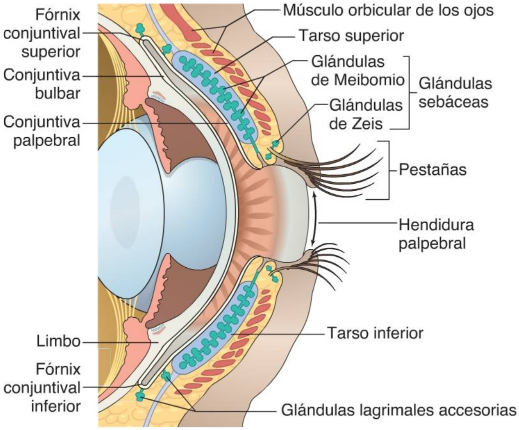


Figura 29-4 Anatomía de la conjuntiva y de los párpados.

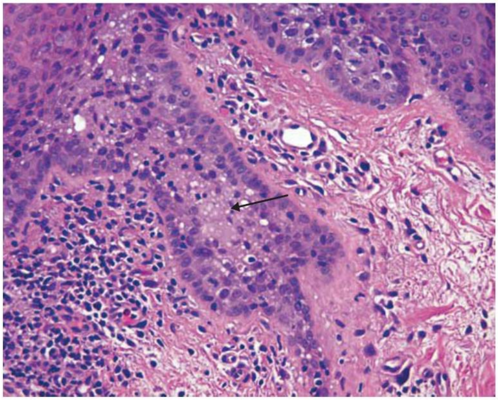


Figura 29-5 Extensión pagetoide de un carcinoma sebáceo. Se presentan células neoplásicas con citoplasma espumoso dentro de la epidermis *(flecha).* Se identificó un carcinoma sebáceo invasivo en otras zonas de la muestra biopsiada.

MORFOLOGÍA

En el carcinoma sebáceo moderadamente o bien diferenciado, existe una vacuolización del citoplasma que ayuda al diagnóstico. No obstante, este cáncer puede parecerse histológicamente a otras neoplasias malignas, como el carcinoma basocelular, por lo que puede ser difícil establecer un diagnóstico correcto. La extensión pagetoide (fig. 29-5) puede confundirse con la queratosis actínica bowenoide del párpado y el carcinoma *in situ* de la conjuntiva. El carcinoma sebáceo puede diseminarse a través del epitelio conjuntival y la epidermis hasta el sistema de drenaje lagrimal y la nasofaringe. También puede extenderse hacia los conductillos de la glándula lagrimal y alcanzar la glándula lagrimal principal.

En los pacientes con sida, el *sarcoma de Kaposi* puede originarse en la conjuntiva o en el párpado. A nivel palpebral, esta lesión puede adquirir un tono púrpura, porque la lesión vascular se localiza en el seno de la dermis, pero en la delgada mucosa conjuntival aparece como una lesión rojo brillante, que clínicamente se puede confundir con una hemorragia subconjuntival.

CONCEPTOS CLAVE

- El carcinoma basocelular es la neoplasia maligna primaria más frecuente en el párpado y, localmente, puede ser muy invasiva.
- El carcinoma sebáceo del párpado, en cambio, puede metastatizar y, por consiguiente, constituye una patología grave, potencialmente mortal.

Conjuntiva

Anatomía funcional

La conjuntiva se divide en varias zonas (v. fig. 29-4) con características histológicas y reacciones patológicas específicas. La conjuntiva que recubre el interior del párpado, la *conjuntiva palpebral,* está firmemente adherida al tarso y puede responder a la inflamación formando diminutos pliegues papilares como los que se ven en la conjuntivitis alérgica o bacteriana. La conjuntiva del *fórnix* es un epitelio cilíndrico seudoestratificado rico en células caliciformes. El fórnix también contiene tejido lagrimal accesorio y los conductillos de la glándula lagrimal principal atraviesan la conjuntiva en el fórnix superior y lateralmente. La población linfoide de la conjuntiva es más abundante en el fórnix; *en la conjuntivitis vírica, los folículos linfoides pueden crecer tanto que se hagan visibles clínicamente* con la lámpara de hendidura. Pueden detectarse *granulomas* asociados a sarcoidosis sistémica en el fórnix conjuntival y el rendimiento de una biopsia conjuntival a ciegas en busca de granulomas en pacientes con sospecha de sarcoidosis puede alcanzar incluso el 50%. El linfoma primario de la conjuntiva (habitualmente un linfoma de células B de zona marginal poco activo) casi siempre crece en el fórnix. La *conjuntiva bulbar* –la conjuntiva que cubre la superficie del ojo– es un epitelio escamoso estratificado no queratinizado. El limbo, intersección entre la esclerótica y la córnea, también determina la transición entre los epitelios conjuntival y corneal (v. fig. 29-1).

La conjuntiva, al igual que los párpados, posee abundantes canales linfáticos. Las neoplasias malignas de los párpados y la conjuntiva tienden a propagarse a los ganglios linfáticos regionales (grupos parotídeo y submandibular).

Cicatrización conjuntival

Muchos casos de conjuntivitis bacteriana o vírica causan enrojecimiento y picor, pero la mayoría sanan sin secuelas. Sin embargo, las infecciones por *Chlamydia trachomatis (tracoma)* pueden producir una cicatrización conjuntival significativa. También se observa cicatrización conjuntival tras la exposición de la superficie ocular a álcalis cáusticos o como secuela del *penfigoide* ocular cicatricial (v. capítulo 25). La reducción del número de células caliciformes debido a cicatrización conjuntival da lugar a una disminución de la mucina superficial, que es esencial para la adherencia del componente acuoso de la lágrima al epitelio corneal. Así, incluso aunque el componente acuoso de la película lagrimal sea adecuado, el paciente afectado sufrirá sequedad ocular. No obstante, lo más frecuente es que el ojo seco se deba a deficiencia del componente acuoso de la película lagrimal generado por las glándulas lagrimales accesorias situadas en el párpado y el fórnix.

La conjuntiva puede cicatrizar de forma yatrógena en respuesta a ciertos fármacos o como consecuencia de la cirugía. En otras partes del cuerpo, la cirugía oncológica requiere la resección de la lesión con un margen de tejido normal para garantizar su erradicación. Sin embargo, la extirpación de una porción extensa de conjuntiva, aunque sea patológica, puede eliminar una gran cantidad de células caliciformes o dañar los conductillos de la glándula lagrimal que la atraviesan. Por eso, la resección de una neoplasia conjuntival o una lesión precancerosa puede dejar al paciente con un ojo seco y doloroso que puede afectar a la visión. Debido a esto, a menudo el cirujano extirpa solo la parte invasiva de las neoplasias conjuntivales y trata los componentes intraepiteliales con técnicas de conservación de tejidos, como la crioterapia o la quimioterapia tópica en forma de colirios.

Pinguécula y terigión

Tanto la pinguécula como el terigión se presentan como elevaciones submucosas de la conjuntiva. Son lesiones de origen actínico que se localizan, por tanto, en las zonas de la conjuntiva expuestas al sol (es decir, en el espacio entre los párpados superior e inferior o hendidura interpalpebral). El terigión se origina habitualmente en la conjuntiva adyacente al limbo. Está formado por el crecimiento submucoso de un *tejido conjuntivo fibrovascular que migra sobre la córnea,* disecando el plano ocupado normalmente por la capa de Bowman. El terigión no cruza el eje pupilar y, además de la posible inducción de un astigmatismo leve, no representa una amenaza para la visión. Aunque la mayoría de los terigiones son totalmente benignos, merece la pena enviar el tejido resecado para examen anatomopatológico, porque, en ocasiones, pueden detectarse precursores de neoplasias de origen actínico –carcinoma epidermoide y melanoma– en estas lesiones.

La pinguécula, que, como el terigión, surge junto al limbo, es una pequeña elevación submucosa amarillenta. Aunque la *pinguécula no invade la córnea como el terigión,* la presencia de una elevación focal de la conjuntiva junto al limbo puede dar lugar a una distribución irregular de la película lagrimal sobre la córnea adyacente; como consecuencia de la deshidratación focal, puede aparecer en el tejido corneal una depresión en forma de cuenco –una *torca*–.

Neoplasias

Tanto las neoplasias epidermoides como las melanocíticas y sus precursores tienden a aparecer en el limbo. El *carcinoma epidermoide* conjuntival puede ir precedido de cambios neoplásicos intraepiteliales análogos a los que se ven en la evolución del carcinoma epidermoide del cuello de útero. En la conjuntiva, el espectro de cambios desde la displasia leve hasta el carcinoma *in situ* se denomina *neoplasia intraepitelial conjuntival.* Los papilomas escamosos y la neoplasia intraepitelial conjuntival pueden asociarse a la presencia de virus del papiloma humano de los tipos 16 y 18. Aunque el carcinoma epidermoide conjuntival tiende a progresar con lentitud, el *carcinoma mucoepidermoide* de la conjuntiva (que refleja la capacidad de las células madre conjuntivales para diferenciarse a epitelio escamoso y células caliciformes) sigue un curso mucho más agresivo.

Los *nevos conjuntivales* se observan con frecuencia, aunque rara vez invaden la córnea o aparecen en el fórnix o sobre la conjuntiva palpebral. Las lesiones pigmentadas de estas zonas de la conjuntiva muy probablemente representen melanomas o sus precursores. Los nevos compuestos de la conjuntiva contienen de forma típica quistes subepiteliales tapizados por epitelio de superficie (figs. 29-6*A*, *B*). En niños mayores o adolescentes, los nevos conjuntivales pueden adquirir un componente inflamatorio rico en linfocitos, células plasmáticas y eosinófilos. El *nevo juvenil inflamado* resultante es totalmente benigno.

Los *melanomas conjuntivales* son neoplasias unilaterales que afectan típicamente a personas poco pigmentadas de mediana edad (figs. 29-6*C*, *D*). La mayoría de los casos de melanoma conjuntival se desarrollan a partir de una fase de crecimiento

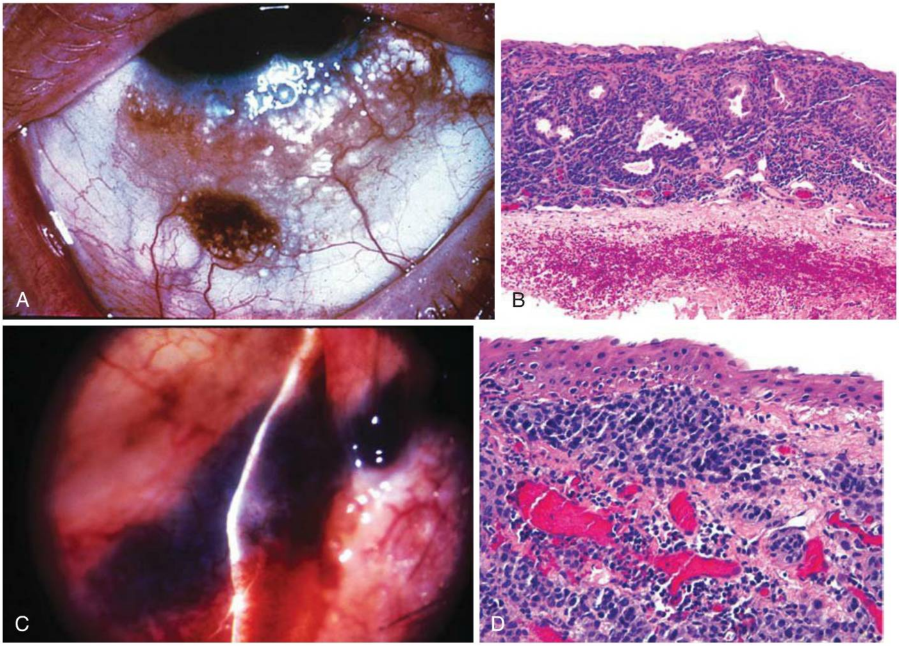


Figura 29-6 **A** y **B.** Nevo compuesto quístico de la conjuntiva. **C** y **D.** Melanoma maligno conjuntival. En **C,** obsérvese la deflexión del haz de la lámpara de hendidura sobre la superficie de la lesión, que indica su carácter invasivo. (**A** y **B,** tomados de Folberg R, et al: Benign conjunctival melanocytic lesions: clinicopathologic features. Ophthalmology 96:436, 1989.)

intraepitelial denominada *melanosis adquirida primaria con atipia,* que es bastante parecida al melanoma *in situ,* aunque no idéntica a la fase de crecimiento radial del melanoma cutáneo (v. capítulo 25). Entre el 50 y el 90% de los individuos con melanosis adquirida primaria con atipia tratados de forma incompleta sufrirán un melanoma conjuntival; el mejor tratamiento del melanoma conjuntival es su prevención mediante la extirpación de las lesiones precursoras. Normalmente, estas lesiones tienden a diseminarse primero a los ganglios parotídeos o submandibulares. Aproximadamente, el 25% de los melanomas conjuntivales son mortales.

CONCEPTOS CLAVE

- La cicatrización conjuntival, producida por diferentes trastornos, puede provocar pérdida de visión dolorosa por interferencia con la formación y mantenimiento de la película lagrimal.
- Numerosas neoplasias conjuntivales se originan en el limbo, localización de las células madre de la superficie ocular.
- Las neoplasias malignas conjuntivales –en especial, los melanomas de la conjuntiva– tienden a extenderse a los ganglios linfáticos regionales por los abundantes vasos linfáticos conjuntivales.

Esclerótica

La esclerótica está compuesta principalmente por colágeno y contiene pocos vasos sanguíneos y fibroblastos; por eso, las heridas e incisiones quirúrgicas tienden a cicatrizar mal. Los depósitos de inmunocomplejos en la esclerótica, como ocurre en la *artritis reumatoide,* pueden producir una *escleritis* necrosante.

La esclerótica puede aparecer «azulada» en diversas enfermedades. Algunas de estas son:

- Puede adelgazarse tras episodios de escleritis y el color marrón de la coroides normal se verá clínicamente azul debido al efecto Tyndall óptico.
- La esclerótica puede perder grosor en ojos con una presión intraocular excepcionalmente elevada; como esta zona de ectasia escleral está recubierta por tejido uveal, la lesión resultante o *estafiloma* también tendrá una coloración azulada.
- La esclerótica puede aparecer azulada es la osteogenia imperfecta.
- La esclerótica será de un color azulado de la esclerótica por la presencia de un nevo congénito muy pigmentado en la úvea subyacente, situación conocida como *melanosis ocular congénita.* Cuando se asocia a pigmentación cutánea periocular, este trastorno se denomina *nevo de Ota.*

Córnea

Anatomía funcional

La córnea y la película lagrimal que la cubre –no el cristalino– constituyen la principal superficie óptica del ojo (fig. 29-7). De

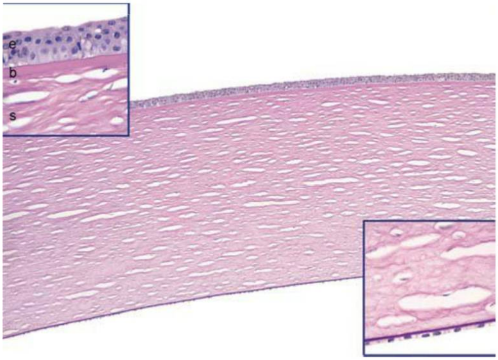


Figura 29-7 Microarquitectura normal de la córnea. El tejido corneal se tiñe con ácido peryódico de Schiff (PAS) para resaltar las membranas basales. El *recuadro superior izquierdo* muestra a mayor aumento las capas anteriores de la córnea: el epitelio *(e)*, la capa de Bowman *(b)* y el estroma *(s)*. Una muy delgada membrana basal positiva para PAS separa el epitelio de la capa de Bowman. Obsérvese que la capa de Bowman es acelular. El *recuadro inferior derecho* muestra a mayor aumento la membrana de Descemet positiva para PAS y el endotelio corneal. Los «agujeros» del estroma son espacios entre las laminillas paralelas de colágeno del estroma formados por artefacto.

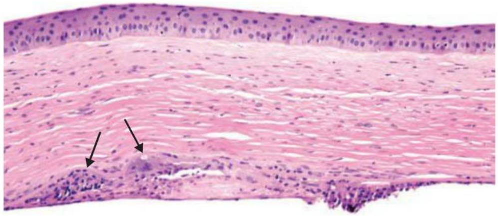


Figura 29-8 Queratitis crónica por herpes simple. La córnea está adelgazada y cicatrizada (obsérvese el aumento de núcleos de fibroblastos). La reacción granulomatosa en la membrana de Descemet que se muestra en esta microfotografía *(flechas)* es el rasgo histopatológico típico de la queratitis crónica por herpes simple.

paso, señalaremos que la *miopía* aparece habitualmente porque el ojo es demasiado largo para su potencia refractiva, mientras que la *hipermetropía* se debe a que el ojo es demasiado corto. La popularidad de procedimientos como la queratomileusis *in situ* con láser (LASIK, por sus siglas en inglés) para esculpir la córnea y cambiar sus propiedades refractivas dan fe de la importancia de la forma corneal en la potencia refractiva total del ojo.

Por delante, la córnea está cubierta por un *epitelio* que se apoya en una membrana basal. La *capa de Bowman,* situada justo por debajo de la membrana basal epitelial, es acelular y forma una barrera eficaz frente a la penetración de células malignas desde el epitelio hacia el estroma subyacente.

El *estroma corneal* carece de vasos sanguíneos y linfáticos, característica que no solo contribuye a la transparencia de la córnea, sino que también explica la alta tasa de éxitos del trasplante corneal. De hecho, es más frecuente el fracaso no inmunológico del injerto (asociado a pérdida de células endoteliales con el consiguiente edema corneal) que el rechazo inmunitario del trasplante. El riesgo de rechazo del injerto aumenta con la vascularización y la inflamación estromal. El alineamiento preciso del colágeno en el estroma corneal también contribuye a su transparencia.

La *vascularización corneal* acompaña al edema crónico, así como a la inflamación y cicatrización de la córnea. La aplicación tópica de antagonistas del VEGF constituye un prometedor abordaje en la prevención de la vascularización corneal. Tanto la cicatrización como el edema alteran el ordenamiento espacial del colágeno estromal y dan lugar a la opacificación de la córnea. Puede haber cicatrices de origen traumático o inflamatorio. Normalmente, el estroma corneal se encuentra en un estado de falta de turgencia (deshidratación) relativa, mantenido en gran medida por el bombeo activo de líquido desde el estroma hacia la cámara anterior por parte del endotelio corneal.

El *endotelio* corneal deriva de la cresta neural y no se relaciona con el endotelio vascular. Reposa sobre su membrana basal, la membrana de Descemet. La disminución de células endoteliales o la disfunción del endotelio pueden provocar edema estromal, que puede complicarse con una separación ampollosa del epitelio *(queratopatía ampollosa)*. La *membrana de Descemet* aumenta su grosor con la edad. Es el sitio donde se deposita el cobre del anillo de Kayser-Fleischer en la enfermedad de Wilson (v. capítulo 18).

Queratitis y úlceras

Diversos patógenos –bacterias, hongos, virus (sobre todo herpes simple y herpes zóster) y protozoos *(Acanthamoeba)*– pueden causar ulceración corneal. En todas las formas de queratitis, la disolución del estroma corneal puede verse acelerada por la activación de colagenasas en el epitelio corneal y los fibroblastos estromales (también llamados queratocitos). Con la lámpara de hendidura se observa exudación y paso de células desde los vasos del iris y el cuerpo ciliar hacia la cámara anterior, pudiendo acumularse en tal cantidad que sean visibles incluso con una linterna *(hipopión)*. Aunque la úlcera corneal puede ser infecciosa, el hipopión rara vez contiene microorganismos y es un ejemplo paradigmático de la respuesta vascular a la inflamación aguda. Las formas concretas de queratitis pueden presentar algunos rasgos característicos. Por ejemplo, la queratitis crónica por herpes simple puede asociarse a una reacción granulomatosa que afecta a la membrana de Descemet (fig. 29-8).

Degeneraciones y distrofias corneales

Los oftalmólogos han dividido tradicionalmente muchos trastornos corneales en degeneraciones y distrofias. Las degeneraciones corneales pueden ser unilaterales y bilaterales, y se caracterizan por no ser familiares. Por el contrario, las distrofias corneales son típicamente bilaterales y hereditarias. Las distrofias corneales pueden afectar a capas concretas de la córnea (p. ej., la *distrofia de Reis-Bückler* afecta a la capa de Bowman y la *distrofia polimorfa posterior* afecta al endotelio), o bien los cambios pueden extenderse por múltiples capas.

Queratopatías en banda

Dos tipos de queratopatía en banda sirven como ejemplos de las degeneraciones corneales. La *queratopatía en banda calcificada* se caracteriza por depósito de calcio en la capa de Bowman. Esta enfermedad puede ser una complicación de la uveítis crónica, sobre todo en personas con artritis reu-

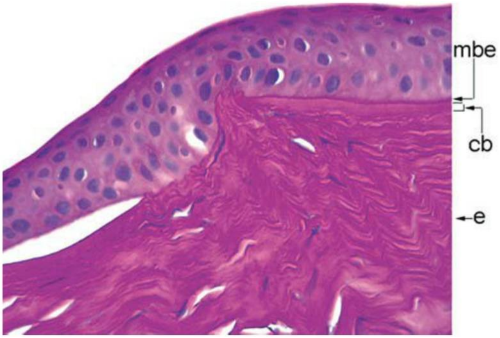


Figura 29-9 Queratocono. El corte tisular está teñido con ácido peryódico de Schiff para resaltar la membrana basal epitelial (mbe), que está intacta, y la capa de Bowman (cb), situada entre la membrana basal epitelial y el estroma (e). Siguiendo la capa de Bowman desde el *lado derecho* de la microfotografía hacia el *centro,* existe una discontinuidad, típica del queratocono. La separación epitelial justo a la *izquierda* de la interrupción de la capa de Bowman se debió a un episodio de hidropesía corneal causada por una rotura de la membrana de Descemet (no se muestra).

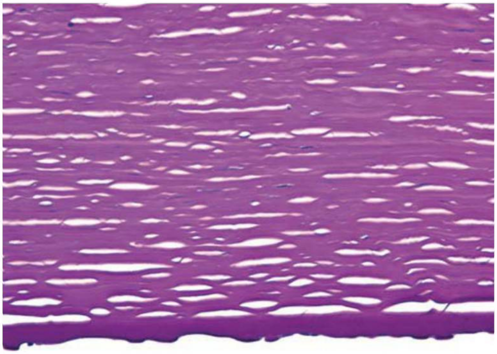


Figura 29-10 Distrofia de Fuchs. Este corte histológico está teñido con ácido peryódico de Schiff para resaltar la membrana de Descemet, que está engrosada. Hay numerosas excrecencias en forma de gotas –*guttata*– que protruyen hacia abajo desde la membrana de Descemet. No se ven los núcleos de las células endoteliales. Había bullas epiteliales, aunque no se ven en la microfotografía, que indicaban edema corneal.

matoide juvenil crónica. La *queratopatía en banda actínica* aparece en individuos expuestos de forma crónica a altos niveles de luz ultravioleta. En esta enfermedad se produce una intensa elastosis solar en las capas superficiales del colágeno corneal de la hendidura interpalpebral expuesta al sol, y esto justifica la distribución horizontal de la banda patológica. De forma similar a lo que sucede en la pinguécula, el colágeno corneal dañado por el sol adquiere un color amarillento, hasta el punto de que a este trastorno a veces se le denomina erróneamente «queratopatía en gotas de aceite».

Queratocono

Con una incidencia de 1 caso por 2.000 personas, el *queratocono* es un trastorno bastante común caracterizado por adelgazamiento progresivo y ectasia de la córnea sin indicios de inflamación ni vascularización. Este adelgazamiento hace que la córnea adopte una forma cónica más que esférica. Este cambio morfológico provoca un astigmatismo irregular difícil de corregir con gafas. Las lentes de contacto rígidas proporcionan una superficie esférica a la córnea y pueden mejorar la refracción de los pacientes con queratocono. Aquellos pacientes en los que no pueda corregirse la visión con gafas ni lentes de contacto son candidatos para un trasplante corneal, que consigue una gran tasa de éxitos en esta enfermedad. A diferencia de otros muchos tipos de degeneración, el queratocono es característicamente bilateral. Se trata de un trastorno asociado a los síndromes de Down y Marfan, así como a alteraciones atópicas. Su desarrollo puede deberse a la predisposición genética inducida por una agresión ambiental, como el frotamiento de los ojos en respuesta a trastornos atópicos.

MORFOLOGÍA

El adelgazamiento de la córnea con roturas en la capa de Bowman es la alteración histopatológica típica del queratocono (fig. 29-9). En algunos pacientes, la membrana de Descemet puede romperse intempestivamente, haciendo que penetre el humor acuoso de la cámara anterior en el estroma corneal. La entrada repentina de humor acuoso a través de la rotura de la membrana de Descemet –que se llama **hidropesía** corneal– también puede condicionar un empeoramiento súbito de la visión. Un episodio de hidropesía puede originar una cicatrización corneal que afecte a la visión. La hidropesía corneal aguda puede complicar las roturas de la membrana de Descemet que se forman secundariamente a la gran elevación de la presión intraocular del *glaucoma infantil (estrías de Haab)* o en los actualmente raros casos de lesión ocular obstétrica por los fórceps.

Distrofia endotelial de Fuchs

Esta alteración, uno de los diversos tipos de distrofia, se debe a pérdida de células endoteliales y al consiguiente edema y engrosamiento del estroma. Es una de las principales indicaciones de trasplante corneal en EE. UU. Las dos principales manifestaciones clínicas de la distrofia endotelial de Fuchs –*el edema estromal y la queratopatía ampollosa*– se deben a una pérdida primaria de células endoteliales. En fases iniciales de la enfermedad, las células endoteliales producen depósitos en forma de gota de material de membrana basal anómala *(gotas),* que ultraestructuralmente se parecen al componente fetal de la membrana de Descemet. Las gotas pueden verse clínicamente mediante el examen con lámpara de hendidura. Al progresar la enfermedad, disminuye el número total de células endoteliales y las células residuales son incapaces de mantener la deshidratación del estroma. Como consecuencia, el estroma se vuelve edematoso y aumenta de grosor, adoptando un aspecto clínico de vidrio esmerilado que enturbia la visión (fig. 29-10). El edema crónico puede hacer que el estroma termine vascularizándose. El número de células endoteliales pueden disminuir a veces tras una operación de cataratas incluso en pacientes que no presentaban formas incipientes de distrofia de Fuchs. Esta enfermedad, también llamada *queratopatía ampollosa seudofáquica,* es una indicación frecuente para el trasplante de córnea.

Al empeorar el edema estromal, el epitelio sufre un cambio hidrópico, pudiendo desprenderse de la capa de Bowman y aparecer bullas epiteliales que terminen por romperse. Puede haber depósito de tejido conjuntivo fibroso entre el epitelio y la capa de Bowman *(paño degenerativo),* bien por crecimiento desde el limbo o quizá por metaplasia fibrosa del epitelio corneal.

Distrofias estromales

En estas enfermedades, los depósitos estromales forman opacidades separadas en la córnea que pueden terminar afectando a la visión. Los depósitos próximos al epitelio, su membrana basal y la capa de Bowman pueden dar lugar a erosiones epiteliales dolorosas. La cicatrización cerca de la capa de Bowman puede causar irregularidad de la superficie corneal, lo que reduce aún más la visión.

La identificación de las mutaciones específicas responsables de las diversas distrofias estromales está generando una nueva clasificación molecular de estos trastornos, que se ha correlacionado con las clasificaciones fenotípicas convencionales. Una de estas distrofias, heredada como carácter autosómico dominante, es causada por mutaciones en el gen *TGFB1,* codificador de una proteína de la matriz extracelular llamada queratoepitelina. Algunas mutaciones producen un plegamiento inadecuado de esta proteína, que, a su vez, origina depósitos en la córnea.

CONCEPTOS CLAVE

- La córnea –no el cristalino– es la principal superficie refractiva del ojo. El **queratocono** es un ejemplo de trastorno que distorsiona el contorno de la córnea y altera su superficie refractiva, produciendo una forma de astigmatismo irregular.
- La córnea normal es avascular, característica que le proporciona transparencia y motiva la baja incidencia de rechazo tras su trasplante.
- Las inflamaciones corneales pueden ir acompañadas de un proceso exudativo no infeccioso en la cámara anterior, que, en ocasiones, se organiza distorsionando la anatomía del segmento anterior y contribuye al desarrollo de glaucoma secundario y cataratas.
- En general, las **distrofias corneales** son hereditarias, mientras que las **degeneraciones** son típicamente no hereditarias. La distrofia de Fuchs y la queratopatía ampollosa seudofáquica producen pérdida visual por la vía común final del edema corneal; en EE.UU. ambas son indicaciones destacadas de trasplante de córnea.

Segmento anterior

Anatomía funcional

La cámara anterior está limitada anteriormente por la córnea, lateralmente por la malla trabecular y posteriormente por el iris (fig. 29-11). El humor acuoso, formado por la parte plegada del cuerpo ciliar, entra en la cámara posterior, baña el cristalino y circula a través de la pupila para acceder a la cámara anterior. La cámara posterior se sitúa detrás del iris y por delante del cristalino.

El cristalino es un sistema epitelial cerrado; la membrana basal del epitelio del cristalino (o cápsula) envuelve totalmente al cristalino. Por eso, el epitelio del cristalino no se exfolia como la epidermis o el epitelio de una mucosa, sino que con las fibras que se derivan de él se acumula dentro de la cápsula del cristalino, «intrafoliándose». En consecuencia, con el envejecimiento, aumenta el tamaño del cristalino. No se han descrito neoplasias del cristalino.

Catarata

Con el término *catarata* se designa cualquier opacidad del cristalino, sea congénita o adquirida. Las cataratas pueden asociarse a enfermedades sistémicas (p. ej., galactosemia, diabetes, enfermedad de Wilson o dermatitis atópica), fármacos (sobre todo corticoesteroides), radiación, traumatismos y muchos trastornos intraoculares. La catarata senil se produce habitualmente por la opacificación del núcleo del cristalino *(esclerosis nuclear)*. La acumulación de pigmento urocromo puede hacer que el núcleo se vuelva marrón, distorsionando la percepción del color azul (el predominio de tonos amarillos en las últimas obras de Rembrandt podría haberse debido a unas cataratas por esclerosis nuclear). Otros cambios físicos del cristalino pueden producir opacidades. Por ejemplo, la corteza puede licuarse. La migración del epitelio posterior al ecuador del cristalino puede dar lugar a una *catarata subcapsular posterior* secundaria a agrandamiento de un epitelio del cristalino en posición anómala. La técnica más empleada para la extracción de la catarata consiste en eliminar el contenido del cristalino, dejando intacta la cápsula (extracción extracapsular de catarata). Puede implantarse en el ojo una lente intraocular protésica. Las células epiteliales residuales del cristalino pueden migrar sobre la cápsula, causando opacificación de esta y reducción de la visión tras la cirugía.

A veces puede licuarse totalmente la corteza del cristalino, dando lugar a una *catarata de Morgagni* o hipermadura. Las proteínas de alto peso molecular de la corteza licuada pueden escapar a través de la cápsula del cristalino *(facólisis).* Estas proteínas facolíticas –bien de forma libre o en el interior de los macrófagos– pueden taponar la malla trabecular y favorecer la elevación de la presión intraocular y la lesión del nervio óptico; el glaucoma facolítico es un ejemplo de glaucoma de ángulo abierto secundario.

Segmento anterior y glaucoma

El término *glaucoma* designa un conjunto de enfermedades caracterizadas por cambios característicos del campo visual con excavación de la papila óptica. La mayoría de los glaucomas se asocian a hipertensión ocular, aunque algunos individuos con presión intraocular normal pueden sufrir los cambios típicos en el campo visual y el nervio óptico (*glaucoma normotensional* o *de baja tensión*). La relación entre presión intraocular y lesión del nervio óptico se comenta más adelante, en el apartado «Nervio óptico».

Para comprender la fisiopatología del glaucoma conviene repasar la formación y el drenaje del humor acuoso. Como se muestra en la figura 29-11, el humor acuoso se produce en el cuerpo ciliar y pasa desde la cámara posterior a través de la pupila hacia la cámara anterior. Aunque existen múltiples vías de salida de líquido de la cámara anterior, la mayoría del humor acuoso se drena a través de la malla trabecular, situada en el ángulo formado por la intersección entre la periferia corneal y la superficie anterior del iris. Según esto, el glaucoma puede clasificarse en dos categorías principales.

- En el *glaucoma de ángulo abierto,* el humor acuoso puede acceder totalmente a la malla trabecular y la eleva-

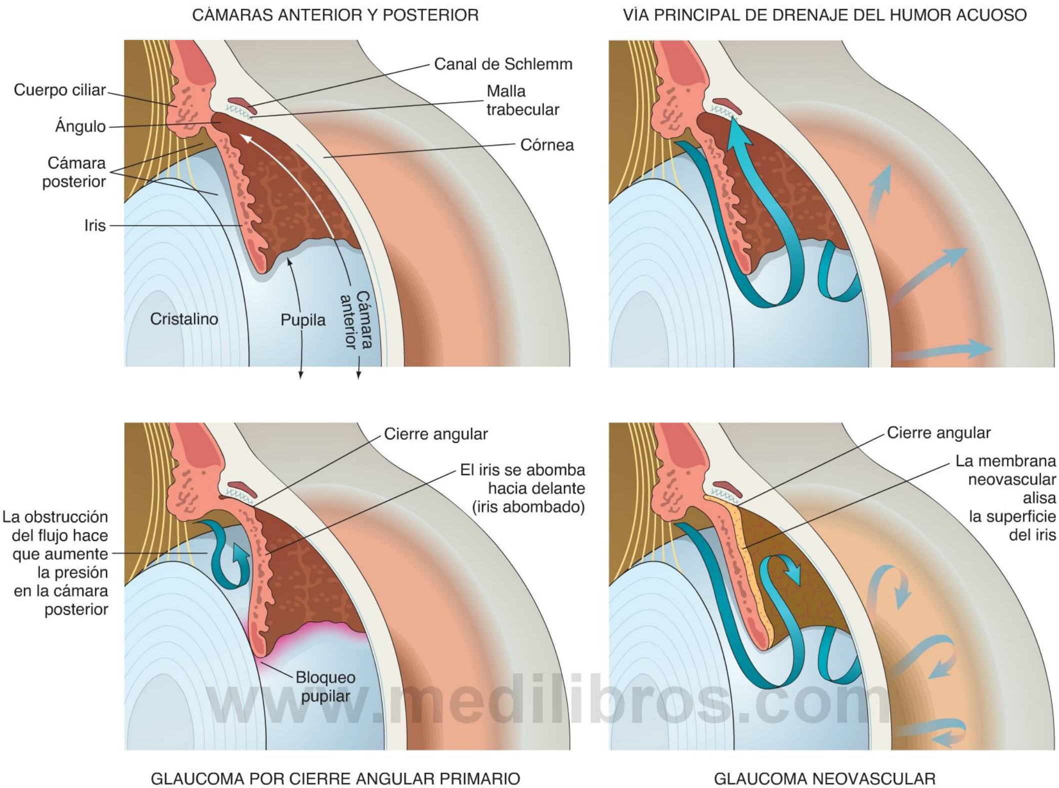


Figura 29-11 *Arriba a la izquierda*. Ojo normal. Obsérvese que la superficie del iris presenta una textura normal con criptas y pliegues. *Arriba a la derecha*. Flujo normal del humor acuoso. Este, producido en la cámara posterior, fluye a través de la pupila hacia la cámara anterior. La principal vía de salida del humor acuoso es a través de la malla trabecular, hacia el canal de Schlemm. Otras vías de drenaje secundarias (uveoescleral e iridiana, no representadas) contribuyen en menor medida al drenaje del humor acuoso. *Abajo a la izquierda*. Glaucoma por cierre angular primario. En ojos anatómicamente predispuestos, la aposición transitoria del iris sobre el cristalino en el borde pupilar bloquea el paso de humor acuoso desde la cámara posterior a la anterior. La presión aumenta en la cámara posterior, abombando el iris hacia delante (iris abombado) y ocluyendo la malla trabecular. *Abajo a la derecha*. Ha crecido una membrana neovascular sobre la superficie del iris, suavizando los pliegues y criptas. Los miofibroblastos de la membrana neovascular hacen que esta se contraiga y cubra la malla trabecular (sinequias anteriores periféricas). Se bloquea el drenaje del humor acuoso, por lo que se eleva la presión intraocular.

ción de la presión intraocular se debe al incremento de la resistencia al drenaje del humor acuoso en el ángulo abierto.

- En el *glaucoma por cierre angular,* la zona periférica del iris se adhiere a la malla trabecular e impide físicamente la salida del humor acuoso del ojo.

Tanto el glaucoma de ángulo abierto como el de ángulo cerrado pueden dividirse, a su vez, en *glaucomas primarios y secundarios*. En el *glaucoma primario de ángulo abierto,* la forma más común de glaucoma, el ángulo está abierto y se observan pocos cambios ultraestructuralmente. Se han identificado mutaciones del gen de la miocilina *(MYOC)* en un subgrupo de individuos con glaucoma primario de ángulo abierto juvenil y adulto. Las mutaciones en la optineurina *(OPTN)* también pueden explicar un subgrupo de casos de adultos con glaucoma de ángulo abierto. No se conoce bien el papel de estos genes en la patogenia del glaucoma.

El *glaucoma secundario de ángulo abierto* puede deberse a múltiples causas. El glaucoma de seudoexfoliación, probablemente la forma más frecuente de glaucoma secundario de ángulo abierto, se asocia a depósito de material fibrilar de composición variable en el segmento anterior. Se ha relacionado con polimorfismos de un solo nucleótido en el gen similar a lisilo oxidasa 1 *(LOX1)*. Además de en la cámara anterior, el material fibrilar se deposita alrededor de los vasos sanguíneos en el tejido conjuntivo y en varios órganos viscerales, como el hígado, el riñón y la vejiga.

Las partículas procedentes de proteínas facolíticas de alto peso molecular, los eritrocitos degenerados en casos traumáticos *(glaucoma por células fantasma)*, los gránulos de pigmento epitelial del iris *(glaucoma pigmentario)* y los tumores necróticos *(glaucoma melanomalítico)* pueden taponar la malla trabecular en presencia de un ángulo abierto. El aumento de la presión en la superficie del ojo (presión venosa epiescleral) en presencia de un ángulo abierto también puede dar lugar a un glaucoma secundario de ángulo abierto. Este tipo de glauco-

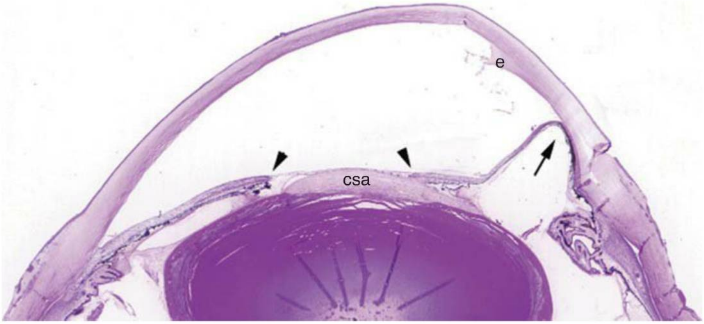


Figura 29-12 Secuelas de la inflamación del segmento anterior. Este ojo fue extirpado por las complicaciones de una inflamación corneal crónica (no se aprecia con este aumento). El exudado (e) presente en la cámara anterior se visualizaba con la lámpara de hendidura como una «turbidez» óptica. El iris se adhiere focalmente a la córnea, obstruyendo la malla trabecular (sinequias anteriores, *flecha*), y al cristalino (sinequias posteriores, *puntas de flecha*). Se ha formado una catarata subcapsular anterior (csa). Los pliegues radiales del cristalino son artefactos.

ma se asocia a malformaciones vasculares del ojo, como las del *síndrome de Sturge-Weber* o las debidas a arterialización de las venas epiesclerales por una fístula carotidocavernosa espontánea o traumática.

El *glaucoma por cierre angular primario* aparece típicamente en ojos con cámara anterior poco profunda, como ocurre a menudo en pacientes hipermétropes. La aposición transitoria del borde pupilar del iris sobre la superficie anterior del cristalino puede provocar una obstrucción del flujo de humor acuoso a través de la abertura pupilar *(bloqueo pupilar)*. La producción continuada de humor acuoso por el cuerpo ciliar eleva entonces la presión en la cámara posterior y puede abombar hacia delante el iris periférico *(iris bombé)*, pegándolo a la malla trabecular. Estos cambios anatómicos inducen una acusada elevación de la presión intraocular (v. fig. 29-11). Como el cristalino es avascular y su epitelio recibe su nutrición del humor acuoso, la elevación mantenida de la presión intraocular en el glaucoma por cierre angular primario puede dañar al epitelio del cristalino, dando lugar a diminutas opacidades subcapsulares anteriores visibles con la lámpara de hendidura *(copos del glaucoma)*. Aunque los individuos afectados pueden tener una dotación totalmente normal de células endoteliales corneales, el aumento persistente de la presión intraocular puede producir edema corneal y queratopatía ampollosa.

Existen muchas causas de *glaucoma por cierre angular secundario*. La contracción de diversos tipos de membranas patológicas que se forman sobre la superficie del iris puede arrastrar el iris sobre la malla trabecular y ocluir el drenaje de humor acuoso. Por ejemplo, la isquemia retiniana crónica se asocia con un aumento del factor de crecimiento de endotelio vascular (VEGF) y otros factores angiógenos. Se cree que la aparición de VEGF en el humor acuoso induce la formación de finas membranas fibrovasculares clínicamente transparentes sobre la superficie del iris. La contracción de los elementos miofibroblásticos de estas membranas hace que el iris ocluya la malla trabecular, dando lugar a un *glaucoma neovascular* (v. fig. 29-11). Los tumores necróticos, sobre todo retinoblastomas, pueden inducir también una neovascularización del iris y glaucoma. El glaucoma por cierre angular secundario puede deberse, además, a otros mecanismos; por ejemplo, los tumores del cuerpo ciliar pueden comprimir mecánicamente el iris sobre la malla trabecular, cerrando la principal vía de drenaje del humor acuoso.

Endoftalmitis y panoftalmía

En la inflamación intraocular, la exudación desde los vasos del cuerpo ciliar y el iris permite el paso de células y proteínas a la cámara anterior. Estos cambios pueden verse con la lámpara de hendidura; a veces, las células inflamatorias se adhieren al endotelio corneal, formando *precipitados queráticos* visibles clínicamente. La forma y tamaño de estos precipitados pueden servir de pista sobre la causa de la inflamación. Por ejemplo, los agregados de macrófagos sobre el endotelio en la sarcoidosis producen los típicos precipitados queráticos en «grasa de carnero».

Al igual que los exudados pleurales de la bronconeumonía pueden causar adherencias entre las pleuras parietal y visceral, la presencia de exudación en la cámara anterior favorece la formación de adherencias entre el iris y la malla trabecular o córnea *(sinequias anteriores)* o entre el iris y la superficie anterior del cristalino *(sinequias posteriores)*. Las sinequias anteriores pueden originar aumento de la presión intraocular y la consiguiente lesión del nervio óptico. El contacto prolongado entre el iris y la superficie anterior del cristalino puede privar al epitelio del cristalino del contacto con el humor acuoso e inducir su metaplasia fibrosa, apareciendo una *catarata subcapsular anterior* (fig. 29-12). La inducción farmacológica de dilatación pupilar y cicloplejía en pacientes con inflamación intraocular intenta evitar la formación de sinequias y sus secuelas.

Aunque la inflamación limitada al segmento anterior es técnicamente una inflamación intraocular, el término *endoftalmitis* se reserva para la inflamación en el vítreo. La retina tapiza la cavidad vítrea y soporta mal la inflamación supurativa del vítreo; en unas horas se puede producir una lesión irreparable. La endoftalmitis puede clasificarse como *exógena* (procedente del exterior, que penetra en el ojo a través de una herida) o *endógena* (que accede al ojo por vía hematógena). El término *panoftalmía* se aplica a una inflamación interna del ojo que afecta a la retina, coroides y esclerótica, y se extiende a la órbita (fig. 29-13).

CONCEPTOS CLAVE

- El término **catarata** describe opacidades del cristalino, congénitas o adquiridas.

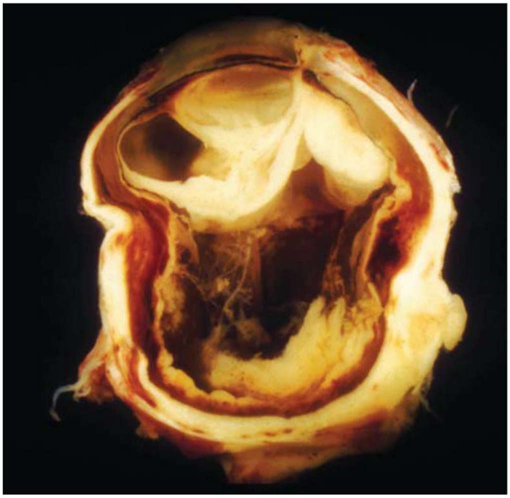


Figura 29-13 Panoftalmía exógena. Este ojo fue enucleado después de un traumatismo perforante con cuerpo extraño. Obsérvese la inflamación supurativa detrás del cristalino que se extiende por la parte derecha del cristalino hasta la córnea, en el sitio de la herida. La parte central del vítreo se eliminó quirúrgicamente (mediante vitrectomía). Obsérvense las adherencias a la superficie del ojo en la posición de las 8 h, que indican que la inflamación intraocular se propagó a través de la esclerótica hacia la órbita: panoftalmía. (Tomado de Folberg R: The eye. In Spencer WH (ed): Ophthalmic Pathology—An Atlas and Textbook, 4th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1985.)

- El término **glaucoma** describe un grupo de trastornos caracterizados por cambios singulares en el campo visual y en el tamaño y forma de la copa del nervio óptico y, generalmente, por incremento de la presión intraocular.
- El glaucoma puede ser de ángulo abierto o cerrado. Los glaucomas de ángulo abierto y cerrado se clasifican, a su vez, en primarios y secundarios.
- Las mutaciones en los genes de la miocilina *(MYOC)* y la optineurina *(OPTN)* se han asociado a subgrupos de personas con glaucoma primario de ángulo abierto juvenil y adulto.
- **Endoftalmitis** es un término utilizado para designar la inflamación del interior del ojo que afecta al humor vítreo, mientras que el término panoftalmitis se aplica a la inflamación del interior del ojo con extensión a la úvea y la esclerótica.
- La endoftalmitis se origina por infección en el cuerpo (endoftalmitis endógena que complica la sepsis generalizada), o por complicación de una infección corneal o de heridas, lesiones accidentales o técnicas quirúrgicas (endoftalmitis exógena).
- En la panoftalmitis, la inflamación se extiende del interior del ojo a las capas oculares: retina, coroides y esclerótica.

Úvea

La úvea está formada por el iris, la coroides y el cuerpo ciliar. La coroides es uno de los tejidos más vascularizados del organismo.

Uveítis

El término *uveítis* puede aplicarse a cualquier tipo de inflamación de uno o más de los tejidos que componen la úvea. Así, la iritis, que se produce tras una contusión ocular o que se asocia a una úlcera corneal, es técnicamente una forma de uveítis. Sin embargo, en la práctica clínica, el término *uveítis* se reserva a diversos grupos de enfermedades crónicas que pueden formar parte de un proceso sistémico o localizarse en el ojo. La inflamación uveal puede manifestarse principalmente en el segmento anterior (p. ej., en la *artritis reumatoide juvenil*) o bien afectar a los segmentos anterior o posterior. Las complicaciones de la inflamación crónica del segmento anterior se comentaron anteriormente; a continuación nos centraremos en los efectos de la inflamación uveal sobre el segmento posterior del ojo. Como describiremos brevemente, la uveítis se acompaña a menudo de patología retiniana. La uveítis puede deberse a agentes infecciosos (p. ej., *Pneumocystis carinii*), ser idiopática (p. ej., sarcoidosis) o tener un origen autoinmunitario (oftalmía simpática). Más adelante se describen algunos ejemplos.

La *uveítis granulomatosa* es una complicación frecuente de la sarcoidosis (v. capítulo 15). En el segmento anterior da lugar a exudación que cursa con los precipitados queráticos en «grasa de carnero» descritos anteriormente. En el segmento posterior, la sarcoidosis puede afectar a la coroides y a la retina. Así, pueden verse granulomas coroideos. La patología retiniana se caracteriza por inflamación perivascular, responsable del conocido signo oftalmoscópico de «gotas de cera». Puede hacerse una biopsia conjuntival para diagnosticar la inflamación granulomatosa y confirmar el diagnóstico de sarcoidosis ocular.

Muchos procesos infecciosos pueden afectar a la coroides o a la retina. La inflamación de una de estas estructuras suele asociarse a inflamación de la otra. La *toxoplasmosis* retiniana normalmente va acompañada de uveítis e incluso escleritis. Los individuos con sida pueden sufrir retinitis por citomegalovirus e infecciones uveales, como coroiditis por *Pneumocystis* o micobacterias.

La *oftalmía simpática* es un ejemplo de uveítis no infecciosa limitada al ojo. Esta enfermedad se caracteriza por inflamación granulomatosa bilateral que afecta típicamente a todas las partes de la úvea, es decir, una panuveítis. La oftalmía simpática, que dejó ciego al joven Louis Braille, es una complicación de heridas oculares penetrantes. En el ojo traumatizado, los antígenos retinianos aislados del sistema inmunológico pueden acceder a los vasos linfáticos de la conjuntiva y desencadenar una reacción de hipersensibilidad retardada que afecta no solo al ojo lesionado, sino también al ojo contralateral sano. Esta enfermedad puede aparecer entre 2 semanas y muchos años después del traumatismo. La enucleación de un ojo ciego (que puede no ser el ojo que sufrió la lesión original) permite identificar alteraciones típicas. Se caracteriza por inflamación difusa de la úvea (coroides, cuerpo ciliar e iris). Es típica la ausencia de células plasmáticas, aunque sí pueden identificarse eosinófilos en el infiltrado (fig. 29-14). La oftalmía simpática se trata con inmunodepresores sistémicos.

Neoplasias

Los tumores malignos intraoculares más frecuentes en adultos son las metástasis uveales, normalmente localizadas en la coroides. La aparición de metástasis en el ojo se asocia a una supervivencia muy breve, por lo que el tratamiento, normalmente mediante radioterapia, solo es paliativo.

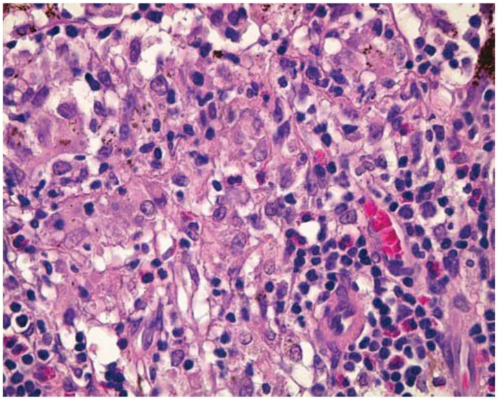


Figura 29-14 Oftalmía simpática. La inflamación granulomatosa que se muestra estaba presente por toda la úvea. Los granulomas uveales pueden contener melanina e ir acompañados de eosinófilos.

Nevos y melanomas uveales

El melanoma uveal es el cáncer intraocular primario más común en adultos. En EE. UU. estos tumores suponen alrededor del 5% de los melanomas y tienen una incidencia ajustada por edad de 5,1 casos por millón de habitantes al año. Los nevos uveales, sobre todo coroideos, son bastante frecuentes, y afectan aproximadamente al 10% de la población blanca.

Epidemiología y patogenia. A diferencia de la del melanoma cutáneo, la frecuencia del melanoma uveal se ha mantenido estable durante años y no se ha definido una asociación clara entre la exposición a la luz ultravioleta y riesgo. En línea con esta observación, la secuenciación de genomas del tumor ha puesto de manifiesto que la patogenia molecular del melanoma uveal es diferente de la del cutáneo. En el melanoma uveal, los oncogenes más importantes son *GNAQ* y *GNA11,* que codifican sendos receptores acoplados a proteína G. En torno al 85% de los melanomas albergan una mutación con ganancia de función en uno de estos genes, mediante la cual se activan vías favorecedoras de la proliferación, como la MAPK (v. capítulo 7). Es destacable el hecho de que los nevos uveales se asocien igualmente a mutaciones de *GNAQ* y *GNA11,* aunque rara vez se transformen en melanomas, lo que indica que otros procesos genéticos también intervienen en el desarrollo del melanoma uveal. Uno de ellos es la pérdida del cromosoma 3, que parece ser seleccionado por inducir deleción de *BAP1,* gen supresor tumoral del cromosoma 3 codificador de una enzima desubicuitinadora. BAP1 es componente de complejos de proteínas que inducen marcas represivas en la cromatina que da lugar al silenciamiento génico. Por ello, el melanoma uveal se ha incorporado a la creciente lista de cánceres en los que las alteraciones epigenéticas parecen representar un papel destacado en la patogenia tumoral (v. capítulo 7).

MORFOLOGÍA

Histológicamente, los melanomas uveales pueden contener dos tipos de células, fusiformes y epitelioides, en diversas proporciones (fig. 29-15). Las **células fusiformes** tienen forma de huso, mientras que las **células epitelioides** son esféricas y presentan mayor atipia citológica. Como en los melanomas cutáneos, en ocasiones se observa una gran cantidad de linfocitos infiltrando el tumor. Una característica inusual apreciada a menudo en estos tumores es la presencia de espacios circulares similares a hendiduras revestidos de laminina y rodeando paquetes de células tumorales. Estos espacios (que no son vasos sanguíneos) se conectan a los vasos y actúan como conductos extravasculares que transportan plasma y posiblemente sangre. Los estudios *in vitro* y el examen de tejidos humanos indican que estos patrones de crecimiento inusuales son formados por células tumorales agresivas en un proceso denominado **mimetismo vasculógeno.**

Los melanomas uveales, casi sin excepción, se diseminan exclusivamente por vía hematógena (la única excepción serían los casos raros de melanomas que atraviesan la esclerótica e invaden la conjuntiva, accediendo así a los linfáticos conjuntivales). La mayoría de los melanomas uveales se diseminan inicialmente al hígado, excelente ejemplo de tropismo con especificidad tumoral para una determinada localización metastásica.

Características clínicas. La mayoría de los melanomas uveales se detectan accidentalmente o presentan síntomas visuales, a veces relacionados con desprendimiento de retina o glaucoma. El pronóstico de los melanomas coroideos y del cuerpo ciliar depende de: 1) el tamaño (a diferencia del melanoma cutáneo, la extensión lateral del tumor es peor factor pronóstico que su profundidad); 2) el tipo celular (los tumores que contienen células epitelioides tienen peor pronóstico que los que solo presentan células fusiformes), y 3) el índice de proliferación. Los perfiles citogenéticos, especialmente el de monosomía 3, y la determinación de la expresión génica pueden ser útiles para la estratificación de pacientes en categorías, con distintos niveles de riesgo de enfermedad metastásica.

Parece que no hay diferencia en la supervivencia de los tumores tratados mediante enucleación o mediante radioterapia con preservación del ojo, que es el tratamiento de elección. Los melanomas situados solo en el iris tienden a seguir un curso relativamente indolente, mientras que los del cuerpo ciliar y la coroides son más agresivos.

Dado que estos tumores quedan ocultos a la vista y es probable que hayan estado presentes durante algún tiempo antes del diagnóstico, su pronóstico es peor que el de los melanomas cutáneos. Aunque la supervivencia a los 5 años es de alrededor del 80%, la tasa de mortalidad por melanoma acumulada es del 40% a los 10 años, aumentando un 1% cada año a partir de ese momento. Es posible que, muchos años después del tratamiento, se desarrollen metástasis de forma imprevista, lo que convierte al melanoma uveal en candidato destacado para investigar el fenómeno de la latencia tumoral. Los tratamientos dirigidos, como la administración de inhibidores de MAPK, han inducido repuestas esperanzadoras, aunque actualmente no existe ningún tratamiento que se haya mostrado eficaz para el melanoma uveal metastásico.

CONCEPTOS CLAVE

- La **uveítis** se limita a un diversificado grupo de enfermedades crónicas, que pueden ser parte de un proceso sistémico o localizarse en el ojo.
- La **sarcoidosis** es un ejemplo de trastorno sistémico que puede producir una uveítis granulomatosa, mientras que la oftalmía

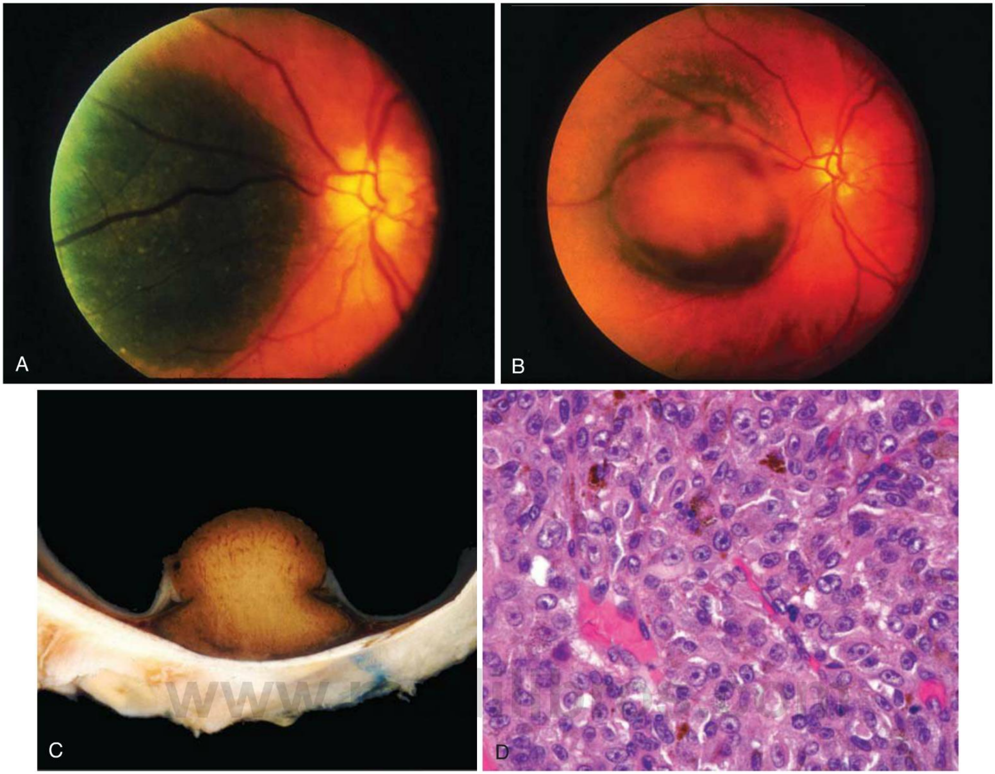


Figura 29-15 Melanoma uveal. **A.** Retinografía de un paciente con una lesión pigmentada y relativamente plana de la coroides cerca de la papila óptica. **B.** Retinografía del mismo paciente varios años después; el tumor ha crecido y ha atravesado la membrana de Bruch. **C.** Fotografía macroscópica de un melanoma coroideo que ha roto la membrana de Bruch. La retina que la cubre se ha desprendido. **D.** Las células epitelioides de melanoma son un factor de mal pronóstico. (**A** a **C,** tomados de Folberg R: Pathology of he Eye—an Interactive CD-ROM Program. Philadelphia, Mosby, 1996.)

simpática origina inflamación granulosa bilateral, como posible consecuencia de una lesión penetrante en un ojo.

- El tumor intraocular más frecuente en adultos es la metástasis en el ojo.
- El tumor intraocular primario más común en adultos es el **melanoma uveal.**
- El melanoma uveal se disemina por vía hematógena y es característico que el primer indicio de metástasis de esta neoplasia se detecte en el hígado.
- Este melanoma presenta significativas diferencias en cuanto a factores de riesgo epidemiológicos y mutaciones inductoras con respecto al melanoma cutáneo.

Retina y vítreo

Anatomía funcional

La retina neurosensorial, al igual que el nervio óptico, deriva embriológicamente del diencéfalo. La retina responde, por tanto, a las lesiones mediante gliosis. Como pasa en el encéfalo, no hay linfáticos. La arquitectura de la retina explica el aspecto oftalmoscópico de diversas lesiones oculares. Las hemorragias en la capa de fibras nerviosas de la retina se orientan horizontalmente y se ven como rayas o «llamas»; las capas retinianas externas se orientan perpendicularmente a la superficie retiniana, por lo que las hemorragias en dichas capas externas adoptan el aspecto de puntos (puntas de los cilindros). Los exudados tienden a acumularse en la capa plexiforme externa de la retina, sobre todo en la mácula (fig. 29-16).

El epitelio pigmentario retiniano (EPR), al igual que la retina, deriva embriológicamente de la vesícula óptica primaria, una evaginación del encéfalo. La separación entre la retina neurosensorial y el EPR da lugar a un *desprendimiento de retina.* El EPR tiene un importante papel en el mantenimiento de los segmentos externos de los fotorreceptores. Los trastornos en la interfase EPR-fotorreceptores están implicados en ciertas degeneraciones retinianas hereditarias, como la *retinitis pigmentaria.*

El humor vítreo adulto es avascular. La regresión incompleta de la vasculatura fetal que discurre a través del vítreo puede dar lugar a una masa retrolenticular patológica *(vítreo primario hiperplásico persistente).* El vítreo puede volverse opa-

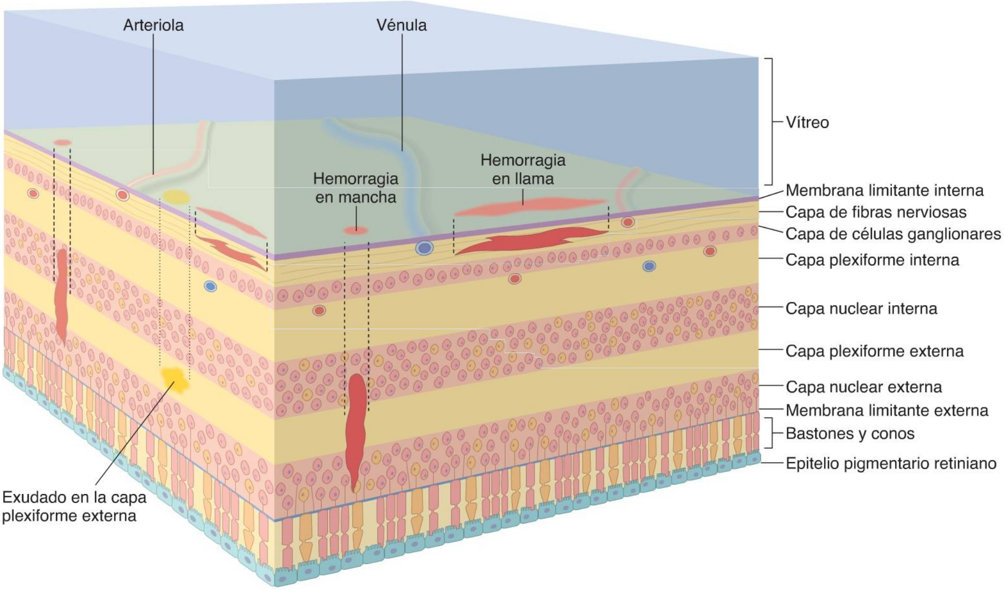


Figura 29-16 Correlaciones clínico-patológicas de las hemorragias y exudados retinianos. La localización de la hemorragia dentro de la retina determina su aspecto oftalmoscópico. La capa de fibras nerviosas retinianas se orienta paralela a la membrana limitante interna, por lo que las hemorragias de esta capa tienen forma de llama oftalmoscópicamente. Las capas más profundas de la retina se orientan perpendiculares a la membrana limitante interna, por lo que las hemorragias de esta localización se ven como cortes transversales de un cilindro o hemorragias «en mancha». Los exudados procedentes de vasos retinianos hiperpermeables se acumulan en la capa plexiforme externa.

co por hemorragias traumáticas o secundarias a neovascularización retiniana. Con la edad, el vítreo se puede licuar y colapsar, creando la sensación visual de «moscas volantes». Además, con el envejecimiento, la superficie posterior del vítreo –o hialoides posterior– puede separarse de la retina neurosensorial *(desprendimiento vítreo posterior).* La relación entre la hialoides posterior y la retina neurosensorial desempeña un papel importante en la patogenia de la neovascularización retiniana y algunas formas de desprendimiento de retina.

Desprendimiento de retina

El desprendimiento de retina (separación entre la retina neurosensorial y el EPR) se clasifica a grandes rasgos según se deba o no a la presencia de una rotura en la retina. El *desprendimiento de retina regmatógeno* se asocia a un defecto de todo el espesor de la retina. Pueden formarse desgarros retinianos después del colapso vítreo, cuando la hialoides posterior ejerce tracción sobre puntos de adherencia anómalamente fuerte a la membrana limitante interna de la retina. El gel vítreo licuado puede filtrarse a través del desgarro y acceder al espacio potencial entre la retina neurosensorial y el EPR (fig. 29-17). La reaplicación de la retina sobre el EPR suele requerir la eliminación de la tracción vítrea mediante una intervención quirúrgica para indentar la esclerótica. Esto puede lograrse colocando bandas de silicona sobre la superficie del ojo (explantes esclerales) y posiblemente mediante la eliminación del vítreo (vitrectomía). El desprendimiento de retina regmatógeno puede complicarse con una *vitreorretinopatía proliferativa,* o formación de membranas epirretinianas o subretinianas a partir de las células gliales retinianas (células de Müller) o células del EPR.

El *desprendimiento de retina no regmatógeno* (desprendimiento de retina sin rotura retiniana) puede complicar diversas vasculopatías retinianas asociadas a exudación significativa y en cualquier enfermedad en que se altere el EPR y pueda acumularse bajo la retina líquido procedente de la circulación coroidea. Los desprendimientos de retina asociados a tumores coroideos e hipertensión maligna serían ejemplos de desprendimiento de retina no regmatógeno.

Vasculopatías retinianas

Hipertensión

Normalmente, las finas paredes de las arteriolas retinianas permiten una visualización directa de la circulación sanguínea con el oftalmoscopio. En la arterioloesclerosis retiniana, el engrosamiento de la pared arteriolar cambia la percepción oftalmoscópica de la sangre circulante: los vasos puede parecer estrechados y el color de la columna sanguínea puede cambiar desde un tono rojo brillante a otro cobrizo o plateado según el grado de engrosamiento de la pared vascular (fig. 29-18*A*). Las arteriolas y vénulas retinianas comparten la misma vaina adventicia. Por eso, en la arterioesclerosis retiniana avanzada, la arteriola puede comprimir la vénula en el punto de cruce de ambos vasos

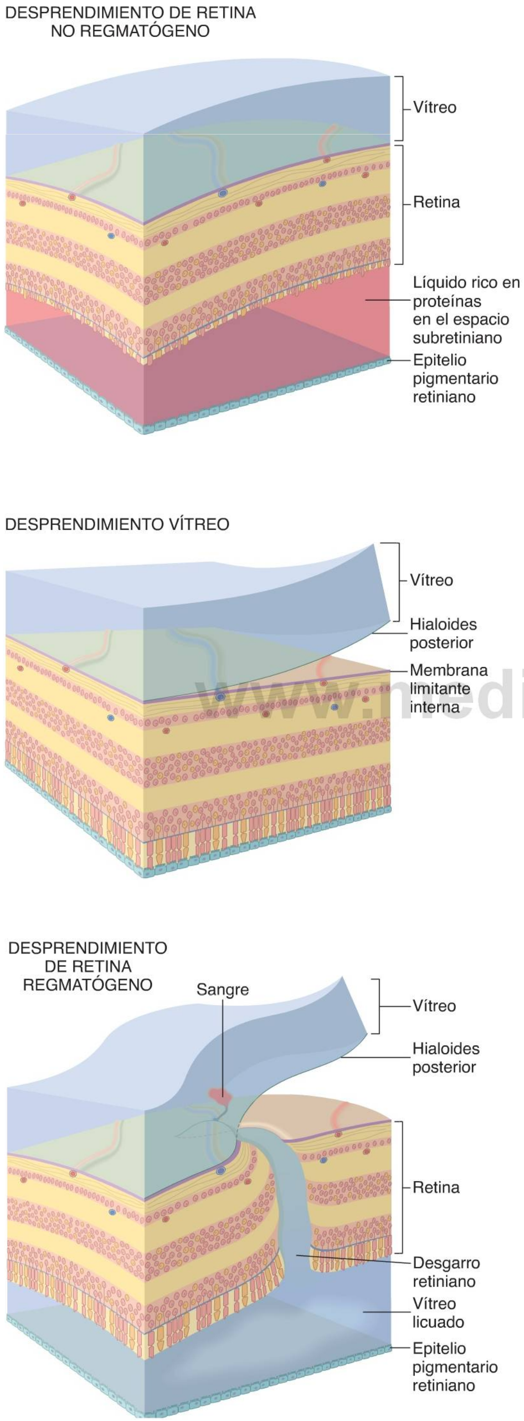


Figura 29-17 El desprendimiento de retina se define como la separación entre la retina neurosensorial y el EPR. Los desprendimientos de retina se clasifican en no regmatógenos (sin rotura retiniana) y regmatógenos (con una rotura retiniana). *Arriba*. En el desprendimiento de retina no regmatógeno, el espacio subretiniano está ocupado por un exudado rico en proteínas. Obsérvese la ausencia de segmentos externos de los fotorreceptores (v. fig. 29-16 para la orientación de las capas). Esto indica un desprendimiento de retina crónico, que puede ser de origen regmatógeno o no regmatógeno. *Centro*. El desprendimiento vítreo posterior consiste en la separación entre la hialoides posterior y la membrana limitante interna de la retina, y es un signo frecuente de envejecimiento. *Abajo.* Si durante un desprendimiento vítreo posterior la hialoides posterior no se separa limpiamente de la membrana limitante interna de la retina, el humor vítreo ejercerá tracción sobre la retina, que se romperá en este punto. El vítreo licuado puede atravesar el defecto retiniano y separar la retina del EPR. Los segmentos externos de los fotorreceptores están intactos, lo que indica que se trata de un desprendimiento reciente.

(fig. 29-18*B*). La estasis venosa distal al cruce arteriovenoso puede precipitar oclusiones de las ramas venosas retinianas.

En la hipertensión maligna pueden dañarse los vasos de la retina y la coroides. La lesión de los vasos coroideos puede producir infartos coroideos focales, que se ven clínicamente como *manchas de Elschnig*. La lesión de la coriocapilar o capa interna de los vasos coroideos puede, a su vez, dañar el EPR que la cubre y permitir que se acumule exudado en el espacio potencial entre la retina neurosensorial y el EPR, produciendo así un desprendimiento de retina. La exudación de las arteriolas retinianas lesionadas se acumula habitualmente en la capa plexiforme externa de la retina (v. fig. 29-18*A*). El hallazgo oftalmoscópico de una estrella macular –disposición radial de exudados en la mácula en la hipertensión maligna– se debe a la acumulación de exudados en la capa plexiforme externa de la mácula, que se orienta oblicuamente en vez de perpendicular a la superficie retiniana.

La oclusión de arteriolas retinianas puede producir infartos de la capa de fibras nerviosas de la retina (formada por los axones de la capa de células ganglionares retinianas). El transporte axoplásmico en la capa de fibras nerviosas se interrumpe en el punto de lesión axónica, y la acumulación de mitocondrias en los extremos edematosos de los axones dañados crea la ilusión histológica de células *(cuerpos citoides)*. Existen colecciones de cuerpos citoides en los infartos de la capa de fibras nerviosas, que se ven oftalmoscópicamente como «focos blancos algodonosos» (fig. 29-19). Aunque los infartos de la capa de fibras nerviosas se describen aquí en el contexto de la hipertensión, pueden encontrarse en diversas vasculopatías retinianas oclusivas, como la que se observa en individuos con sida y que es similar a la vasculopatía encefálica típica de esta enfermedad.

Diabetes mellitus

La diabetes mellitus puede afectar gravemente al ojo. Ya se han mencionado los efectos de la hiperglucemia sobre el cristalino y el iris. El engrosamiento de la membrana basal de la parte plegada del cuerpo ciliar es un marcador histológico fiable de diabetes ocular (fig. 29-20) y recuerda a los cambios similares en el mesangio glomerular. Ahora nos centraremos en la microangiopatía retiniana típica de la diabetes mellitus, que sirve de prototipo para estudiar otras microangiopatías retinianas.

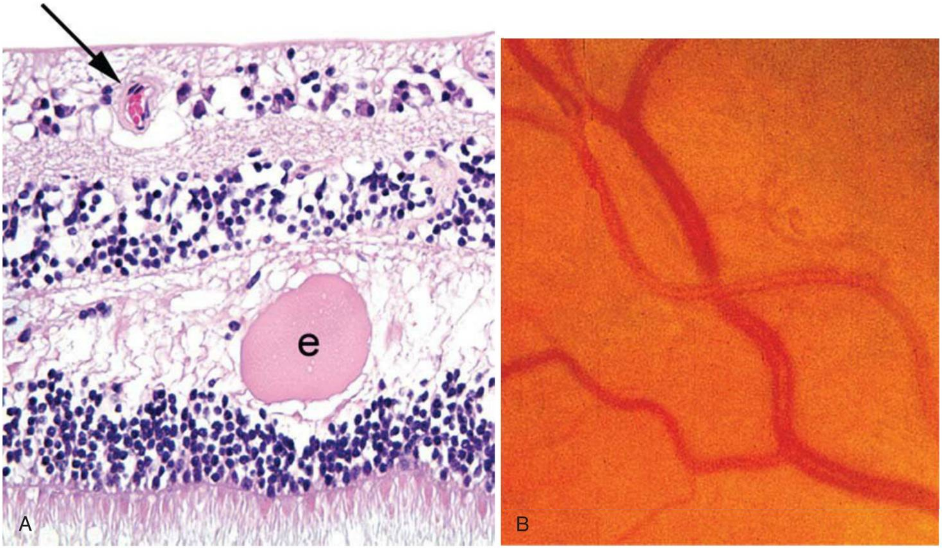


Figura 29-18 La retina en la hipertensión. **A.** La pared de la arteriola retiniana *(flecha)* está engrosada. Obsérvese el exudado (e) en la capa plexiforme externa de la retina. **B.** Fondo de ojo en la hipertensión. El diámetro de las arteriolas está reducido, y el color de la columna sanguínea parece menos saturado (en hilo de cobre). Si la pared del vaso fuera aún más gruesa, disminuiría el color rojo de los vasos, que se verían clínicamente con el aspecto de «hilos de plata». En esta retinografía, las venas están comprimidas donde se cruzan con una arteriola esclerótica. (**B,** por cortesía del Dr. Thomas A. Weingeist. Department of Ophthalmology and Visual Science, University of Iowa, Iowa City, Ia.)

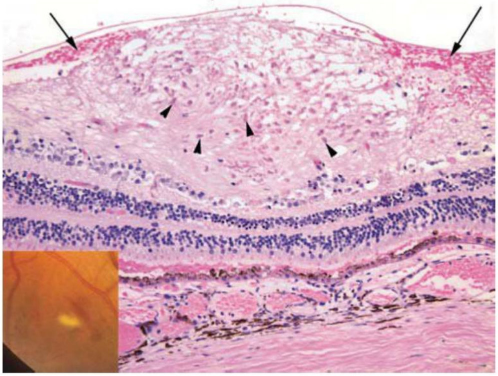


Figura 29-19 Infarto de la capa de fibras nerviosas. En el *recuadro* se muestra un «exudado blanco algodonoso», adyacente a una hemorragia en astilla (de la capa de fibras nerviosas). En la microfotografía se muestra la histología de un exudado blanco algodonoso (infarto en la capa de fibras nerviosas de la retina). Un edema focal de la capa de fibras nerviosas está ocupado por numerosos cuerpos citoides rojos o rosados *(puntas de flecha)*. La hemorragia *(flechas)* que rodea el infarto de la capa de fibras nerviosas como se ve en la imagen es un hallazgo variable no uniforme. (Retinografía, por cortesía del Dr. Thomas A. Weingeist. Department of Ophthalmology and Visual Science, University of Iowa, Iowa City, Ia.)

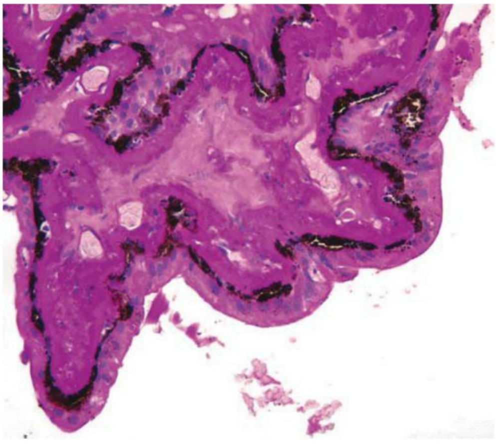


Figura 29-20 Cuerpo ciliar en una diabetes crónica, con tinción de ácido peryódico de Schiff. Obsérvese el intenso engrosamiento de la membrana basal de los epitelios del cuerpo ciliar, que recuerda a los cambios mesangiales en el glomérulo renal.

MORFOLOGÍA

La vasculopatía retiniana de la diabetes puede clasificarse como **retinopatía diabética no proliferativa** y **proliferativa.**

La **retinopatía diabética no proliferativa** comprende un espectro de cambios que incluyen anomalías estructurales y funcionales de los vasos retinianos (es decir, situadas por debajo de la membrana limitante interna retiniana). Como ocurre con la microangiopatía diabética en general, **hay engrosamiento de la membrana basal de los vasos sanguíneos de la retina.** Además, disminuye la proporción de pericitos respecto al número de células endoteliales. Los **microaneurismas** son una importante manifestación de la microangiopatía diabética. Típicamente son menores que la resolución de los oftalmoscopios directos, y lo que habitualmente se describe como microaneurismas en la oftalmoscopia pueden en realidad ser microhemorragias retinianas. Los cambios estructurales de la circulación retiniana se han vinculado a una alteración fisiológica de la barrera hematorretiniana. Conviene recordar que el VEGF fue inicialmente denominado factor de permeabilidad vascular. Por eso, la microcirculación retiniana en los diabéticos puede mostrar una extravasación excesiva, dando lugar a un **edema macular,** causa frecuente de pérdida visual en estos pacientes. Los cambios vasculares también pueden producir **exudados** que se acumulan en la capa plexiformeexterna. Aunque la microcirculación retiniana a menudo es hiperpermeable, también está sujeta a los efectos de las microoclusiones. Tanto la incompetencia vascular como las microoclusiones pueden visualizarse clínicamente mediante la inyección intravenosa de fluoresceína. La falta de perfusión de la retina por el cambio microcirculatorio antes descrito se asocia a regulación al alza del VEGF y angiogenia intrarretiniana (localizada bajo la membrana limitante interna de la retina).

La **retinopatía diabética proliferativa** se define por la aparición de nuevos vasos que se originan en la superficie de la papila óptica («neovascularización papilar») o en la superficie retiniana (designada a veces con el confuso término de «neovascularización en otra localización») (v. fig. 24-42*C*). El concepto de «neovascularización retiniana» solo se aplica cuando los neovasos formados rompen la membrana limitante interna de la retina. La cantidad y localización de la neovascularización retiniana determinan el tratamiento de la retinopatía diabética proliferativa por parte del oftalmólogo. La retícula de neovasos se denomina membrana neovascular. Está compuesta de vasos angiógenos acompañados o no de un importante componente de sostén fibroso o glial (fig. 29-21*B*).

Si el vítreo no se ha desprendido y la hialoides posterior está intacta, las membranas neovasculares se extienden a lo largo del plano potencial entre la membrana limitante interna de la retina y la hialoides posterior. Si el vítreo se separa de la membrana limitante interna **(desprendimiento vítreo posterior)**, puede haber una hemorragia masiva por rotura de la membrana neovascular. Además, la cicatrización asociada a la organización de la membrana neovascular retiniana puede arrugar la retina, alterando la orientación de los fotorreceptores retinianos y causando distorsión visual, y puede ejercer tracción sobre la retina, separándola del EPR (desprendimiento de retina). El **desprendimiento de retina por tracción** puede empezar como un desprendimiento no regmatógeno, aunque la tracción grave puede desgarrar la retina y dar lugar a un desprendimiento por tracción regmatógeno.

La neovascularización retiniana puede acompañarse de formación de membranas neovasculares sobre la superficie del iris, al parecer por aumento del nivel de VEGF en el humor acuoso. La contracción de estas membranas iridianas puede originar adherencias entre el iris y la malla trabecular (sinequias anteriores) que ocluyan la principal vía de drenaje del humor acuoso y den lugar a la elevación de la presión intraocular **(glaucoma neovascular).**

La ablación de la retina no perfundida mediante fotocoagulación con láser o criopexia consigue la regresión de la neovascularización, tanto retiniana como del iris, destacando la importante función de la hipoxia retiniana en estos trastornos. Más recientemente, la inyección de inhibidores del VEGF en el vítreo se ha empleado para tratar el edema macular diabético y la neovascularización retiniana, en un satisfactorio ejemplo del modo en el que el conocimiento de la patogenia molecular de una enfermedad puede repercutir en la instauración de estrategias terapéuticas positivas.

Retinopatía del prematuro (fibroplasia retrolenticular)

En recién nacidos a término, la parte nasal (medial) de la retina está vascularizada, pero la zona temporal (lateral) de la periferia retiniana no lo está completamente. En prematuros o recién nacidos de bajo peso tratados con oxígeno, los vasos retinianos inmaduros de la periferia retiniana temporal pueden constreñirse, haciendo que el tejido retiniano distal a esta zona sufra isquemia. La isquemia retiniana puede estimular la producción de factores angiógenos, como el VEGF, y dar lugar a angiogenia retiniana. La contracción de la membrana neovascular retiniana periférica resultante puede «arrastrar» la parte temporal de la retina hacia la zona periférica, desplazando la mácula (situada temporal al nervio óptico) lateralmente. La contracción de la membrana neovascular puede generar la fuerza suficiente para causar desprendimiento de retina. El uso de inhibidores del VEGF en esta alteración se está investigando.

Retinopatía falciforme, vasculitis retiniana y retinopatía por radiación

La retinopatía que afecta a los individuos con hemoglobinopatía falciforme (v. capítulo 14) se ha dividido en dos tipos semejantes a los de la retinopatía diabética: no proliferativa (cambios angiopáticos intrarretinianos) y proliferativa (neovascularización retiniana). La vía común final de ambos tipos es la oclusión vascular. La baja tensión de oxígeno en los vasos sanguíneos de la retina periférica produce drepanocitos y oclusiones microvasculares. En la forma no proliferativa (que ocurre en pacientes con genotipos de hemoglobina SS y SC), se cree que las *oclusiones vasculares* ocasionan hemorragias prerretinianas, intrarretinianas y subretinianas. La resolución de dichas hemorragias puede dar lugar a la aparición de diversas alteraciones oftalmoscópicas, como *parches salmón, manchas iridiscentes* y *«soles» negros*. La organización de una hemorragia prerretiniana puede producir tracción retiniana y *desprendimiento de retina*. Las oclusiones vasculares también pueden contribuir a la angiogenia por el aumento de VEGF y factor de crecimiento fibroblástico básico. Esto puede dar lugar a zonas de neovascularización retiniana florida en la periferia de la retina, descritas clínicamente como «corales».

También puede haber neovascularización en otros cuadros clínicos, como la vasculitis retiniana periférica y tras radioterapia por tumores intraoculares. La característica común de estas enfermedades es la lesión de los vasos retinianos, que produce zonas de isquemia retiniana que promueven la angiogenia y sus complicaciones: hemorragias y tracción, que a su vez causa desprendimiento.

Oclusiones arteriales y venosas retinianas

La arteria central de la retina o sus ramas pueden ocluirse por trastornos generales que afecten a los vasos sanguíneos. Por ejemplo, la luz de la arteria central de la retina puede



Figura 29-21 La retina en la diabetes mellitus (v. fig. 29-16 para un esquema de la estructura retiniana). **A.** Ovillo de vasos anómalos justo por debajo de la membrana limitante interna de la retina en la mitad derecha de la microfotografía *(entre flechas).* Este es un ejemplo de angiogenia intrarretiniana llamado anomalía microvascular intrarretiniana (AMIR). Obsérvese la hemorragia retiniana en la capa plexiforme externa en la *mitad izquierda.* Faltan las capas de células ganglionares y de fibras nerviosas –los axones de las células ganglionares–. El espacio claro entre la membrana limitante interna a la *izquierda* del foco de AMIR está formado principalmente por células gliales retinianas (de Müller). La ausencia de las capas de células ganglionares y de fibras nerviosas es típica del glaucoma. La diabetes mellitus crónica de este paciente se complicó con neovascularización del iris y glaucoma por cierre angular secundario (glaucoma neovascular). **B.** En este corte teñido con ácido peryódico de Schiff, la membrana limitante interna está señalada con *flechas gruesas,* y la hialoides posterior del vítreo, con una *flecha fina.* En el espacio potencial entre estas dos estructuras, los vasos a la izquierda de la *flecha fina* están recubiertos de un estroma fibrosoglial, y se verían oftalmoscópicamente como una membrana neovascular blanquecina. El vaso de pared fina a la derecha de la *flecha fina* no está rodeado por tejido conjuntivo. Un desprendimiento vítreo posterior en un ojo como este podría ejercer tracción en estos neovasos y precipitar una hemorragia vítrea masiva. **C.** Vista oftalmoscópica de una neovascularización retiniana (conocida clínicamente como neovascularización en «otra localización» en contraste con la ocurrida en la papila óptica) que forma una membrana neovascular.

estrecharse significativamente por ateroesclerosis, lo que predispone a la aparición de trombosis. Los émbolos de la arteria central de la retina pueden proceder de trombos cardíacos o placas ateromatosas ulceradas en las arterias carótidas. Los fragmentos de las placas ateroescleróticas pueden alcanzar la circulación retiniana *(placas de Hollenhorst).* La oclusión total de una rama arterial retiniana puede producir un infarto segmentario de la retina. La interrupción súbita del aporte sanguíneo hace que la retina (que deriva embriológicamente del tejido encefálico) sufra un edema agudo y se vuelva opaca. Oftalmoscópicamente, el fondo del ojo de la zona afectada se ve blanco en vez de rojo o anaranjado, debido a que la opacidad retiniana bloquea la visión de la coroides muy vascularizada.

La oclusión total de la arteria central de la retina puede producir un *infarto difuso* de la retina. Tras una oclusión aguda, la retina se ve relativamente opaca mediante oftalmoscopia. La fóvea y fovéola son fisiológicamente finas, por lo que no solo permiten que siga siendo visible el tono rojo anaranjado normal de la coroides, sino que este destaca por la opacificación de la retina circundante –es el origen de la *mancha rojo cereza* típica de la oclusión de la arteria central de la retina–. Este signo también puede verse en raras enfermedades de depósito, como las enfermedades de *Tay-Sachs* y *Niemann-Pick,* debido a la estructura de la retina. El material almacenado se acumula en las células ganglionares de la retina, que forman una capa gruesa en la mácula que rodea la fóvea, mientras que esta carece de células ganglionares. Por eso, la fóvea es relativamente transparente y deja ver los vasos coroideos subyacentes bordeados por retina relativamente opaca, debido a la acumulación de material de depósito en las células ganglionares de la mácula perifoveal (fig. 29-22).

La *oclusión venosa retiniana* puede ocurrir con o sin isquemia. En la oclusión venosa isquémica, aumenta la expresión de VEGF y otros factores proangiógenos en la retina, causando neovascularización de la retina y la superficie de la papila, así como en el iris, con el consiguiente glaucoma por cierre angular. Se deduce que la inyección de antagonistas del VEGF en el vítreo puede desempeñar un importante papel en el tratamiento de este trastorno. La oclusión venosa retiniana no isquémica puede complicarse con hemorragias, exudados y edema macular, pero rara vez va seguida de neovascularización retiniana o del iris.

Degeneración macular asociada a la edad (DMAE)

La DMAE es consecuencia de una lesión en la mácula, necesaria para la visión central. Presenta dos formas, seca y húmeda, diferenciadas por la presencia de neoangiogenia en la segunda y ausencia de esta en la primera. Como indica su nombre, está claro que la edad es un factor de riesgo para

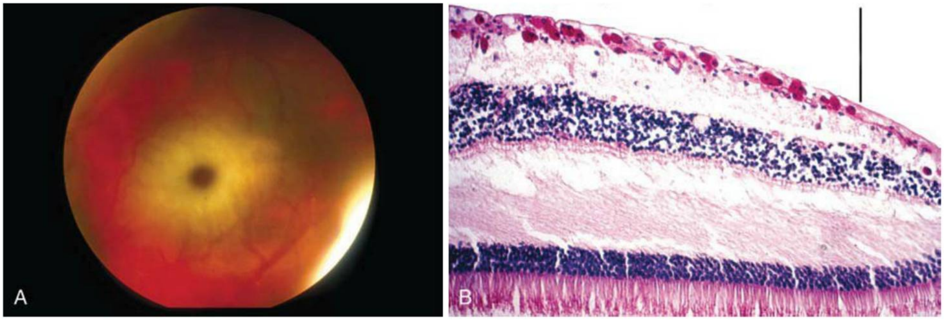


Figura 29-22 Mancha rojo cereza en la enfermedad de Tay-Sachs. **A.** Retinografía de la mancha rojo cereza en la enfermedad de Tay-Sachs. **B.** Microfotografía de la mácula de un individuo con enfermedad de Tay-Sachs teñida con ácido peryódico de Schiff para resaltar la acumulación de gangliósidos en las células ganglionares retinianas. La presencia de células ganglionares llenas de gangliósidos por fuera de la fóvea bloquea la transmisión del color rojo anaranjado normal de la coroides, pero la ausencia de células ganglionares en la fóvea (a la derecha de la *barra vertical*) permite visualizar este color rojo anaranjado normal, dando lugar a la llamada mancha rojo cereza. (**A,** por cortesía del Dr. Thomas A. Weingeist. Department of Ophthalmology and Visual Science, University of Iowa, Iowa City, Ia. **B,** tomado de la colección docente del Armed Forces Institute of Pathology.)

este trastorno. La incidencia acumulada de degeneración macular asociada a la edad (DMAE) en individuos de 75 años o más es del 8% y, debido al aumento de la longevidad, la DMAE se está convirtiendo en un problema de salud pública muy importante.

La DMAE atrófica o «seca» se caracteriza oftalmoscópicamente por depósitos difusos o aislados en la membrana de Bruch (drusas) y atrofia geográfica del EPR. En los afectados por esta enfermedad, la pérdida de visión es importante y actualmente no tiene un tratamiento eficaz. Se está investigando el abordaje regenerativo para reemplazar las células del EPR lesionadas por células madre.

La DMAE neovascular o «húmeda» se caracteriza por *neovascularización coroidea,* definida por la presencia de vasos angiógenos que parecen originarse de la coriocapilar y penetran a través de la membrana de Bruch bajo el EPR (fig. 29-23). Esta membrana neovascular también puede atravesar el EPR y situarse justo por debajo de la retina neurosensorial. Los vasos de esta membrana pueden ser demasiado permeables, y la sangre exudada puede organizarse por acción de las células del EPR y formar cicatrices maculares. En ocasiones, estos vasos son el origen de la hemorragia, y causan una sufusión hemática localizada que puede confundirse clínicamente con una neoplasia intraocular o bien dar lugar a una hemorragia vítrea difusa. Actualmente, el tratamiento de la DMAE neovascular se basa en la inyección de antagonistas del VEGF en el vítreo del ojo afectado.

Pueden aparecer membranas neovasculares coroideas en otras enfermedades no relacionadas con el envejecimiento, como miopía patológica (mancha de Fuchs), rotura de la membrana de Bruch (por traumatismo u otras causas), o como una respuesta inmunológica frente a la histoplasmosis sistémica (síndrome de presunta histoplasmosis ocular).

Para comprender la patogenia de la DMAE es importante reconocer la existencia de una unidad estructural y funcional compuesta por el EPR, la membrana de Bruch (que contiene la membrana basal del EPR) y la capa más interna de la vasculatura coroidea, la coriocapilar. Las alteraciones de cualquiera de los elementos de esta «unidad» afectan a la salud de los fotorreceptores situados por encima, generando pérdida de visión.

Se estima que casi el 71% de los casos tienen un componente genético. Actualmente se presta más atención al papel de diversos genes, sobre todo el *CFH* (factor H del complemento) y otros genes reguladores del complemento en la patogenia de esta enfermedad. Todas las variantes de genes reguladores del complemento asociadas a DMAE parecen ver reducida su función, lo que implica que es posible que la enfermedad se deba a exceso de actividad del complemento. Factores ambientales, como el consumo de cigarrillos o la exposición a luz intensa, también aumentan la incidencia de DMAE en personas con predisposición genética. Por ejemplo, personas con un genotipo asociado a riesgo que fuman al menos 10 cajetillas-año (es decir, un mínimo de 20 cigarrillos diarios durante 10 años) tienen un riesgo 144 veces mayor de sufrir la forma neovascular de la DMAE que personas con el mismo genotipo que hayan fumado menos de 10 cajetillas-año. Buena parte del actual trabajo en este campo se centra en dilucidar el mecanismo de lesión retiniana asociada al complemento en la DMAE y la medida en la que exposiciones ambientales como el consumo de tabaco influyen en el desarrollo de la enfermedad.

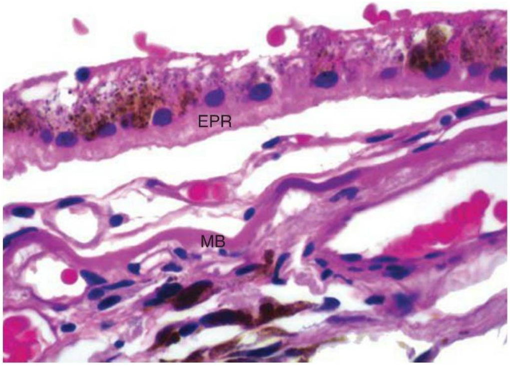


Figura 29-23 Degeneración macular «húmeda» asociada a la edad. Se observa una membrana neovascular entre el EPR y la membrana de Bruch (MB). Obsérvese la coloración azulada de la membrana de Bruch a la derecha de la leyenda, que indica calcificación focal.

Otras degeneraciones retinianas

Retinitis pigmentaria

La retinitis pigmentaria es una alteración hereditaria inducida por mutaciones que afectan a bastones y conos o al EPR. Provoca grados variables de deterioro visual, incluyendo algunos casos de ceguera total. El término «*retinitis*» *pigmentaria* es una desafortunada reliquia de tiempos en los que se pensaba erróneamente que eran de origen inflamatorio. Los trastornos incluidos en la denominación de retinitis pigmentaria son bastante frecuentes, con una incidencia de 1 caso por 3.600 individuos. Pueden heredarse de forma recesiva ligada al cromosoma X, autosómica recesiva o autosómica dominante (la edad de comienzo se correlaciona con el patrón de herencia, siendo la retinitis pigmentaria autosómica dominante la que empieza a edades más tardías). La retinitis pigmentaria puede formar parte de un síndrome, como el *síndrome de Bardet-Biedl,* el *síndrome de Usher* o la *enfermedad de Refsum,* o puede presentarse aislada (retinitis pigmentaria no sindrómica).

La retinitis pigmentaria se debe a mutaciones de más de 60 genes que regulan el funcionamiento de las células fotorreceptoras o el EPR: genes que regulan la cascada visual y el ciclo visual, genes estructurales (transpaninas), factores de transcripción, vías catabólicas retinianas y metabolismo mitocondrial. *Típicamente se pierden por apoptosis tanto conos como bastones,* aunque en proporciones variables. La pérdida de bastones puede originar una *ceguera nocturna* precoz y contracción de los campos visuales. Al perderse los conos, puede afectarse la *agudeza visual central.* Clínicamente, la atrofia retiniana se acompaña de constricción de los vasos retinianos y atrofia de la cabeza del nervio óptico («palidez cérea» de la papila), con acumulación de pigmento retiniano alrededor de los vasos sanguíneos, motivo por el que se habla de «pigmentaria». El electrorretinograma revela anomalías características de esta enfermedad.

Retinitis

Diversos patógenos pueden contribuir a la aparición de retinitis infecciosa. Por ejemplo, *Candida* puede diseminarse por vía hematógena a la retina, sobre todo en drogadictos por vía parenteral o en la candidemia sistémica de otras causas. La diseminación hematógena de patógenos a la retina típicamente da lugar a múltiples abscesos retinianos. Como se ha mencionado previamente, la retinitis por citomegalovirus es una importante causa de morbilidad visual en individuos inmunodeprimidos, sobre todo con sida.

Neoplasias retinianas

Retinoblastoma

El retinoblastoma es el cáncer intraocular primario más común en la infancia. Ya se ha comentado en detalle la genética molecular del retinoblastoma (v. capítulo 7). Aunque el término *retinoblastoma* puede sugerir que se origina a partir de una célula retiniana primitiva capaz de diferenciarse tanto a células gliales como neuronales, ahora se sabe que la célula de origen del retinoblastoma es un progenitor neuronal. Debe recordarse que aproximadamente el 40% de los casos se dan en individuos que heredan una mutación germinal de un alelo *RB*. El retinoblastoma se desarrolla cuando el progenitor retiniano sufre una segunda mutación somática y se pierde la función del gen RB. En los casos esporádicos, los dos alelos RB se pierden por mutaciones somáticas. Los retinoblastomas asociados a mutaciones de células germinales suelen ser bilaterales. Además, pueden estar asociados a pinealoblastoma (retinoblastoma «trilateral»), con un pronóstico infausto.

MORFOLOGÍA

La anatomía patológica del retinoblastoma, tanto de tipo hereditario como esporádico, es idéntica. Los tumores pueden contener elementos indiferenciados y diferenciados. Los primeros se ven como colecciones de pequeñas células redondeadas con núcleos hipercromáticos. En los tumores bien diferenciados hay **rosetas de Flexner-Wintersteiner** y *fleurettes* (florecillas) que reflejan diferenciación a fotorreceptores. No obstante, debe señalarse que el grado de diferenciación del tumor no parece asociarse al pronóstico. Como se observa en la figura 29-24, se encuentran células tumorales viables rodeando los vasos sanguíneos tumorales, con zonas de necrosis típicamente situadas en las zonas avasculares, lo que ilustra cómo depende el tumor de su aporte vascular. Las zonas focales de calcificación distrófica son típicas del retinoblastoma.

Para tratar de conservar la visión al eliminar el tumor, muchos oncólogos oculares intentan disminuir el volumen tumoral con quimioterapia, incluida la administración selectiva del fármaco en el ojo a través de la arteria oftálmica; tras la quimiorreducción, los tumores pueden ser destruidos mediante láser o criopexia. El retinoblastoma tiende a diseminarse al encéfalo, la médula ósea y, rara vez, a los pulmones. El pronóstico se ensombrece si hay extensión extraocular o invasión del nervio óptico o la coroides. Se ha descrito una variante de retinoblastoma –retinocitoma o retinoma– que parece comportarse como una lesión premaligna. La aparición de un retinoblastoma en un ojo y un retinocitoma en el otro es típica del retinoblastoma hereditario.

Linfoma retiniano

El linfoma retiniano primario es un tumor agresivo que, de forma característica, afecta a las dos capas retinianas procedentes del cerebro: la retina neurosensorial y el EPR. El linfoma intraocular primario tiende a aparecer en individuos ancianos y puede confundirse clínicamente con una uveítis. La mayoría son linfomas difusos de linfocitos B grandes (v. capítulo 13). Es común la diseminación al cerebro a través del nervio óptico. El diagnóstico depende de la demostración de células linfomatosas en un aspirado vítreo.

CONCEPTOS CLAVE

- El **desprendimiento de retina,** separación de la retina neurosensitiva del epitelio pigmentario retiniano, puede ser consecuencia de una rotura en la retina (desprendimiento regmatógeno) o desarrollarse sin rotura, por afectación patológica en la retina o por debajo de ella (desprendimiento no regmatógeno).
- Al oftalmoscopio, el aspecto clínico de la retina puede asociarse a alteraciones patológicas específicas: el cambio de calibre y color de los vasos retinianos refleja diversos grados de arterioloesclerosis, y la localización de hemorragias y exudados en la retina se relaciona con las correspondientes localizaciones en las capas retinianas.
- Entre las principales causas de ceguera debidas a angiogenia intraocular patológica se cuentan, entre otras, retinopatía diabética

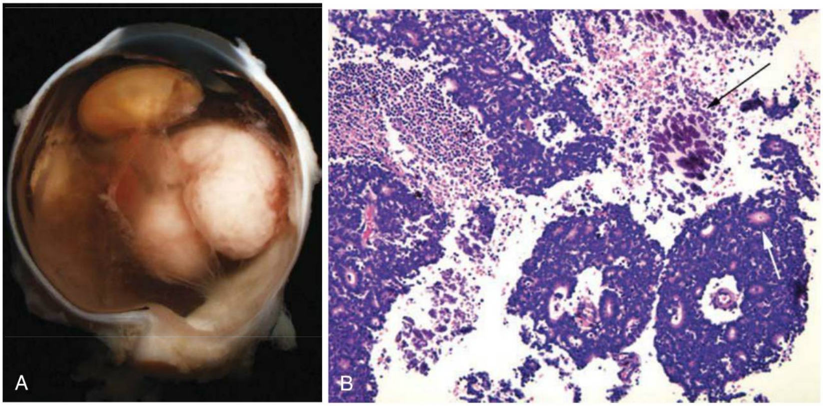


Figura 29-24 Retinoblastoma. **A.** Fotografía macroscópica de un retinoblastoma. **B.** Las células tumorales parecen viables en las cercanías de los vasos sanguíneos, pero se observa necrosis al aumentar la distancia al vaso. Hay una calcificación distrófica *(flecha negra)* en las zonas de necrosis tumoral. Se ven rosetas de Flexner-Wintersteiner –agregados en una capa de células tumorales alrededor de una aparente «luz»– por todo el tumor; la *flecha blanca* señala una de dichas rosetas.

proliferativa y degeneración macular asociada a la edad exudativa (húmeda). Los antagonistas del VEGF pueden prevenir la pérdida de visión en muchos de estos trastornos.

- El retinoblastoma es el tumor intraocular primario más común en niños.
- El linfoma retiniano primario es un tumor agresivo que frecuentemente afecta al cerebro.

Nervio óptico

Al ser un fascículo sensorial del sistema nervioso central, el nervio óptico está cubierto por meninges y bañado en líquido cefalorraquídeo. La anatomía patológica del nervio óptico es similar a la del encéfalo. Por ejemplo, las neoplasias primarias más frecuentes del nervio óptico son el glioma (típicamente un *astrocitoma pilocítico*) y el meningioma.

Neuropatía óptica isquémica anterior

Existen sorprendentes semejanzas entre el accidente cerebrovascular y una enfermedad oftalmológica denominada *neuropatía óptica isquémica anterior* (NOIA). Desde el punto de vista clínico, el término *NOIA* engloba un grupo de lesiones del nervio óptico que van desde la isquemia al infarto. Por eso, la interrupción parcial transitoria del flujo sanguíneo del nervio óptico puede producir episodios de pérdida visual pasajera, mientras que la interrupción total del flujo puede dar lugar a un infarto del nervio óptico, sea segmentario o total. Las zonas de isquemia relativa pueden rodear infartos segmentarios del nervio óptico. Es posible recuperar la función del nervio óptico en estas zonas mal perfundidas pero no infartadas. El nervio óptico no se regenera y la pérdida visual secundaria a un infarto es permanente.

La interrupción de la irrigación del nervio óptico puede deberse a inflamación de los vasos que lo nutren, o a émbolos o trombosis. Puede producirse ceguera total por infartos bilaterales del nervio óptico en la arteritis temporal, por lo que esta enfermedad debe tratarse de modo urgente con megadosis de corticoesteroides.

Papiledema

El edema de la cabeza del nervio óptico puede deberse a compresión del nervio (como en un tumor primario del nervio óptico cuando la inflamación del nervio produce edema papilar unilateral) o a elevaciones de la presión del líquido cefalorraquídeo que rodea al nervio (produciendo típicamente edema papilar bilateral). El aumento concéntrico de la presión en torno al nervio favorece la estasis venosa e interfiere en el transporte axoplásmico, causando edema de la cabeza del nervio óptico. El edema de la papila óptica en los casos de hipertensión intracraneal es típicamente bilateral, y se denomina habitualmente *papiledema.* Es típico que el papiledema agudo por hipertensión craneal no se asocie a pérdida de visión. Oftalmoscópicamente, la papila óptica está edematosa e hiperémica, a diferencia de lo que ocurre en la fase aguda de la neuropatía óptica isquémica anterior, que cursa con papila pálida y edematosa por la hipoperfusión del nervio (fig. 29-25). En el papiledema secundario a hipertensión craneal, el nervio óptico puede permanecer congestivo durante un período prolongado de tiempo.

Neuropatía óptica glaucomatosa

Como ya se ha comentado, la mayoría de los individuos con glaucoma tienen hipertensión ocular. Sin embargo, existe un pequeño grupo que sufre defectos campimétricos y alteraciones del nervio óptico típicos del glaucoma sin que aumente la presión intraocular; en estos casos se habla de *glaucoma normotensional.* A la inversa, algunos pacientes con hipertensión ocular que son vigilados durante períodos largos de tiempo nunca sufren cambios del campo visual ni excavación del nervio óptico. Por tanto, está claro que la susceptibilidad neuronal a los efectos de la hipertensión ocular es muy variable. Actualmente se están investigando intensamente los mecanismos que puedan proteger de la lesión a los axones del nervio óptico.

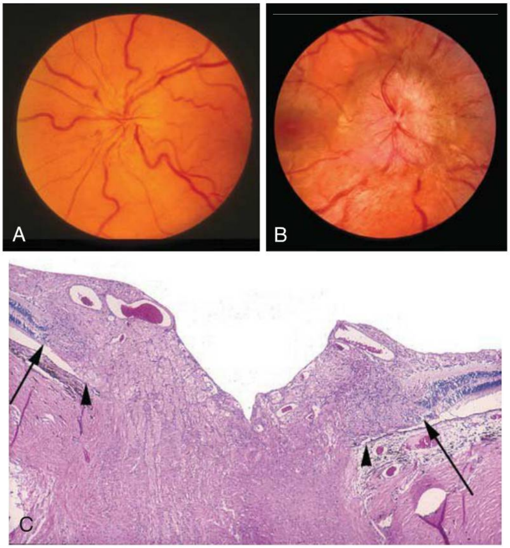


Figura 29-25 Nervio óptico en la neuropatía óptica isquémica anterior (NOIA) y el papiledema. **A.** En la fase aguda de la NOIA, el nervio óptico puede estar edematoso, pero se mantiene relativamente pálido debido a su hipoperfusión. **B.** En el papiledema secundario a hipertensión craneal, el nervio óptico está típicamente edematoso e hiperémico. **C.** Normalmente, la terminación de la membrana de Bruch *(punta de flecha)* se alinea con el comienzo de la retina neurosensorial, como muestra la presencia de núcleos estratificados *(flecha)*, pero en el papiledema el nervio óptico está edematoso y la retina se desplaza lateralmente. Esta es la explicación histológica del borramiento de los bordes de la papila óptica típico de esta afección. (**A** y **B,** por cortesía del Dr. Sohan S. Hayreh. Department of Ophthalmology and Visual Science, University of Iowa, Iowa City, Ia. **C,** tomado de la colección docente del Armed Forces Institute of Pathology.)

MORFOLOGÍA

Típicamente se encuentra una pérdida difusa de células ganglionares y adelgazamiento de la capa de fibras nerviosas retinianas (fig. 29-26), que puede medirse mediante tomografía de coherencia óptica. En casos avanzados, el nervio óptico está excavado y atrófico, una combinación exclusiva del glaucoma. El aumento de presión intraocular en bebés y niños puede originar agrandamiento difuso del ojo **(buftalmos)** o de la córnea **(megalocórnea).** Una vez que el ojo alcanza su tamaño adulto, la elevación prolongada de la presión intraocular puede causar adelgazamiento focal de la esclerótica, con el tejido uveal tapizando la ectasia escleral **(estafiloma).**

Otras neuropatías ópticas

Las neuropatías ópticas pueden ser hereditarias o secundarias a deficiencias nutricionales o a toxinas como el metanol. Los afectados pueden padecer un deterioro visual grave. Si se ven afectadas las fibras nerviosas originadas en la mácula, se pierde agudeza visual central.

La neuropatía óptica hereditaria de Leber se debe a herencia de mutaciones génicas mitocondriales (v. capítulo 5). Como la salud de las neuronas depende del transporte axoplásmico de mitocondrias, las disfunciones de estos orgánulos pueden causar trastornos neurológicos, como neuropatía óptica. La neuropatía óptica de Leber muestra un patrón de herencia materna típico de las mutaciones génicas mitocondriales. Sin embargo, por razones inciertas, afecta más a menudo a los hombres que a las mujeres (9:1). La enfermedad suele iniciarse entre los 10 y los 30 años de edad, con visión borrosa, que a veces evoluciona hasta una pérdida de visión total.

Neuritis óptica

Muchas enfermedades independientes entre sí se han agrupado históricamente en el concepto de neuritis óptica. Por desgracia, el término sugiere inflamación del nervio óptico, lo que puede no describir exactamente los cambios anatomopatológicos. En clínica se emplea el término *neuritis óptica* para describir una pérdida de la vista secundaria a una desmielinización del nervio óptico. Una de las causas más importantes de neuritis óptica es la esclerosis múltiple (v. capítulo 28). De hecho, la neuritis óptica puede ser la primera manifestación de esta enfermedad. El riesgo de sufrir esclerosis múltiple en los 10 años siguientes al primer ataque de neuritis óptica aumenta en las personas afectadas que muestran simultáneamente indicios de lesión encefálica en la resonancia magnética. Las personas con un único episodio de desmielinización del nervio óptico pueden recuperar la visión y seguir sanas.

CONCEPTOS CLAVE

- El término **«neuropatía óptica isquémica anterior»** define un espectro de lesiones isquémicas del nervio óptico, que varían de isquemia transitoria a infarto.
- La inflamación bilateral de las papilas ópticas conocida como **papiledema** se desarrolla por elevación de la presión del líquido cefalorraquídeo y estasis del transporte axoplásmico en el nervio óptico. La inflamación unilateral de la papila óptica puede inducirse por compresión del nervio ótico, como en los tumores primarios de este.
- En el **glaucoma crónico,** el nervio óptico puede atrofiarse y la copa en la superficie del mismo se agranda y profundiza.
- La **neuropatía óptica** puede ser hereditaria (como la de Leber) o deberse a deficiencias nutricionales o a tóxicos como el metanol.

Ojo en fase terminal: atrofia del globo ocular *(ptisis bulbi)*

Los traumatismos, la inflamación intraocular, el desprendimiento de retina crónico y otras enfermedades pueden dan lugar a que el ojo se encoja (a que se atrofie) y sufra una desestructuración interna: atrofia o tisis del globo ocular. Los ojos congénitamente pequeños –hipoplásicos o *microoftálmicos*– no suelen presentar una desorganización interna. Los ojos en tisis muestran los siguientes cambios típicos: presencia de exudación o sangre entre el cuerpo ciliar y la esclerótica y entre la coroides y la esclerótica *(desprendimiento ciliocoroideo);* presencia de una membrana que se extiende a través del ojo desde un lado del cuerpo ciliar al otro *(membrana ciclítica);* desprendimiento de retina crónico, atrofia del nervio óptico, presencia de tejido óseo intraocular, que parece deberse a *metaplasia ósea* del EPR, y engrosamiento escleral, sobre todo posterior. El desprendimiento ciliocoroideo se asocia típica-



Figura 29-26 Retina y nervio óptico en el glaucoma. **A.** *Panel izquierdo*: retina normal; *panel derecho*: retina en un glaucoma de larga evolución (al mismo aumento). Se muestra todo el espesor de la retina *(derecha)* para mostrar su adelgazamiento en el glaucoma. En la retina glaucomatosa, las áreas correspondientes a las capas de fibras nerviosas (CFN) y células ganglionares (CG) están atróficas; se marca la capa plexiforme interna (CPI) como referencia. Obsérvese, además, que la capa nuclear externa de la retina glaucomatosa se alinea con la capa nuclear interna de la retina normal debido al adelgazamiento de la retina en el glaucoma. Véase la figura 29-16 para orientarse. **B.** La excavación glaucomatosa de la papila óptica se debe, en parte, a la pérdida de células ganglionares retinianas, cuyos axones forman el nervio óptico. **C.** Las *flechas* señalan la duramadre del nervio óptico. Obsérvese la anchura del espacio subdural, que es debida a la atrofia del nervio óptico. Hay una excavación acusada de la superficie del nervio óptico debido a un glaucoma de larga evolución.

mente a un estado fisiológico de baja presión intraocular *(hipotonía)*. La tracción normal de los músculos extraoculares sobre un ojo hipotónico puede hacer que el ojo parezca más cuadrado que redondo.

LECTURAS RECOMENDADAS

Órbita

Douglas RS, Gupta S: The pathophysiology of thyroid eye disease. *Curr Opin Ophthalmol* 22:385, 2011. *[Excelente revisión de nuestros conocimientos actuales sobre la patogenia de la enfermedad ocular tiroidea y un comentario sobre la base patológica de las estrategias terapéuticas.]*

Stone JH, Khosroshahi A, Deshpande V, et al: Recommendations for the nomenclature of IgG4-related disease and its individual organ system manifestations. *Arthritis Rhem* 64:3061, 2012. *[Análisis exhaustivo de la relación entre la expresión de IgG4 en la enfermedad inflamatoria localizada y sistémica, incluida la orbitaria.]*

Wallace ZS, Khosroshahi A, Jakobiec FA, et al: IgG-4 related systemic disease as a cause of "idiopathic" orbital inflammation including orbital myositis, and trigeminal nerve involvement. *Surv Ophthalmol* 57:26, 2012. *[Mediante un análisis detallado de un caso y la revisión bibliográfica, los autores distinguen la enfermedad relacionada con IgG en la órbita y otros tipos de inflamación orbitaria.]*

Párpado y conjuntiva

Deprez M, Uffer S: Clinicopathological features of eyelid skin tumors. A retrospective study of 5504 cases and review of the literature. *Am J Dermatopathol* 31:256, 2009. *[Revisión exhaustiva de las neoplasias palpebrales.]*

Verma V, Shen D, Sieving PC, et al: The role of infectious agents in the etiology of ocular adnexal neoplasia. *Surv Ophthalmol* 53:312, 2008. *[En esta revisión se analiza el papel de los agentes infecciosos en algunos trastornos de la conjuntiva y el párpado, como el sarcoma de Kaposi, el papiloma escamoso, el carcinoma epidermoide y el linfoma periocular.]*

Córnea

Chang J-H, Garg NK, Lunde E, et al: Corneal neovascularization: an anti-VEGF therapy review. *Surv Ophthalmol* 57:415, 2012. *[Revisión de la base patológica de la aplicación de antagonistas de VEGF para prevenir y tratar la neovascularización corneal.]*

Elhalis H, Azizi B, Jurkunas UV: Fuchs endothelial dystrophy. *Ocul Surf* 8:173, 2010. *[La distrofia endotelial de Fuchs es una indicación importante para el trasplante de córnea. En esta revisión se resume la base molecular de este trastorno crónico.]*

Sugar J, Macsai MS: What causes keratoconus? *Cornea* 31:716, 2012. *[El queratocono es una indicación frecuente de trasplante de córnea. Los autores revisan las influencias genéticas y ambientales en la patogenia de este proceso.]*

Weiss JS, Møller HU, Lisch W, et al: The IC3D classification of the corneal dystrophies. *Cornea* 27:S1, 2008. *[En este artículo se resume el trabajo de un comité internacional que propuso una clasificación de las distrofias corneales basada en la patogenia molecular y que asoció estos datos moleculares con las manifestaciones fenotípicas de estos cuadros.]*

Glaucoma

Elhawy E, Kamthan G, Dong CQ, et al: Pseudoexfoliation syndrome, a systemic disorder with ocular manifestations. *Hum Genom* 6:1,

2012. *[Revisión sobre la patogenia molecular de este tipo de glaucoma de ángulo abierto y comentario sobre la naturaleza sistémica de este proceso.]*

Fingert JH: Primary open angle glaucoma genes. *Eye* 25:587, 2011. *[Revisión exhaustiva de la genética molecular del glaucoma primario de ángulo abierto.]*

Úvea

Abdel-Rahman MH, Christopher BN, Faramawi MF, et al: Frequency, molecular pathology and potential clinical significance of partial chromosome 3 aberrations in uveal melanoma. *Mod Pathol* 24:954, 2011. *[En este artículo se resume la aplicación de la citogenética para definir el pronóstico del melanoma de úvea.]*

Butler NJ, Thorne JE: Current status of HIV infection and ocular disease. *Curr Opin Ophthalmol* 23:517, 2012. *[Esta revisión plantea la relación entre la infección por VIH y la inflamación ocular, sobre todo retinitis y uveítis.]*

Harbour JW: The genetics of uveal melanoma: an emerging framework for targeted therapy. *Pigment Cell Melanoma Res* 25:171, 2012. *[Genética molecular del melanoma de úvea y estrategias terapéuticas basadas en la patogenia molecular.]*

Onken MD, Worley LA, Char DH, et al: Collaborative ocular oncology group report number 1: prognostic validation of a multi-gene prognostic assay in uveal melanoma. *Ophthalmology* 119:1596, 2012. *[Descripción de un estudio multicéntrico para valorar la validez de un perfil de expresión genético a la hora de establecer el pronóstico de los pacientes con un melanoma primario de úvea.]*

Retina

Antonetti DA, Klein R, Gardner TW: Mechanisms of disease: diabetic retinopathy. *New Eng J Med* 366:1227, 2012. *[Destacada y exhaustiva revisión sobre la patogenia de la retinopatía diabética.]*

Daiger SP, Bowne SJ, Sullivan LS: Perspective on genes and mutations causing retinitis pigmentosa. *Arch Ophthalmol* 125:151, 2007. *[Revisión de la genética molecular de diversos trastornos, que se agrupan bajo el término «retinitis pigmentaria.]*

Dimaras H, Kimani K, Dimba EOA, et al: Retinoblastoma. *Lancet* 379:1436, 2012. *[Revisión exhaustiva sobre el retinoblastoma, sus manifestaciones clínicas, la patogenia molecular, la patología y las estrategias terapéuticas.]*

Chan C-C, Rubenstein JL, Coupland SE, et al: Primary vitreoretinal lymphoma: a report from an international primary central nervous system lymphoma collaborative group symposium. *Oncologist* 16:1589, 2011. *[Excelente y exhaustiva descripción del linfoma primario de retina, incluida su anatomía patológica.]*

Lim LS, Mitchell P, Seddon JM, et al: Age-related macular degeneration. *Lancet* 379:1728, 2012. *[Excelente y exhaustiva revisión sobre la degeneración macular asociada a la edad, que incluye la patogenia de este cuadro y la base patológica del tratamiento molecular.]*

Rivera JC, Sapieha P, Joyal J-S, et al. *Neonatology* 100:343, 2011. *[Revisión exhaustiva de la patogenia de la retinopatía de la prematuridad.]*

Nervio óptico

Bernstein SL, Johnson MA, Miller NR: Nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy (NAION) and its experimental models. *Prog Retin Eye Res* 30:167, 2011. *[Aunque este artículo aborda la NOAI no asociada a arteritis, la patogenia de las lesiones del nervio óptico se describe de forma detallada.]*

Chang EE, Goldberg JL: Glaucoma 2.0: neuroprotection, neuroregeneration, neuroenhancement. *Ophthalmology* 119:979, 2012. *[La mayor parte del interés se orientaba previamente a implicar el incremento de la presión intraocular en la patogenia y el tratamiento del glaucoma. Esta revisión resalta la importancia de volver a plantearse con intención crítica la patogenia de la enfermedad del nervio óptico: la prevención de las lesiones mediante la neuroprotección y la forma de inducir respuestas adaptativas del nervio ante las lesiones.]*

Newman NJ: Treatment of hereditary optic neuropathies. *Nat Rev Neurol* 8:545, 2012. *[Esta exhaustiva revisión se centra en la neuropatía óptica hereditaria de Leber y los abordajes para comprender las secuelas de la disfunción mitocondrial.]*

Pau D, Al Dubidi N, Yalamanchili S, et al: Optic Neuritis. *Eye* 25:833, 2011. *[Esta revisión actualiza la posible asociación (o falta de ella) entre la neuritis óptica y la esclerosis múltiple.]*

Página deliberadamente en blanco

Índice alfabético

B

C

D

E

J

K

L

M

Q

S